

<https://doi.org/10.17116/molgen201937031113>

SOX9 как одно из центральных звеньев оси регуляции эмбрионального развития и прогрессии рака поджелудочной железы

© С.С. БУЛАНЕНКОВА, Е.В. СНЕЖКОВ, С.Б. АКОПОВ

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (ИБХ РАН), Москва, Россия, 117997

Резюме

Эмбриональное развитие всех систем организма контролируется координируемыми взаимодействиями группы генов, кодирующих мастер-регуляторы развития, которые определяют судьбу клеток в процессе дифференцировки. Эти гены часто вовлечены в процессы злокачественного перерождения клеток. В связи с этим они рассматриваются в качестве мишеней направленной генной терапии при разработке современных подходов к лечению рака. Одной из самых агрессивных форм рака является протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ). Поэтому исследование мастер-регуляторов развития поджелудочной железы (ПЖ) является перспективной задачей. Данный обзор посвящен фактору SOX9, который, являясь одним из ключевых мастер-регуляторов развития поджелудочной железы, принимает также активное участие в индукции ПАПЖ и ее дальнейшей прогрессии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, протоковая аденокарцинома, ацинарно-протоковая метаплазия, мастер-ген, мастер-регулятор, SOX9, обзор.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Буланenkova С.С. — e-mail: sun-lioness@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5304-4590>

Снежков Е.В. — e-mail: cell6370@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8421-9728>

Акопов С.Б. — e-mail: sergeyakopov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3000-8025>

АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ:

Буланenkova С.С. — e-mail: sun-lioness@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Буланenkova С.С., Снежков Е.В., Акопов С.Б. SOX9 как одно из центральных звеньев оси регуляции эмбрионального развития и прогрессии рака поджелудочной железы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(3):113-121. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031113>

SOX9 as one of the central units of regulation axis of pancreas embryogenesis and cancer progression

© S.S. BULANENKOVA, E.V. SNEZHKOVA, S.B. AKOPOV

Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, 117997

Abstract

Embryonic development of all body systems is controlled by coordinated interactions of a group of genes encoding master regulators of development, which determine the fate of cells in the process of differentiation. These genes are often involved in the processes of malignant degeneration of cells. In this regard, they are considered as targets of targeted gene therapy in the development of modern approaches to cancer treatment. One of the most aggressive forms of cancer is pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Thus the study of pancreas master regulators genes is a challenging task. This review is devoted to SOX9, which is one of the key master regulators of pancreatic development and is a crucial factor of induction and progression of PDAC.

Keywords: pancreas, pancreatic ductal adenocarcinoma, acinar-to-ductal metaplasia, master gene, master regulator, SOX9, review.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bulanenkova S.S. — e-mail: sun-lioness@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5304-4590>

Snezhkov E.V. — e-mail: cell6370@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8421-9728>

Akopov S.B. — e-mail: sergeyakopov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3000-8025>

CORRESPONDING AUTHOR:

Bulanenkova S.S. — e-mail: sun-lioness@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bulanenkova S.S., Snezhkov E.V., Akopov S.B. SOX9 as one of the central units of regulation axis of pancreas embryogenesis and cancer progression. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2019;37(3):113-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/molgen201937031113>

Введение

Развитие и жизнеспособность многоклеточных организмов путем сложных взаимодействий молекул и клеток, вовлеченных в пролиферацию, миграцию, дифференциацию, функционирование и апоптоз. Эти взаимодействия строго регулируются. Каждая клетка организма должна постоянно обмениваться информацией с окружающей средой и реагировать на нее, а также на изменения, происходящие в ней. В клетке существует несколько сигнальных путей, таких как Fgf, Hedgehog, Wnt, TGF β , Notch и др. [1, 2], которые циклично включаются или выключаются. Регуляторный эффект сигнальных каскадов достигается путем активации факторов транскрипции, образующих ген-регуляторные сети, в рамках которых они взаимодействуют друг с другом и регулируют экспрессию генов, расположенных ниже по иерархии, а также экспрессию собственных генов [3]. Основопологающую роль в этих сетях выполняет группа генов, кодирующих мастер-регуляторы, играющие ключевую роль в определении судьбы клеток при развитии организма [4]. Несмотря на некоторые разногласия в определении данного термина, в целом мастер-ген можно охарактеризовать как ген, который экспрессируется в начале развития определенного типа клеток, участвует в их дальнейшей специализации и при аномальной экспрессии может привести к перепрограммированию клеток в другой тип [5]. Пристальный интерес к мастер-генам вызван еще и тем, что при внутриклеточных процессах, происходящих при эмбриогенезе, регенерации поврежденных органов и опухолеобразовании используются одни и те же мастер-регуляторы [4, 6]. Так, в процессе опухолеобразования активируются эмбриональные сигнальные каскады и ген-регуляторные сети, приводящие к трансдифференциации и пролиферации клеток, поддержанию отдельной популяции раковых клеток в стволовом состоянии, появлению у ряда эпителиальных клеток мезенхимальных свойств, способствующих их инвазии и распространению по организму (эпителиально-мезенхимальный переход) [7, 8]. Мастер-гены, отвечающие за перечисленные выше процессы, в перспективе могут рассматриваться как маркеры при диагностике рака и как мишени направленной противоопухолевой терапии.

К таким генам-регуляторам относится ген транскрипционного фактора SOX9, играющий критическую роль в процессах эмбриогенеза на многих стадиях. Будучи важным фактором развития и поддержания гомеостаза клеток поджелудочной железы, он рассматривается многими авторами как мастер-регулятор панкреатической программы [9]. В частности, он играет важную роль в процессе канцерогенеза поджелудочной железы (ПЖ). В этом обзоре мы рассмотрим его участие в эмбриогенезе ПЖ и ее злокачественном перерождении.

Свойства белка SOX9 и его гена

Белки группы SOX относятся к семейству белков, содержащих так называемый высококонсервативный ДНК-связывающий домен с высокой подвижностью HMG (High Mobility Group). Геном млекопитающих содержит примерно 20 генов, кодирующих представителей этого семейства, которые разделены на группы А–Н на основании сходства аминокислотной последовательности домена HMG и структурной гомологии аминокислотной последовательности вне домена HMG [10]. Sox9 входит в группу Е. ДНК-связывающий домен HMG, расположенный на N-конце, состоит из трех альфа-спиралей, которые связываются с

малой бороздкой ДНК, вызывая ее расширение и сгибание ДНК в сторону большой бороздки (рис. 1) [11]. Домен HMG узнает консенсусную последовательность (A/TA/TCAAA/TG), расположенную в регуляторных областях контролируемых SOX9 генов [12–14]. Домен содержит в себе 2 сигнала ядерной локализации NLS (nuclear localization signal) — N-концевой, кальмодулин-зависимый, и C-концевой, β -импортин-зависимый, которые участвуют в разных сигнальных путях, что позволяет SOX9 комбинировать эффекты разных клеточных программ [15].

Помимо домена HMG, белок содержит транскрипционный домен на C-конце (см. рис. 1) [12–14]. Он отвечает за взаимодействие SOX9 как с универсальными активаторами транскрипции, такими как CREB-binding protein (CBP)/p300 [16], так и тканеспецифичными [17, 18]. SOX9 может проявлять свою активность в качестве мономера [19], а также образовывать гомодимеры [20] или гетеродимеры с другими белками группы Е [21] посредством димеризационного домена (см. рис. 1) [21].

Домен HMG связывает ДНК с низкой аффинностью, и этого связывания обычно недостаточно для передачи активирующего/репрессирующего сигнала, даже несмотря на наличие активационного домена. SOX9 проявляет свою активность через привлечение белков-партнеров, совместно с которыми он образует активирующий или репрессирующий транскрипционный комплекс на регуляторной последовательности, несущей сайты узнавания SOX9 и его партнера [22]. Это свойство SOX9 (как и ряда других членов группы SOX) позволяет ему включаться в разные клеточные программы в зависимости от того, с каким партнером он взаимодействует, при этом в ходе развития возможен обмен партнерами [12, 13].

Свойства белка SOX9 также могут модулироваться посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование, убиквитинилирование и сумоилирование (см. рис. 1) [12]. Например, фосфорилирование сериновых остатков (S64 и S211) усиливает его ДНК-связывающую способность и повышает транскрипционную активность в отношении целевых генов [23], сумоилирование остатков лизина, напротив, подавляет ее [24].

Экспрессия гена SOX9 контролируется протяженными областями, расположенными в пределах 1 млн п.о. вверх от гена и 1,5 млн п.о. вниз от гена и содержащими универсальные и тканеспецифичные энхансерные элементы [25]. В первой области расположен энхансер, отвечающий за авторегуляцию экспрессии гена SOX9 [26]. *In silico*-анализ показал наличие в промоторной области гена SOX9 сайтов связывания ERBB2, TFII-B, AP-1, NF-B, белков семейств NKX, POU, CREB, KLF, SMAD и других факторов, связанных с канцерогенезом и поддержанием клеток в стволовом состоянии [27].

Таким образом, регуляторная область гена SOX9 и особенности структуры продукта его экспрессии делают его активным элементом ген-регуляторных сетей.

SOX9 — мастер-регулятор развития ПЖ

ПЖ состоит из двух морфологически различных отделов — экзокринного и эндокринного. Эндокринная часть, отвечающая за уровень сахара в крови, организована в островки Лангерганса, которые состоят из клеток 5 типов — α , β , δ , ϵ и PP, секретирующих глюкагон, инсулин, соматостатин, грелин и панкреатический полипептид соответственно. Основную массу железы представляет экзокринная часть, состоящая из ацинарных клеток, продуцирую-

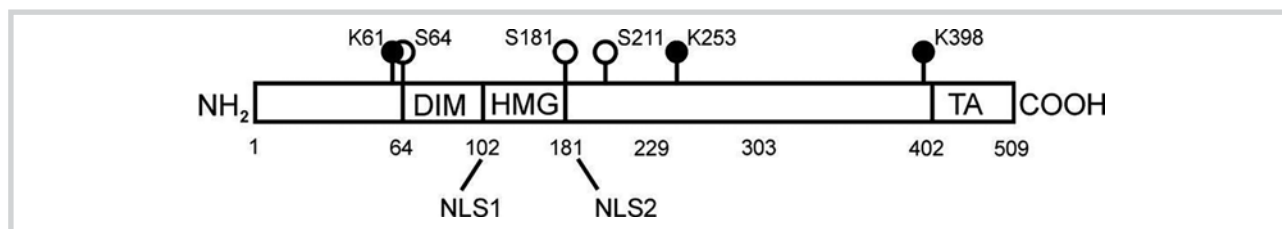


Рис. 1. Схема белка SOX9 (без соблюдения масштаба).

DIM — димеризационный домен; HMG — ДНК-связывающий домен; TA — трансактивационный домен; NLS — сигнал ядерной локализации. Черными и белыми кружками обозначены сайты сумоилирования/убиквитинирования лизина (K) и фосфорилирования серина (S) соответственно. Взято из [12] с изменениями.

щих пищеварительные ферменты, и клеток, выстилающих выводящие протоки. Нарушения в функционировании эндокринных β -клеток могут приводить к развитию сахарного диабета, повреждения экзокринной части вызывают панкреатит и рак ПЖ.

Стадии развития основных типов клеток ПЖ

Основные стадии развития клеток ПЖ представлены на рис. 2. Оба отдела ПЖ возникают из спинного и брюшного выпячиваний энтодермы передней кишки. Дальнейшее развитие клеток ПЖ можно разделить на несколько этапов. На первом этапе в зачатках ПЖ появляются мультипотентные прогениторные клетки (МПК), основная задача которых — воспроизведение самих себя, подавление интестинального и поддержание панкреатического пути развития. На втором этапе развитие ПЖ приводит к образованию разветвленной сети эпителиальных клеток, в каждой ветви которой выделяют два домена — ствол и головку, состоящие из прогениторных клеток, которые становятся более ограниченными в их дифференцировочном потенциале. При этом проацинарные прогениторные клетки расположены в головках, а бипотентные клетки — в стволе. На третьем этапе бипотентные клетки дают развитие двум типам клеток — протоковым и эндокринным. В результате формируется полноценная ПЖ. Более подробно с развитием ПЖ можно ознакомиться в [28–30].

SOX9 и другие факторы развития ПЖ

SOX9 является одним из мастер-регуляторов развития ПЖ [9, 31]. Выключение экспрессии гена *SOX9* у клеток-пред-

шественников ПЖ ведет к ее гипоплазии [32]. Гаплонедастность по *SOX9* вызывает кампомелическую дисплазию, характеризующуюся также и недоразвитием ацинарной и эндокринной частей ПЖ, что указывает на существенную роль *SOX9* в развитии данных типов клеток [33]. Помимо *SOX9*, в развитии ПЖ принимает участие ряд транскрипционных факторов, таких как *Pdx1*, *Ptf1a*, *FoxA2*, *Hnf1 β* (*Tcf2*), *Hnf6* (*Onecut*), *Nkx6.1*, *Hes1*, *Ng2* и др., которые являются активными звеньями ген-регуляторной сети панкреатической программы. Одни из ветвей сети запускаются на этапах формирования клеток-предшественников, другие — в ходе дифференцировки в основные типы клеток ПЖ. На данный момент установлены партнеры *SOX9*, коэкспрессирующиеся с ним на определенных стадиях развития ПЖ (см. таблицу).

Инициация развития ПЖ

SOX9 детектируется уже на стадии индукции развития ПЖ в соответствующем участке кишечной трубки [34]. Примерно в это же время обнаруживаются факторы *FoxA2*, *Pdx1*, *Hnf1 β* , *Hnf6* [34–36] и несколько позднее *Ptf1a* [37]. Между их генами устанавливается сложное взаимодействие от кооперации до регуляции экспрессии друг друга (рис. 3, а).

FoxA2 считается пионерским фактором, отвечающим за открытие хроматина регуляторных областей генов [38–40]. Его сайты связывания расположены в регуляторной области гена *Pdx1*, за счет чего происходит активация последнего [36]. Данное взаимодействие между этими генами сохраняется вплоть до созревания β -клеток [41]. Активация *Pdx1* также может происходить по пути *Hnf1 β* -*Hnf6*-*Pdx1* [35]. В экспериментах *in vitro* было показано, что

Ключевые транскрипционные факторы развития ПЖ (адаптировано из [29])

Стадия развития/тип клеток	Транскрипционные факторы
Индукция развития ПЖЖ	<i>FoxA2</i> (<i>Hnf3β</i>), <i>Pdx1</i> , <i>Ptf1a</i> , <i>Sox9</i> , <i>Hnf6</i> (<i>Onecut1</i>), <i>Hnf1β</i> (<i>Tcf2</i>), <i>Mnx1</i> (<i>Hb9</i>)
Ранние МПК	<i>Pdx1</i> , <i>Ptf1a</i> , <i>Sox9</i> , <i>Foxa1</i> , <i>Foxa2</i> , <i>Hnf6</i> , <i>Nkx6.1</i> , <i>Nkx6.2</i> , <i>Gata4</i> , <i>Gata6</i> , <i>Hnf1β</i> , <i>Mnx1</i> , <i>Hes1</i> , <i>Prox1</i> , <i>Nr5a2</i> , <i>Nkx2.2</i> , <i>Pax6</i> , <i>Tead1</i> , <i>Glis3</i>
МПК	<i>Pdx1</i> , <i>Ptf1a</i> , <i>Sox9</i> , <i>Nkx6.1</i> , <i>Gata4</i> , <i>Hnf1β</i> , <i>Nr5a2</i> , <i>c-Myc</i>
Бипотентные клетки ствола	<i>Pdx1</i> , <i>Sox9</i> , <i>Hnf6</i> , <i>Nkx6.1</i> , <i>Nkx6.2</i> , <i>Hnf1β</i> , <i>Hes1</i> , <i>Glis3</i>
Ацинарные клетки	<i>Ptf1a</i> , <i>Gata4</i> , <i>c-Myc</i> , <i>Nr5a2</i> , <i>Mist1</i> , <i>Rbpj</i>
Центроацинарные клетки	<i>Pdx1</i> , <i>Ptf1a</i> , <i>Sox9</i> , <i>Nkx6.1</i>
Зрелые протоковые клетки	<i>Sox9</i> , <i>Hnf1β</i> , <i>Hnf6</i> , <i>Hes1</i> , <i>Pax6</i> , <i>Glis3</i> , <i>Prox1</i> , <i>Gata6</i>
Предшественники эндокринных клеток	<i>Ng2</i> , <i>Pdx1</i> , <i>Neurod1</i> (<i>NeuroD</i>), <i>Isl1</i> , <i>Pax4</i> , <i>Arx</i> , <i>Pax6</i> , <i>Nkx6.1</i> , <i>Nkx2.2</i> , <i>Rfx3</i> , <i>Rfx6</i> , <i>Insm1</i> , <i>Glis3</i> , <i>Snai2</i>
β -клетки	<i>Pdx1</i> , <i>Nkx6.1</i> , <i>Neurod1</i> , <i>Ins1/2</i> , <i>Pax4</i> , <i>Pax6</i> , <i>Nkx2.2</i> , <i>MafA</i> , <i>Mnx1</i> , <i>Glis3</i> , <i>Isl1</i> , <i>Rfx3</i> , <i>Foxa2</i>
α -клетки	<i>Arx</i> , <i>Oct-9</i> , <i>Pax6</i> , <i>Rfx6</i> , <i>Foxa2</i> , <i>MafB</i>
δ -клетки	<i>Pdx1</i> , <i>Pax4</i> , <i>Hhex</i> , <i>Isl1</i>
PP-клетки	<i>Arx</i> , <i>Rfx3</i> , <i>Isl1</i>

FoxA2 также влияет на экспрессию гена *SOX9* [42], однако неизвестно, имеет ли место данное взаимодействие *in vivo* и на данной стадии.

Pdx1 связывается с регуляторной областью гена *SOX9*, и наоборот [34], что указывает на возможность взаимной регуляции экспрессии друг друга. Однако зависимость экспрессии *Pdx1* от *SOX9* наблюдается на более поздних стадиях [43]. Поддержание экспрессии генов *SOX9* и *Pdx1* может также происходить за счет авторегуляции [26, 42, 44].

Формирование пула МПК с панкреатической программой развития

Активированные на раннем этапе мастер-регуляторы отвечают за активацию и поддержание генной сети, обеспечивающей панкреатический путь развития клеток (см. рис. 3, а). *SOX9* кооперируется с *Pdx1* для активации генов панкреатического пути *Ptf1a* и *Nkx6.1* и подавления генов интестинального пути [34]. Факторы *Pdx1* и *Foxa2* кооперируются для связывания с энхансером гена *PTF1a* [45]. Активация генов ведет к пролиферации клеток с заложен-

ной в них панкреатической программой. *SOX9* наряду с другими мастер-генами играет важную роль в поддержании пула МПК за счет стимуляции их пролиферации и поддержания их в недифференцированном состоянии [32]. При этом *SOX9* поддерживает экспрессию своего гена петлей положительной обратной связи, контролируемой сигнальным путем FGF [46].

Разделение на проацинарные и бипотентные прогениторные клетки

На втором этапе начинается дифференцировка клеток, при которой разные сочетания активированных генов начинают отвечать за определенные пути развития и активируют соответствующие иерархически ниже расположенные гены. Ветви генной сети, отвечающие за альтернативный путь развития, выключаются. Так, при разделении МПК на проацинарные клетки головки и бипотентные клетки ствола в первых остается активным фактор *Ptf1a*, а количество *SOX9* снижается [47], в зрелых ацинарных клетках экспрессия *SOX9* отсутствует вовсе [48, 49]. Репрессором *SOX9* может выступать *Ptf1a*, так как было показано, что эктопическая экспрессия его гена подавляла экспрессию *SOX9* [50], а при выключении гена *Ptf1a* в зрелых ацинарных клетках происходила реактивация гена *SOX9* [51].

В противовес, в бипотентных прогениторных клетках сохраняется экспрессия гена *SOX9* совместно с *Pdx1* и *Nkx6.1*, но не *Ptf1a*, и в дальнейшем он принимает важное участие в регуляции выбора эндокринного или протокового путей развития на следующем этапе развития клеток.

SOX9 — ключевой фактор дифференциации бипотентных клеток

Инактивация *SOX9* на этом этапе вызывает невозможность данной дифференцировки и приводит к образованию неполноценных протоковых клеток. Частичная инактивация *SOX9*, обусловленная моноаллельной экспрессией гена, приводит к гипоплазии эндокринной части (50% массы) при образовании полноценной экзокринной части [52].

За запуск процесса дифференциации бипотентных клеток отвечает сигнальный путь Notch (см. рис. 3, б). Умеренная активация пути Notch в клетках стимулирует экспрессию *SOX9*, который является активатором *Ngn3* (Neurogen-

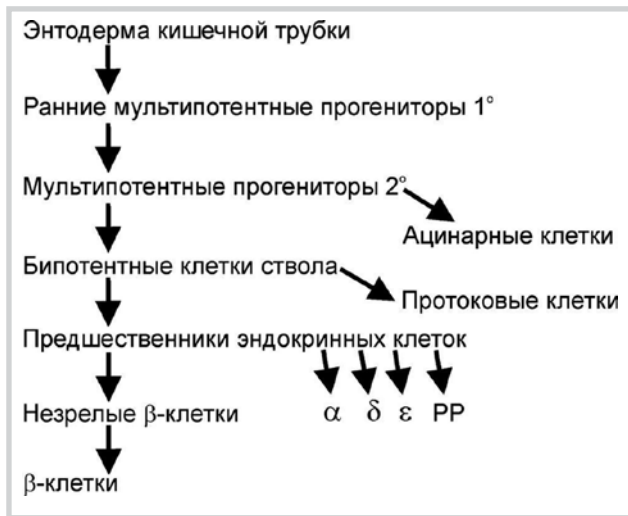


Рис. 2. Стадии эмбрионального развития клеток ПЖ.

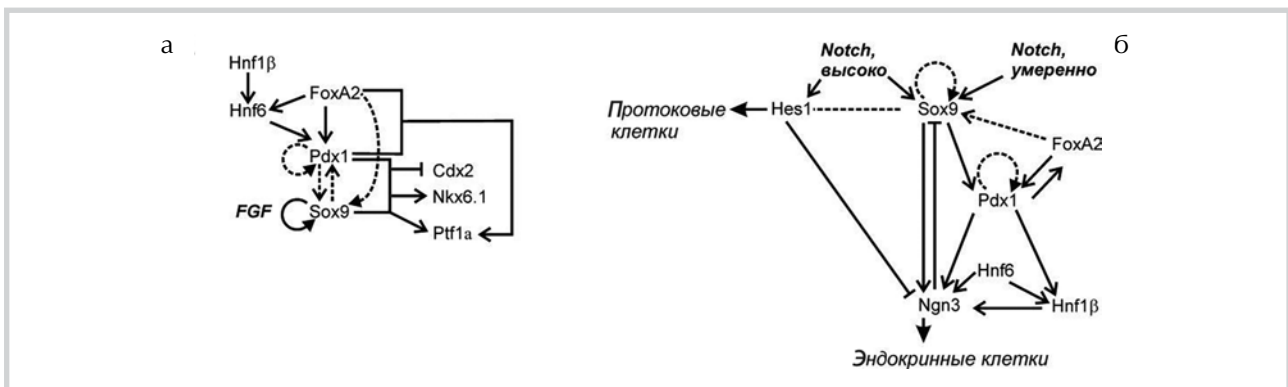


Рис. 3. Ген-регуляторная сеть для *SOX9*.

а — стадия зачатков ПЖ и МПК, адаптировано из [26, 31, 32, 34–36, 42, 44, 45]. *Cdx2* — ген интестинального пути развития; б — стадия бипотентных прогениторных клеток ствола, адаптировано из [26, 36, 42–44, 53, 55–57]. Стрелки необязательно указывают на прямые взаимодействия. Сплошные линии — взаимодействия, показанные *in vivo*. Пунктирные линии — возможные взаимодействия (показаны *in vitro* или для другой стадии). Соединения отрезками — кооперация соответствующих белков. Жирным курсивным шрифтом обозначены сигнальные каскады.

in3), ключевого гена в развитии эндокринных клеток [53]. Активация *Ngn3* также происходит при участии факторов *Pdx1*, *Hnf6*, *FoxA2* и *Hnf1β*, взаимодействие между которыми показано на **рис. 36** [43, 54—57]. В дальнейшем *Ngn3* вызывает подавление экспрессии гена *SOX9*, при этом происходит запуск эндокринного пути развития клеток [53]. *Ngn3* отвечает за деляминацию эндокринных клеток посредством посттранскрипционной регуляции активности *Snai2* (*Slug*), являющегося репрессором гена маркера эпителиальных клеток E-кадгерина. Эта последовательность событий запускает ЭМП (эпителиально-мезенхимальный переход), посредством которого эндокринные клетки открепляются от сформировавшейся сети эпителиальных клеток и распределяются по ней с последующим образованием кластеров, дающих начало островкам Лангерганса [58].

С другой стороны, повышенная активация сигнального пути Notch вызывает активацию гена *Hes1*, являющегося репрессором *Ngn3*, за счет этого сохраняется экспрессия *SOX9*, и далее эта часть клеток дифференцируется в протоковые клетки [53].

Роль *SOX9* во взрослой ПЖ

Pdx1, *SOX9* и *Ptfla* совместно с другими факторами (см. таблицу) контролируют дальнейшее развитие β-, протоковых и ацинарных клеток соответственно и участвуют в поддержании их клеточной идентичности во взрослой ПЖ [9, 51, 53, 59]. Экспрессирующие *SOX9* протоковые и центрoацинарные клетки, расположенные в участке между протоковыми и ацинарными клетками, отвечают за поддержание гомеостаза экзокринной части ПЖ [48]. Также для *SOX9* была показана его связь с процессом регенерации ПЖ при повреждениях [26]. Регенерационный потенциал во взрослом органе скорее связан с *Ptfla*⁺ ацинарными клетками, в которых при повреждении ПЖ происходит факультативная реактивация мультипотентных факторов *SOX9* и *Hnf1β*. В результате происходит ацинарно-протоковый переход (АПМ — ацинарно-протоковая метаплазия), во время которого ацинарные клетки приобретают протоковый фенотип и могут дать начало эндокринным клеткам [47]. Ацинарно-протоковый переход лежит также в основе возникновения протоковой аденокарциномы ПЖ (ПАПЖ).

SOX9 как ключевой участник развития ПАПЖ

ПАПЖ является одним из самых агрессивных видов злокачественных поражений. Прогноз при данном заболевании, как правило, неблагоприятный. В течение 5 лет после установления диагноза в живых остаются менее 9% больных [60]. Во многом это связано с трудностями ранней диагностики, обширным метастазированием на момент постановки диагноза и гетерогенностью опухоли, которая объясняет низкую восприимчивость к традиционным методам терапии.

Ацинарные клетки — предшественники ПАПЖ

Согласно современной концепции развития ПАПЖ, клетками-родоначальниками ее классического подтипа являются ацинарные клетки. Ключевым иницирующим событием является ацинарно-протоковая метаплазия [61, 62]. Этот процесс активируется при остром панкреатите и непосредственно связан с регенерацией ПЖ. В норме это заканчивается редифференциацией «протоковых» клеток в ацинарные [63], однако при появлении дополнительных фак-

торов может происходить нарушение клеточной и тканевой архитектуры в виде формирования панкреатической интраэпителиальной неоплазии различной степени (ПаниИ-1, II, III), которая в конечном итоге может прогрессировать в инвазивную аденокарциному [64, 65].

При запуске АПМ в ацинарных клетках происходит активация факторов транскрипции *SOX9*, *Pdx1*, *Hnf6*, *Hnf1β*, *Hes1*, характерных для бипотентных прогениторных клеток [66—68], а также факторов *Klf4* и *Klf5* [69, 70]. Для ряда из них, например *Klf4*, *Klf5*, *Pdx1* и *Hnf6*, в серии работ была показана их роль в возникновении АПМ и ее прогрессии в ПАПЖ [68—72], но особое внимание уделяется *SOX9* и многочисленным способам активации его гена (**рис. 4, а**).

Активация *SOX9* в ацинарных клетках необходима для начальной фазы ПАПЖ

Одной из наиболее частых причин возникновения ПАПЖ являются онкогенные мутации гена *Kras*, приводящие к тому, что его белковый продукт находится в состоянии постоянной функциональной активности [73]. На фоне этого происходит инактивация фактора p27 — репрессора гена *SOX9* [66] и запускается NFκB-сигнальный путь, способствующий активации гена *SOX9* [74]. Дополнительным фактором активации *SOX9* при мутациях *Kras* может выступать и активация гена *Klf5* [70]. Мутации гена *Kras* в ацинарных клетках являются пусковым механизмом для АПМ, но этого оказывается недостаточно для возникновения ПАПЖ. Для индукции канцерогенеза необходимы возникающие на фоне хронического панкреатита воспалительные сигналы, которые включают сигнальный путь EGFR [64, 75], приводящий к экспрессии гена *NFATc4*, являющегося активатором гена *SOX9* [76, 77]. В свою очередь *Sox9* активирует экспрессию гена *ERBB2*, являющегося следующим звеном EGFR-сигнального пути [78]. Помимо этого, непосредственным индуктором экспрессии гена *Sox9* может выступать изоформа В фактора Prgx1, активация которой происходит и при остром панкреатите, и при мутациях *Kras* [79]. Таким образом, ПАПЖ возникает вследствие комбинации генетических (мутация *Kras*) и негенетических (повреждение ткани) причин [64], совместное действие которых приводит к активации гена *SOX9*.

Как видно, *SOX9* является необходимым элементом для начальной фазы ПАПЖ, при этом стоит отметить, что *SOX9* не может служить надежным маркером для дифференциации хронического панкреатита и ПАПЖ, но может служить маркером протокового типа неоплазии ПЖЖ [49].

SOX9 подавляет инициацию ПАПЖ из протоковых клеток

В более редких случаях, помимо ПаниИ, источником ПАПЖ могут выступать внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (ВПМО) и муцинозная цистаденома (МЦА) [62, 80]. Источником ВПМО являются протоковые клетки [81, 82]. В модели возникновения ВПМО мутантная форма *Kras* и инактивация фактора *Brg1* вызывают дедифференциацию протоковых клеток в процессе, обозначенном как «протоковая ретроградия» [82] (см. **рис. 4, б**). В ходе ретроградии происходит активация *Pdx1* и подавление *SOX9*, при этом эктопическая активация *SOX9* в таких клетках предотвращает ретроградия и запуск ВПМО [82].

Как видно, *Pdx1* и *SOX9*, являющиеся партнерами при ПаниИ, в случае ВПМО могут играть противоположные ро-

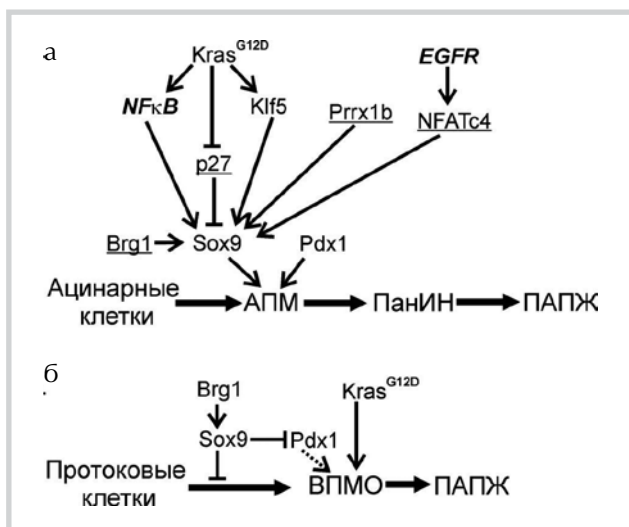


Рис. 4. Модели регуляции возникновения ПАПЖ через АПМ (а) и ВПМО (б).

Адаптировано из [62, 66, 70, 74, 76, 77, 79, 81, 82]. Толстыми прямыми стрелками указаны этапы превращения клеток. Тонкими стрелками указаны взаимодействия между звеньями. Пунктирными стрелками указаны предполагаемые взаимодействия. Стрелки необязательно указывают на прямое взаимодействие. Факторы, для которых показано непосредственное связывание с регуляторной областью гена *SOX9*, отмечены подчеркиванием. Жирным курсивным шрифтом обозначены сигнальные каскады.

ли. При этом в первом случае активация *SOX9* связана с дедифференциацией соответствующих клеток ПЖ, а во втором — с подавлением этого процесса. Такое явление, когда активность одного и того же гена в зависимости от источника опухолевых клеток или стадии опухолевого процесса, т.е., как говорят, в «зависимости от контекста», может приводить к разным последствиям в судьбе клетки, не является уникальным и обнаруживается и у других генов. В частности, Brg1 подобно *SOX9* препятствует дедифференциации протоковых клеток и способствует дедифференциации ацинарных клеток [81], также он поддерживает опухолевую прогрессию на более поздних стадиях ПАПЖ за счет участия в индукции ЭМП [82]. Klf4 способствует прогрессии АПМ в ПаниН [69], однако на более поздних стадиях развития опухоли выступает онкосупрессором [83].

Причину такой зависимости роли гена от «контекста» можно объяснить его участием в разных сигнальных каскадах и ветвях ген-регуляторных сетей, которое в свою очередь может определяться его партнерами, наличием разных изоформ продукта его экспрессии, возникающих в ходе альтернативного сплайсинга, а также посттрансляционными модификациями [84–86]. С точки зрения биологии такие свойства генов позволяют создавать сложные организмы с множеством тканей и органов при ограниченном наборе генов, но при этом затрудняют их исследование.

4 основных подвида ПАПЖ. Роль ЭМП

Дополнительную сложность в исследовании канцерогенеза вносит и гетерогенность популяции опухолевых клеток, когда разные клетки опухоли по-разному реагируют на внешние воздействия. Согласно современной классификации, на основе полногеномного анализа выделяют 4 основных подвида ПАПЖ — плоскоклеточный (квази-

мезенхимальный), эмбрионально-прогениторный (классический), иммуногенный и эндокринно-экзокринный [87]. В зависимости от потребностей в функциях, выполняемых генами-регуляторами, в разных подвидах опухолей может происходить их активация или репрессия. Например, фактор PDX1 активен в классическом типе ПАПЖ и отвечает за пролиферацию клеток и рост опухоли, однако в квазимезенхимальном типе экспрессия его гена подавляется, что является необходимым условием запуска ЭМП, необходимого для метастазирования [72, 88, 89].

Фактор Foxa2, являющийся антагонистом фактора Snail (SNAIL) в регуляции экспрессии гена эпителиального маркера E-кадгерина, также отвечает за ингибирование ЭМП, поэтому экспрессия его гена в метастазирующей опухоли также подавляется, при этом в дифференцированных раковых клетках экспрессия *Foxa2* присутствует [90].

Для *SOX9* также обнаруживаются различия в уровнях экспрессии [88], но в отличие от Pdx1 и FoxA2 *SOX9*, очевидно, способствует ЭМП. В клетках ПЖ, подвергшихся АПМ, подавление ATM-киназы привело к запуску ЭМП при сопутствующей активации генов *SOX9*, маркера мезенхимальных клеток N-кадгерина и факторов-активаторов ЭМП Snail (*Snai1*) и Slug (*Snai2*) [91]. Связь *SOX9* с ЭМП была показана и для опухолей других органов. Например, выключение *SOX9* в раковых клетках щитовидной железы блокирует ЭМП [92]. Подавление *SOX9* в клетках рака простаты вызывает снижение уровня одного из основных регуляторов ЭМП фактора ZEB1, но не оказывает влияния на представленность других факторов ЭМП, таких как TWIST, SNAIL и SLUG [93].

SOX9 в стволовых раковых клетках

Согласно ряду гипотез, ЭМП может приводить к возникновению стволовых раковых клеток, представляющих собой особую популяцию онкогенных клеток, устойчивых к внешним воздействиям и способных к самовозобновлению, дифференциации, инвазии, миграции [94]. *SOX9* является маркером стволовых раковых клеток в гепатоцеллюлярной карциноме [95], раке молочной железы [96] и др. Подавление экспрессии гена *SOX9* в клетках PANC-1 и Saran-1 снижает уровень маркеров стволовых клеток CD44 и CD24 и уменьшает онкогенность данных клеток [97]. Наличием стволовых раковых клеток объясняется устойчивость ПАПЖ к традиционным методам терапии. Было показано, что клетки с высоким уровнем экспрессии *SOX9* (PANC-1, Saran-1) более устойчивы к обработке химиотерапевтическим препаратом гемцитабином в сравнении с клетками с низким уровнем *SOX9* (VxPC-3, MiaPaCa-2), подавление экспрессии гена *SOX9* в PANC-1 усиливало чувствительность к препарату [97]. В связи с этим *SOX9* становится привлекательной мишенью для направленной противоопухолевой терапии, заключающейся в доставке в опухоль ингибиторов его экспрессии в сочетании с классическими терапевтическими препаратами.

Заключение

Исследование факторов, принимающих участие в развитии и злокачественном перерождении ПЖ, выявило важную роль *SOX9*, что позволяет отнести его к одному из основных мастер-регуляторов панкреатической программы и делает многообещающей мишенью таргетной противоопухолевой терапии. При этом информация, полученная в последнее время, показывает, что на разных стадиях развития ПЖ и опухолевой прогрессии *SOX9* функциониру-

ет в сочетании с другими регуляторными факторами, и репертуар этих факторов меняется в ходе жизненного цикла. Данные результаты укладываются в концепцию о том, что именно взаимодействие транскрипционных факторов с их корегуляторами, а также кооперация транскрипционных факторов на регуляторных участках генов определяет уровень экспрессии последних, и, как следствие, судьбу клетки [85, 98]. Однако, несмотря на обширность накопленного материала, общая картина функционирования таких интерактонов пока носит довольно разрозненный и поверхностный характер. Более того, функции одиночных транскрипционных факторов также нуждаются в уточнении. Так, в случае SOX9 недавно было показано, что, помимо регуляции уровня транскрипции целевых генов, он также принимает активное участие в сплайсинге [99]. Таким обра-

зом, именно выявление функциональной активности генных продуктов, а также их положение в сложной иерархии ген-регуляторных сетей позволит приблизиться к пониманию основ функционирования клеток и причин их перерождения, и, как следствие, разработке новых терапевтических подходов. Это в полной мере относится и к факторам развития ПЖ, в том числе SOX9.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00131).

Acknowledgments. This work was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 14-50-00131).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Antebi YE, Nandagopal N, Elowitz MB. An operational view of intercellular signaling pathways. *Curr Opin Syst Biol.* 2017;1:16-24.
- Perrimon N, Pitsouli C, Shilo B-Z. Signaling mechanisms controlling cell fate and embryonic patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(8):a005975.
- Neph S, Stergachis AB, Reynolds A, Sandstrom R, Borenstein E, Stamatoyanopoulos JA. Circuitry and dynamics of human transcription factor regulatory networks. *Cell.* 2012;150(6):1274-1286.
- Кондратьева Л.Г., Виноградова Т.В., Чернов И.П., Сverdlov Е.Д. Мастер регуляторы транскрипции, определяющие судьбу клеточных линий в развитии, как возможные терапевтические мишени в онкологии. *Генетика.* 2015;51(11):1221-1233.
Kondratyeva LG, Vinogradova TV, Chernov IP, Sverdlov ED. Master transcription regulators specifying cell-lineage fates in development as possible therapeutic targets in oncology. *Russ J Genet.* 2015;51(11):1221-1233. (In Russ.).
- Chan SS-K, Kyba M. What is a master regulator? *J Stem Cell Res Ther.* 2013;3:114.
- Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Yang Z, Qin H. The relationship between early embryo development and tumorigenesis. *J Cell Mol Med.* 2010;14(12):2697-2701.
- Hadjimichael C, Chanoumidou K, Papadopoulou N, Arampatzi P, Papamatheakis J, Kretsovali A. Common stemness regulators of embryonic and cancer stem cells. *World J Stem Cells.* 2015;7(9):1150-1184.
- Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009;139(5):871-890.
- Seymour PA. Sox9: A master regulator of the pancreatic program. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(1):51-83.
- Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol.* 2000;227(2):239-255.
- Reményi A, Lins K, Nissen LJ, Reinbold R, Schöler H., Wilmanns M. Crystal structure of a POU_HMG_DNA ternary complex suggests differential assembly of Oct4 and Sox2 on two enhancers. *Genes Dev.* 2003;17(16):2048-2059.
- She ZY, Yang WX. SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development. *Eur J Cell Biol.* 2015;94(12):547-563.
- Kamachi Y, Kondoh H. Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development.* 2013;140(20):4129-4144.
- Jo A, Denduluri S, Zhang B, Wang Z, Yin L, Yan Z, et al. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes Dis.* 2014;1(2):149-161.
- Malki S, Boizet-Bonhoure B, Poulat F. Shuttling of SOX proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(3):411-416.
- Tsuda M, Takahashi S, Takahashi Y, Asahara H. Transcriptional co-activators CREB-binding protein and p300 regulate chondrocyte-specific gene expression via association with Sox9. *J Biol Chem.* 2003;278(29):27224-27229.
- Kawakami Y, Tsuda M, Takahashi S, Taniguchi N, Esteban CR, Zemmyo M, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α regulates chondrogenesis via association with Sox9. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(7):2414-2419.
- Hattori T, Coustry F, Stephens S, Eberspaecher H, Takigawa M, Yasuda H, et al. Transcriptional regulation of chondrogenesis by coactivator Tip60 via chromatin association with Sox9 and Sox5. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(9):3011-3024.
- Bernard P, Tang P, Liu S, Dewing P, Harley VR, Vilain E. Dimerization of SOX9 is required for chondrogenesis, but not for sex determination. *Hum Mol Genet.* 2003;12(14):1755-1765.
- Bridgewater LC, Walker MD, Miller GC, Ellison TA, Holsinger LD, Potter JL, et al. Adjacent DNA sequences modulate Sox9 transcriptional activation at paired Sox sites in three chondrocyte-specific enhancer elements. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(5):1541-1553.
- Huang YH, Jankowski A, Cheah KSE, Prabhakar S, Jauch R. SOXE transcription factors form selective dimers on non-compact DNA motifs through multifaceted interactions between dimerization and high-mobility group domains. *Sci Rep.* 2015;5:10398.
- Kamachi Y, Uchikawa M, Kondoh H. Pairing SOX off: With partners in the regulation of embryonic development. *Trends Genet.* 2000;16(4):182-187.
- Huang W, Zhou X, Lefebvre V, de Crombrughe B. Phosphorylation of SOX9 by cyclic AMP-dependent protein kinase A enhances SOX9's ability to transactivate a Col2a1 chondrocyte-specific enhancer. *Mol Cell Biol.* 2000;20(11):4149-4158.
- Oh HJ, Kido T, Lau YF. PLAG1 interacts with and represses SOX9 transactivation activity. *Mol Reprod Dev.* 2007;74(11):1446-1455.
- Gordon CT, Tan TY, Benko S, FitzPatrick D, Lyonnet S, Farlie PG. Long-range regulation at the SOX9 locus in development and disease. *J Med Genet.* 2009;46(10):649-656.
- Mead TJ, Wang Q, Bhattaram P, Dy P, Afelik S, Jensen J, et al. A far-upstream (-70 kb) enhancer mediates Sox9 auto-regulation in somatic tissues during development and adult regeneration. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(8):4459-4469.
- Sun L, Mathews LA, Cabarcas SM, Zhang X, Yang A, Zhang Y, et al. Epigenetic regulation of SOX9 by the NF- κ B signaling pathway in pancreatic cancer stem cells. *Stem Cells.* 2013;31(8):1454-1466.
- Larsen HL, Grapin-Botton A. The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;66:51-68.
- Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development.* 2017;144(16):2873-2888.
- Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. *Development.* 2015;142(18):3126-3137.
- Yin C. Molecular mechanisms of Sox transcription factors during the development of liver, bile duct, and pancreas. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;63:68-78.
- Seymour PA, Freude KK, Tran MN, Mayes EE, Jensen J, Kist R, et al. SOX9 is required for maintenance of the pancreatic progenitor cell pool. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(6):1865-1870.
- Piper K, Ball SG, Keeling JW, Mansoor S, Wilson DI, Hanley NA. Novel SOX9 expression during human pancreas development correlates to abnormalities in Campomelic dysplasia. *Mech Dev.* 2002;116(1-2):223-226.

34. Shih HP, Seymour PA, Patel NA, Xie R, Wang A, Liu PP, et al. A gene regulatory network cooperatively controlled by Pdx1 and Sox9 governs lineage allocation of foregut progenitor cells. *Cell Rep.* 2015;13(2):326-336.
35. Poll AV, Pierreux CE, Lokmane L, Haumaitre C, Achouri Y, Jacquemin P, et al. A vHNF1/TCF2-HNF6 cascade regulates the transcription factor network that controls generation of pancreatic precursor cells. *Diabetes.* 2006;55(1):61-69.
36. Gao N, LeLay J, Vatamaniuk MZ, Rieck S, Friedman JR, Kaestner KH. Dynamic regulation of Pdx1 enhancers by Foxa1 and Foxa2 is essential for pancreas development. *Genes Dev.* 2008;22:3435-3448.
37. Kawaguchi Y, Cooper B, Gannon M, Ray M, MacDonald RJ, Wright CVE. The role of the transcriptional regulator Ptf1a in converting intestinal to pancreatic progenitors. *Nat Genet.* 2002;32(1):128-134.
38. Cirillo LA, Lin FR, Cuesta I, Friedman D, Jarnik M, Zaret KS. Opening of compacted chromatin by early developmental transcription factors HNF3 (FoxA) and GATA-4. *Mol Cell.* 2002;9:279-289.
39. Kaestner KH. The FoxA factors in organogenesis and differentiation. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(5):527-532.
40. Зиновьева М.В., Кузьмич А.И., Монастырская Г.С., Сverdlov Е.Д. Роль факторов подсемейства FOXA в эмбриональном развитии и онкогенезе поджелудочной железы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2016;34(3):98-103.
- Zinovyeva MV, Kuzmich AI, Monastyrskaya GS, Sverdlov ED. The role of the FOXA subfamily factors in the embryonic development and carcinogenesis of the pancreas. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology).* 2016;34(3):98-103. (In Russ.).
41. Lee CS, Sund NJ, Vatamaniuk MZ, Matschinsky FM, Stoffers DA, Kaestner KH. Foxa2 controls Pdx1 gene expression in pancreatic beta-cells in vivo. *Diabetes.* 2002;51(8):2546-2551.
42. Lynn FC, Smith SB, Wilson ME, Yang KY, Nekrep N, German MS. Sox9 coordinates a transcriptional network in pancreatic progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(25):10500-10505.
43. Dubois CL, Shih HP, Seymour PA, Patel NA, Behrmann JM, Ngo V, et al. Sox9-haploinsufficiency causes glucose intolerance in mice. *PLoS One.* 2011;6(8):e23131.
44. Marshak S, Benschushan E, Shoshkes M, Havin L, Cerasi E, Melloul D. Functional conservation of regulatory elements in the pdx-1 gene: PDX-1 and hepatocyte nuclear factor 3beta transcription factors mediate beta-cell-specific expression. *Mol Cell Biol.* 2000;20(20):7583-7590.
45. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, Flanagan SE, De Franco E, Caswell R, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet.* 2014;46(1):61-64.
46. Seymour PA, Shih HP, Patel NA, Freude KK, Xie R, Lim CJ, et al. A Sox9/Fgf feed-forward loop maintains pancreatic organ identity. *Development.* 2012;139(18):3363-3372.
47. Pan FC, Bankaitis ED, Boyer D, Xu X, Van de Casteele M, Magnuson MA, et al. Spatiotemporal patterns of multipotentiality in Ptf1a-expressing cells during pancreas organogenesis and injury-induced facultative restoration. *Development.* 2013;140(4):751-764.
48. Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, et al. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet.* 2011;43(1):34-41.
49. Shroff S, Rashid A, Wang H, Katz MH, Abbruzzese JL, Fleming JB, et al. SOX9: A useful marker for pancreatic ductal lineage of pancreatic neoplasms. *Hum Pathol.* 2014;45(3):456-463.
50. Schaffer AE, Freude KK, Nelson SB, Sander M. Nkx6 transcription factors and Ptf1a function as antagonistic lineage determinants in multipotent pancreatic progenitors. *Dev Cell.* 2010;18(6):1022-1029.
51. Hoang CQ, Hale MA, Azevedo-Pouly A, Elsässer HP, Deering TG, Willet SG, et al. Transcriptional maintenance of pancreatic acinar identity, differentiation and homeostasis by PTF1A. *Mol Cell Biol.* 2016;36(24):3033-3047.
52. Seymour PA, Freude KK, Dubois CL, Shih HP, Patel NA, Sander M. A dosage-dependent requirement for Sox9 in pancreatic endocrine cell formation. *Dev Biol.* 2008;323(1):19-30.
53. Shih HP, Kopp JL, Sandhu M, Dubois CL, Seymour PA, Grapin-Botton A, et al. A Notch-dependent molecular circuitry initiates pancreatic endocrine and ductal cell differentiation. *Development.* 2012;139(14):2488-2499.
54. De Vas MG, Kopp JL, Heliot C, Sander M, Cereghini S, Haumaitre C. Hnf1b controls pancreas morphogenesis and the generation of Ngn3+ endocrine progenitors. *Development.* 2015;142(5):871-882.
55. Jacquemin P, Durvieux SM, Jensen J, Godfraind C, Gradwohl G, Guillemot F, et al. Transcription factor hepatocyte nuclear factor 6 regulates pancreatic endocrine cell differentiation and controls expression of the proendocrine gene ngn3. *Mol Cell Biol.* 2000;20(12):4445-4454.
56. Maestro MA, Boj SF, Luco RF, Pierreux CE, Cabedo J, Servitja JM, et al. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. *Hum Mol Genet.* 2003;12(24):3307-3314.
57. Oliver-Krasinski JM, Kasner MT, Yang J, Crutchlow MF, Rustg AK, Kaestne KH, et al. The diabetes gene Pdx1 regulates the transcriptional network of pancreatic endocrine progenitor cells in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1888-1898.
58. Gouzi M, Kim YH, Katsumoto K, Johansson K, Grapin-Botton A. Neurogenin3 initiates stepwise delamination of differentiating endocrine cells during pancreas development. *Dev Dyn.* 2011;240(3):589-604.
59. Bastidas-Ponce A, Roscioni SS, Burtcher I, Bader E, Sterr M, Bakhti M, et al. Foxa2 and Pdx1 cooperatively regulate postnatal maturation of pancreatic beta-cells. *Mol Metab.* 2017;6(6):524-534.
60. Cancer Facts and Figures 2018. *Am Cancer Soc.* 2018;1-71.
61. Kopp JL, von Figura G, Mayes E, Liu FF, Dubois CL, Morris JP, et al. Identification of Sox9-dependent acinar-to-ductal reprogramming as the principal mechanism for initiation of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012;22(6):737-750.
62. Reichert M, Blume K, Kleger A, Hartmann D, von Figura G. Developmental pathways direct pancreatic cancer initiation from its cellular origin. *Stem Cells Int.* 2016;9298535.
63. Murtaugh LC, Keefe MD. Regeneration and repair of the exocrine pancreas. *Annu Rev Physiol.* 2015;77(1):229-249.
64. Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, Grippo PJ, Verdaguier L, Pérez-Gallego L, et al. Chronic Pancreatitis Is Essential for Induction of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by K-Ras Oncogenes in Adult Mice. *Cancer Cell.* 2007;11(3):291-302.
65. Morris IV JP, Cano DA, Sekine S, Wang SC, Hebrok M. beta-catenin blocks Kras-dependent reprogramming of acini into pancreatic cancer precursor lesions in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(2):508-520.
66. Jeannot P, Callot C, Baer R, Duquesnes N, Guerra C, Guillemet-Guibert J, et al. Loss of p27Kip1 promotes metaplasia in the pancreas via the regulation of Sox9 expression. *Oncotarget.* 2015;6(34):35880-35892.
67. Pinho AV, Rooman I, Reichert M, De Medts N, Bouwens L, Rustgi AK, et al. Adult pancreatic acinar cells dedifferentiate to an embryonic progenitor phenotype with concomitant activation of a senescence programme that is present in chronic pancreatitis. *Gut.* 2011;60(7):958-966.
68. Prévot PP, Simion A, Grimont A, Colletti M, Khalaileh A, Van Den Steen G, et al. Role of the ductal transcription factors HNF6 and Sox9 in pancreatic acinar-to-ductal metaplasia. *Gut.* 2012;61(12):1723-1732.
69. Wei D, Wang L, Yan Y, Jia Z, Gagea M, Li Z, et al. KLF4 is essential for induction of cellular identity change and acinar-to-ductal reprogramming during early pancreatic carcinogenesis. *Cancer Cell.* 2016;29(3):324-338.
70. He P, Yang JW, Yang VW, Bialkowska AB. Krüppel-like factor 5, increased in pancreatic ductal adenocarcinoma, promotes proliferation, acinar-to-ductal metaplasia, pancreatic intraepithelial neoplasia, and tumor growth in mice. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1494-1508.
71. Miyatsuka T, Kaneto H, Shiraiwa T, Matsuoka TA, Yamamoto K, Kato K, et al. Persistent expression of PDX-1 in the pancreas causes acinar-to-ductal metaplasia through Stat3 activation. *Genes Dev.* 2006;20(11):1435-1440.
72. Виноградова Т.В., Сverdlov Е.Д. PDX1: уникальный панкреатический мастер-регулятор многократно меняет функции в процессе эмбрионального развития и прогрессии рака поджелудочной железы. *Биохимия.* 2017;82(8):1154-1162.
- Vinogradova TV, Sverdlov ED. PDX1: A unique pancreatic master regulator constantly changes its functions during embryonic development and progression of pancreatic cancer. *Biochem.* 2017;82(8):1154-1162. (In Russ.).
73. Di Magliano MP, Logsdon CD. Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1220-1229.
74. Zhou H, Qin Y, Ji S, Ling J, Fu J, Zhuang Z, et al. SOX9 activity is induced by oncogenic Kras to affect MDC1 and MCMs expression in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2018;37(7):912-923.
75. Navas C, Hernández-Porras I, Schuhmacher AJ, Sibilia M, Guerra C, Barbacid M. EGF receptor signaling is essential for K-Ras oncogene-driven pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012;22(3):318-330.
76. Hessmann E, Zhang JS, Chen NM, Hasselluhn M, Liou GY, Storz P, et al. NFATc4 regulates Sox9 gene expression in acinar cell plasticity and pancreatic cancer initiation. *Stem Cells Int.* 2016;5272498.
77. Chen NM, Singh G, Koenig A, Liou GY, Storz P, Zhang JS, et al. NFATc1 links EGFR signaling to induction of sox9 transcription and acinar-ductal transdifferentiation in the pancreas. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1024-1034.

78. Grimont A, Pinho AV, Cowley MJ, Augereau C, Mawson A, Giry-Laterrière M, et al. SOX9 regulates ERBB signalling in pancreatic cancer development. *Gut*. 2015;64(11):1790-1799.
79. Reichert M, Takano S, Von Burstin J, Kim SB, Lee JS, Ihida-Stansbury K, et al. The Prrx1 homeodomain transcription factor plays a central role in pancreatic regeneration and carcinogenesis. *Genes Dev*. 2013;27(3):288-300.
80. Gnoni A, Licchetta A, Scarpa A, Azzariti A, Brunetti AE, Simone G, et al. Carcinogenesis of pancreatic adenocarcinoma: precursor lesions. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19731-19762.
81. von Figura G, Fukuda A, Roy N, Liku ME, Morris Iv JP, Kim GE, et al. The chromatin regulator Brg1 suppresses formation of intraductal papillary mucinous neoplasm and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*. 2014;16(3):255-267.
82. Roy N, Malik S, Villanueva KE, Urano A, Lu X, Von Figura G, et al. Brg1 promotes both tumor-suppressive and oncogenic activities at distinct stages of pancreatic cancer formation. *Genes Dev*. 2015;29(6):658-671.
83. Wei D, Kanai M, Jia Z, Le X, Xie K. Kruppel-like factor 4 induces p27Kip1 expression in and suppresses the growth and metastasis of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(12):4631-4639.
84. Benayoun BA, Veitia RA. A post-translational modification code for transcription factors: sorting through a sea of signals. *Trends Cell Biol*. 2009;19(5):189-197.
85. Ji Z, Sharrocks AD. Changing partners: transcription factors form different complexes on and off chromatin. *Mol Syst Biol*. 2015;11(1):782-782.
86. Taneri B, Snyder B, Novoradovsky A, Gaasterland T. Alternative splicing of mouse transcription factors affects their DNA-binding domain architecture and is tissue specific. *Genome Biol*. 2004;5(10):R75.
87. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
88. Roy N, Takeuchi KK, Ruggeri JM, Bailey P, Chang D, Li J, et al. PDX1 dynamically regulates pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and maintenance. *Genes Dev*. 2016;30(24):2669-2683.
89. Wu J, Liu S, Yu J, Zhou G, Rao D, Jay CM, et al. Vertically integrated translational studies of PDX1 as a therapeutic target for pancreatic cancer via a novel bifunctional RNAi platform. *Cancer Gene Ther*. 2014;21(2):48-53.
90. Song Y, Washington MK, Crawford HC. Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2010;70(5):2115-2125.
91. Russell R, Perkhofer L, Liebau S, Lin Q, Lechel A, Feld FM, et al. Loss of ATM accelerates pancreatic cancer formation and epithelial-mesenchymal transition. *Nat Commun*. 2015;6:7677.
92. Huang J, Guo L. Knockdown of SOX9 inhibits the proliferation, invasion, and EMT in thyroid cancer cells. *Oncol Res*. 2017;25(2):167-176.
93. Francis JC, Capper A, Ning J, Knight E, de Bono J, Swain A. SOX9 is a driver of aggressive prostate cancer by promoting invasion, cell fate and cytoskeleton alterations and epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2018;9(7):7604-7615.
94. Zhou P, Li B, Liu F, Zhang M, Wang Q, Liu Y, et al. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: Implication for treatment resistance in pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2017;16(1):52.
95. Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Miyauchi Y, Kojima H, Yamaoka R, et al. SOX9 is a novel cancer stem cell marker surrogated by osteopontin in human hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:30489.
96. Guo W, Keckesova Z, Donaher JL, Shibue T, Tischler V, Reinhardt F, et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state. *Cell*. 2012;148(5):1015-1028.
97. Higashihara T, Yoshitomi H, Nakata Y, Kagawa S, Takano S, Shimizu H, et al. Sex determining region y Box 9 induces chemoresistance in pancreatic cancer cells by induction of putative cancer stem cell characteristics and its high expression predicts poor prognosis. *Pancreas*. 2017;46(10):1296-1304.
98. Morgunova E, Taipale J. Structural perspective of cooperative transcription factor binding. *Curr Opin Struct Biol*. 2017;47:1-8.
99. Girardot M, Bayet E, Maurin J, Fort P, Roux P, Raynaud P. SOX9 has distinct regulatory roles in alternative splicing and transcription. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(17):9106-9118.

Поступила в редакцию 08.11.18

Received 08.11.18

После доработки 30.01.19

Revised 30.01.19

Принята к публикации 31.01.19

Accepted 31.01.19