

## Роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) в дифференцировке соматических клеток, их злокачественной трансформации и прогрессировании опухолей

Л.Е. Гуревич<sup>1</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>1,3</sup>, О.А. Васюкова<sup>2</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

В работе рассмотрена роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) в механизмах дифференцировки пула полипотентных клеток, называемых опухолевыми стволовыми клетками (ОСК), и их участия в процессах злокачественной трансформации соматических клеток и прогрессирования опухолей.

Ранее считалось, что основным свойством опухолевых клеток, определяющим их злокачественный потенциал, является повышенная пролиферативная активность. В настоящее время имеется все больше аргументов в пользу и другой концепции, которая объясняет продолженный рост, метастазирование и резистентность к терапии наиболее злокачественных опухолей с небольшой, покоящейся и редко делящейся популяцией полипотентных опухолевых клеток.

Началом нового направления в области биологии развития считают 2006 год, когда японские ученые К. Такахаши и С. Яманака опубликовали результаты своих работ по изучению свойств эмбриональных стволовых клеток и экспериментов по прямому репрограммированию соматических терминально дифференцированных клеток. В результате проведенных исследований было доказано, что для поддержания полипотентных свойств клеток бывает достаточно четырех транскрипционных факторов – Oct4, SOX2, KLF4, c-Myc, которые впоследствии и получили название «коктейль Яманаки». SOX2 и Oct4 находятся на вершине иерархии транскрипционных факторов, регулирующих плюрипотентные свойства клеток, их дифференцировку и дедифференцировку.

ОСК представляют собой хотя и сложную, но очень перспективную мишень для разработки инновационных схем диагностики и таргетной терапии новообразований. С этой точки зрения такими таргетными точками могут служить факторы плюрипотентности, входящие в состав «коктейля Яманаки», воздействуя на которые, вероятно, удастся подавить или снизить злокачественный потенциал наиболее агрессивных опухолей и даже предотвратить канцерогенную трансформацию в случаях предопухолевой патологии.

**Ключевые слова:** «коктейль Яманаки», OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc, злокачественная трансформация

**Для корреспонденции:** Лариса Евсеевна Гуревич. E-mail: larisgur@mail.ru

**Для цитирования:** Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Васюкова О.А., Михалева Л.М. Роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) в дифференцировке соматических клеток, их злокачественной трансформации и прогрессировании опухолей. Клини. эксп. морфология. 2021;10(S4):7–22. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского (НИР № 70) и государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына (№ АААА-А19-119021590053-6).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.10.2021. Получена после рецензирования 28.10.2021. Принята в печать 16.12.2021.

## The role of Yamanaka cocktail transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) in the differentiation of somatic cells, their malignant transformation, and tumor progression

L.E. Gurevich<sup>1</sup>, E.V. Bondarenko<sup>1,3</sup>, O.A. Vasyukova<sup>2</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper reviews the role of transcription factors that are part of the Yamanaka cocktail (OCT4, SOX2, KLF4, and c-Myc) in the mechanisms of tumor stem cell (TSC) differentiation (a pool of pluripotent cells), their participation in the malignant transformation of somatic cells, and in tumor progression.

Their increased proliferative activity, which determines their malignant potential, was believed to be the main feature of tumor cells. Currently, there is more evidence supporting another concept that explains the continued tumor growth, metastasis, and resistance to therapy of most malignant tumors with a small, resting, and rarely dividing population of pluripotent tumor cells.

Year 2006 is considered to be the beginning of a new direction in developmental biology when Japanese researchers K. Takahashi and S. Yamanaka published the results of their studies on the properties of embryonic stem cells and experiments on direct reprogramming of somatic terminally differentiated cells.

The research proved that four transcription factors were sufficient to maintain the pluripotent properties of cells, namely Oct4, SOX2, KLF4, and c-Myc, which were later called *the Yamanaka cocktail*. Such factors as SOX2 and Oct4 are at the top of the hierarchy of transcription factors that regulate the pluripotent properties of cells, their differentiation, and dedifferentiation.

TSCs represent, albeit a complex, but very promising target for the development of innovative products for the diagnosis of and targeted therapy for neoplasms. From this point of view, the factors of pluripotency, which are parts of the Yamanaka cocktail, could be such promising targets, whose effect will probably be able to suppress or reduce the malignant potential of the most aggressive tumors and even prevent carcinogenic transformation in cases of precancerous pathology.

**Keywords:** Yamanaka cocktail, OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc, malignant transformation

**Corresponding author:** Larisa E. Gurevich. E-mail: larisgur@mail.ru

**For citation:** Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Vasyukova O.A., Mikhaleva L.M. The role of Yamanaka cocktail transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, and c-Myc) in the differentiation of somatic cells, their malignant transformation, and tumor progression. *Clin. exp. morphology*. 2021;10(S4):7–22. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22 (In Russ.).

**Funding.** The study was carried out within the framework of State Assignment to M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Research project No. 70) and State Assignment to A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (No. AAAA-A19-119021590053-6).

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

**Received** 08.10.2021. **Received in revised form** 28.10.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Фундаментальное значение в понимании механизмов канцерогенеза имеет изучение особенностей экспрессии и функционирования генов, играющих ключевую роль в дифференцировке стволовых клеток (СК) у эмбрионов и резервных тканевых полипотентных клеток у взрослых организмов. Изменения в программе функционирования клеточного генома могут серьезно менять программу дифференцировки и деления клеток. В настоящее время нет сомнений, что рак является гетерогенным заболеванием, а внутриопухолевая гетерогенность часто становится причиной неэффективности терапии и прогрессирования онкологических заболеваний [1, 2].

Опухоли представляют собой сложную экосистему, которая состоит не только из опухолевых клеток, но и содержит популяции различных инфильтрирующих эндотелиальных, кровяных клеток и клеток других типов, которые вместе именуется микроокружением опухоли и могут влиять на ее рост и прогрессирова-

ние, изменять клеточный метаболизм. Функционирование всей этой сложной экосистемы в конечном счете и ответственно за степень эффективности терапии [3]. В течение длительного времени преобладающей была концепция, которая постулировала, что основным свойством опухолевых клеток, определяющим их злокачественный потенциал, является повышенная пролиферативная активность, непосредственно связанная со скоростью их деления. Расширенное секвенирование генома продемонстрировало, что рак у одного пациента представляет собой гетерогенную смесь генетически разных субклонов опухолевых клеток [4, 5]. Уникальные мутации внутри каждого субклона могут по-разному влиять на функциональную гетерогенность опухоли. И сегодня действие большинства препаратов для лечения онкологических заболеваний обусловлено этой концепцией, то есть основывается на положении о том, что к лекарствам особенно чувствительны быстро

делящиеся опухолевые клетки. Многие из используемых методов лечения наиболее злокачественных новообразований в разной степени увеличивают сроки выживания пациентов, но не позволяют полностью излечить их.

В настоящее время широко обсуждается, изучается и находит подтверждение и другая концепция, которая заключается в том, что продолженный рост и метастазирование наиболее злокачественных опухолей обеспечивает очень небольшая, покоящаяся и редко делящаяся популяция полипотентных опухолевых клеток. Такие клетки сохраняются даже после «успешного» лечения злокачественных новообразований, они могут оставаться в покое в течение разного периода времени, которое зависит от типа опухоли и ее биологического потенциала – степени дифференцировки ее клеток. В определенный момент под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов эти клетки активируются, начинают делиться и образуют пулы опухолевых клеток, которые и ответственны за рецидивный рост и метастазирование опухолей и обычно устойчивы к ранее применявшимся схемам химиолучевой и таргетной терапии [6–8]. Клетки, обладающие подобными свойствами, называют опухолевыми стволовыми клетками (ОСК, CSC), а иногда – клетками, инициирующими рак, они обладают способностью к быстрому самообновлению, являющемуся одним из основных свойств полипотентных клеток. Как показано на моделях мышей *in vivo*, истинные стволовые клетки также обладают высокой канцерогенностью и могут генерировать целый спектр клонов раковых клеток [8, 9]. Самообновление – это важнейший биологический механизм, при котором стволовая клетка при делении производит одну (асимметричное деление) или две (симметричное деление) дочерние клетки, обеспечивающие сохранение или увеличение популяции стволовых клеток в течение длительного времени. Многие исследования установили, что генетические изменения при развитии рака следуют законам дарвиновской эволюции, в результате чего клетка, наделенная выгодной наследственной мутацией, дает потомство, имеющее преимущество в выживании по сравнению с другими клетками, в которых эта мутация отсутствует, а ее потомство будет производить доминирующую в опухоли популяцию клеток. Топологический отбор опухолей показал, что разные регионы обладают разными мутациями, которые отражают генетические субклоны, заселяющие разные части одной опухоли [10]. Было замечено, что клетки, вызывающие метастатические поражения, имели много дополнительных мутаций, то есть при метастазировании происходит дальнейшая клональная эволюция опухоли.

Гипотеза о том, что ОСК могут происходить непосредственно от имеющихся в норме в каждом органе тканевых полипотентных СК, основывается на наличии у них двух фундаментальных свойств: 1) способности к самообновлению, длительному выживанию, миграции,

разнонаправленной дифференцировке, лекарственной устойчивости и 2) способности накапливать генетические и эпигенетические аномалии, которые существенно увеличивают вероятность их злокачественной трансформации [5, 11, 12].

В конце XX века были получены данные, ставшие важными аргументами в пользу теории об особых свойствах популяции полипотентных СК. Несколько групп исследователей изучали гены различных факторов транскрипции (ФТ), необходимых для поддержания полипотентных свойств клеток с характеристиками СК, – Oct3/4 (POU5F1), SOX2 и Nanog. 2006 год, когда японские исследователи К. Takahashi и S. Yamanaka опубликовали результаты своих исследований по изучению свойств эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и экспериментов по прямому репрограммированию соматических терминально дифференцированных клеток, считают началом нового направления в области биологии развития [13]. В 2007 году К. Takahashi и S. Yamanaka получили СК из фибробластов кожи взрослого человека и назвали эти репрограммированные соматические клетки индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК, iPSC), которые во многом аналогичны по свойствам ЭСК и экспрессируют такой же набор ФТ [14]. Они выделили несколько десятков генов, активность которых в СК была заметно выше, чем в дифференцированных соматических клетках. Сейчас доказано, что ЭСК и ИПСК обладают способностью дифференцироваться во все известные клеточные типы взрослого организма. При определенных условиях в культуре ткани эти клетки могут неограниченно долго расти, сохраняя при этом нормальный набор хромосом. Опухолевые стволовые клетки (ОСК), выделенные из опухолей разных типов – эпителиальных, нейроэктодермальных или мезенхимальных, отличаются по своей способности к росту, экспрессии различных ФТ и гликопротеинов и по используемым ими сигнальным путям передачи. Анализ изменений, происходящих в фибробластах после их репрограммирования, показал, что спустя 10–15 дней после инфицирования соматических клеток ретровирусами, содержащими разные наборы ФТ, в них можно обнаружить эндогенную экспрессию таких факторов как Oct4, SOX2 и Nanog, одновременно с этим в них происходят реактивация теломеразы и инактивация X-хромосомы. Было показано, что каждая комбинация активированных ФТ нарушает нормальный гомеостаз клеток и переводит их в промежуточное состояние, которое характеризуется одновременной экспрессией нескольких факторов [15]. В результате проведенных исследований доказано, что для поддержания полипотентных свойств клеток бывает достаточно четырех ФТ – Oct4, SOX2, KLF4, c-Myc (сокращенно OKSM), которые впоследствии были названы «коктейлем Яманаки». Недифференцированные ИПСК, полученные после обработки «коктейлем Яманаки», обладали сходной с таковыми у ЭСК морфологией, ростовыми свойства-

ми и экспрессировали характерный набор ФТ [13, 14]. В экспериментальных работах доказано, что сверхэкспрессия даже небольшого количества ключевых ФТ способна запустить процесс репрограммирования клеток и перевести их в новое стабильное состояние, связанное с изменениями активности сотен генов, при этом по мере трансформации ИПСК в дифференцированные фибробласты размеры теломер в клетках уменьшались, достигая первоначальных [16]. В 2012 году за эти фундаментальные открытия в области биологии Синъя Яманака совместно с британским биологом Джоном Гёрдоном был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Свою собственную модель репрограммирования, которую они назвали двухфазным переключением (two-stage switch), в 2009 году предложили W. Scherer и S. Copley [17]. Согласно этой модели, на первом этапе происходит ремоделирование участков хроматина, где располагаются ключевые гены, ответственные за проявление свойств плюрипотентности, а на втором запускается весь транскрипционный каскад ее индукции.

### Характеристика активности факторов транскрипции, входящих в состав «коктейля Яманаки»

#### 1. Фактор транскрипции Oct3/4 (POU5F1)

ОCT4 (октамерсвязывающий фактор транскрипции 4), также известный как POU5F1 (фактор транскрипции 1-го класса 5-го домена POU), принадлежит к семейству ФТ домена POU и считается одним из ключевых факторов, участвующих в индукции и поддержании плюрипотентности, регуляции клеточной дифференцировки, а также является классическим протоонкогеном, сверхэкспрессия которого в неопухолевых соматических клетках способствует их трансформации в опухолевые. Экспрессия Oct3/4 характерна для зародышевых и эмбриональных половых клеток, этот фактор связывается с генами-мишенями на клетках, а СК особенно чувствительны к колебаниям уровня этого белка [18, 19].

В то время как экспрессия Oct4 поддерживает недифференцированное состояние плюрипотентных СК, отсутствие или снижение уровня экспрессии этого фактора, напротив, индуцирует процессы их дифференцировки, в результате чего возникает гетерогенная популяция дочерних клеток разной специфичности. Соматические клетки могут быть перепрограммированы в ИПСК путем стимуляции в них эктопической экспрессии ФТ, которые входят в «коктейль Яманаки». На сегодняшний день ИПСК были получены из разных популяций соматических клеток человека, а по экспрессии генов, метилированию промотора и потенциалу дифференцировки они мало отличались от истинных ЭСК человека. Так, В.В. Соловьева с соавт. [20], показали, что генетическая модификация мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток, выделенных из

зачатков третьих моляров человека, рекомбинантной плазмидой также приводит к увеличению в исследуемых клетках уровня экспрессии факторов транскрипции SOX2, Oct4 и Nanog. Ген Oct4 человека может генерировать три изоформы мРНК (Oct4A, Oct4B и Oct4B1) путем альтернативного сплайсинга. Белок Oct4A является фактором транскрипции для ЭСК, а функция изоформ Oct4B пока не до конца ясна. D. Li et al. [21] обнаружили, что мРНК Oct4A и Oct4B одновременно экспрессируются в нескольких линиях опухолевых клеток и опухолевых тканях, а вариант Oct4B функционирует в качестве некодирующей РНК, модулирующей экспрессию Oct4A по miRNA-зависимому типу.

Из всех ФТ, необходимых для индукции ИПСК, Oct4 обязателен для эффективного перепрограммирования клеток, и, как полагают, он может действовать в качестве «привратника» при индукции плюрипотентности соматических клеток. Это хорошо согласуется с данными, свидетельствующими о том, что эктопическая экспрессия Oct4 в полипотентных клетках блокирует в них процессы дифференцировки [22, 23].

Как уже было сказано, клетки опухолей разных типов часто обладают свойствами, подобными свойствам СК и ИПСК, то есть способностью к длительному выживанию («бессмертию»), могут экспрессировать ФТ «коктейля Яманаки» (с-Мус, KLF4, SOX2, Oct4) и характеризуются высокой активностью теломеразы и генетической нестабильностью, ведущими к множественным хромосомным aberrациям. Фактор Oct4 обладает также антиапоптозным эффектом, активируя сигнальный каскад STAT3, что, в свою очередь, приводит к активации экспрессии антиапоптозного белка сурвивина. Экспрессия этих белков существенно выше в клетках химиорезистентных опухолей, чем в опухолях, хорошо отвечающих на терапию [24].

Экспрессия Oct4 наблюдается в клетках целого спектра злокачественных новообразований, что обычно коррелирует с более низкой степенью их дифференцировки, высоким инвазивным потенциалом и более коротким сроком выживаемости пациентов [25, 26]. Так, экспрессия Oct4 в нормальных клетках молочной железы стимулирует генерацию клеток, способных к злокачественной трансформации. Из таких клеток у голых мышей развивались агрессивные низкодифференцированные карциномы молочной железы, клетки которых экспрессировали эмбриональные ФТ, что позволило авторам экспериментов предложить эту модель для изучения новых онкогенных клеточных мишеней [27]. S. Soheili et al. в 2017 году обнаружили сверхэкспрессию Oct4 в тканях рака молочной железы при отсутствии или его слабой экспрессии в предопухолевой патологии в прилежащей к карциноме ткани. Сверхэкспрессию варианта Oct4B наблюдали в дольковых раках молочной железы, а варианты Oct4A и Oct4B1 – в протоковых раках (карциномах неспецифического типа) низкой степени злокачественности (Grade I и II). Кроме того, авторы выявили значитель-

ную корреляцию между уровнем экспрессии вариантов *Oct4* и экспрессией рецепторов к эстрогену и прогестерону, *Her2* и *p53* [28].

В СК человека с нокаутом гена *Oct4* меняется и профиль экспрессии других ФТ, в результате чего уровень экспрессии *Nanog* и *SOX2* снижается до 10–30% от контрольного. Напротив, в клетках линии *KhES1* с нокаутом гена *SOX2* снижался и уровень экспрессии *Oct4*, а уровень экспрессии *Nanog* снижался до 60% по сравнению с контролем. Важным механизмом в эмбриональном развитии организмов млекопитающих и определении агрессивного потенциала низкодифференцированных опухолей является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) [29, 30]. На экспериментальных моделях рака простаты было показано, что в разных линиях раковых клеток, которые приобрели фенотипические характеристики ЭМТ, выявляли и сверхэкспрессию *Oct4* [31, 32]. Сверхэкспрессию *Oct4* считают новым потенциальным биомаркером патогенеза и дифференцировки карцином легкого (немелкоклеточных), этот фактор подавляет экспрессию E-кадгерина, что стимулирует ЭМТ и увеличивает инвазивный и метастатический потенциал опухолевых клеток. Специфическая терапия, направленная на *Oct4*, может блокировать ЭМТ и таким образом обеспечить более благоприятный клинический ответ на лечение рака легкого [33].

Сверхэкспрессию *Oct4* также наблюдали в различных клеточных линиях, полученных из плоскоклеточной карциномы пищевода, но она отсутствовала в клеточных линиях из здоровой ткани этого органа [34, 35], в участках метаплазии слизистой желудка при тяжелом гастрите, при этом наиболее интенсивной экспрессия данного фактора была в клетках злокачественных новообразований желудка [36, 37].

Экспрессию *Oct4* выявили в регенерирующей ткани печени (например, после частичной гепатэктомии), что, как полагают, обеспечивает ее высокую способность к регенерации [38]. В клеточных линиях, производных от гепатоцеллюлярного рака человека, уровень экспрессии *Oct4* был повышен, особенно в менее дифференцированных клеточных линиях, по сравнению с соответствующей нормальной тканью печени и тканью печени из участков цирроза [39].

Опухоли, клетки которых коэкспрессировали *Oct4* и *Nanog*, обладали более агрессивным биологическим потенциалом и имели менее благоприятный прогноз клинического течения заболевания, что, как полагают, в перспективе позволит использовать их в качестве биомаркеров для выделения пациентов в группу повышенного риска послеоперационных рецидивов. Сверхэкспрессия *Oct4* в СК ингибирует апоптоз с последующей активацией факторов *TCL1* и *AKT*. Этот же механизм играет важную роль в развитии химиорезистентности опухолей, поскольку в случае подавления сигнального пути *AKT* подавляется и пролиферативная активность опухолевых клеток. *Oct4* также индуцирует активацию

*ABC2* – мембранного транспортного канала, который функционирует как эффективный насос оттока, транспортирующий множество лекарственных средств, и может доставлять химиотерапевтические агенты, тем самым защищая клетки от повреждений [40]. Показано также, что в раке толстой кишки экспрессия в клетках *Oct4* была значительно интенсивнее, чем в окружающей неопухоловой ткани, при этом экспрессия этого фактора была особенно выражена в опухолях с высокой стадией TNM [41], это коррелировало с наличием у пациентов с колоректальным раком метастазов в печени [42]. Интенсивную экспрессию *Oct4* выявили на ранних стадиях развития рака поджелудочной железы, причем она была значительно выше в эпителии метаплазированных протоков (79,2%), чем в ткани опухолей (19,4%), что свидетельствует об особенно важной роли названного фактора на начальных стадиях формирования и роста этого типа новообразований [43]. Имеются также данные, подтверждающие наличие корреляции между уровнем экспрессии *Oct4* и более низкой степенью дифференцировки клеток аденокарциномы поджелудочной железы [44]. S. Polvani et al. показали, что при *Oct4*-положительном статусе опухолей поджелудочной железы уменьшался и срок выживаемости пациентов, у них чаще возникали метастазы в лимфатических узлах и в отдаленных органах [45].

Таким образом, фактор *Oct4* прочно зарекомендовал себя как один из ключевых, активно участвующих в механизмах канцерогенеза – формировании опухолевых популяций, обеспечении их высокого инвазивного и метастатического потенциала, чувствительности или устойчивости к разным видам терапии.

## 2. Фактор транскрипции *SOX2*

Гены семейства *SOX* (*SRY*-related HMG-box genes) содержат *SRY*-связанные гены HMG-боксы высокой подвижности, который находится на Y-хромосоме и участвует в определении пола. HMG-боксы представляют собой высококонсервативный ДНК-связывающий домен, имеющийся у всех видов эукариот. Домен HMG состоит примерно из 80 остатков, которые образуют три альфа-спирали в скрученной L-образной структуре. Вогнутая поверхность L-образной формы связывает малую бороздку ДНК. Две группы доменов HMG были классифицированы на основе их ДНК-связывающих свойств: HMG1 и родственные белки связываются с искаженными структурами ДНК неспецифическим образом, тогда как факторы транскрипции, такие как белки *SOX*, распознают специфические последовательности ДНК и связываются с ними. С нарушением регуляции активности членов семейства белков HMG связывают образование и рост многих солидных опухолей. По сравнению с соответствующими нормальными тканями сверхэкспрессия белков HMG1, HMG1 (Y) и HMG1-C наблюдается в клетках метастазов рака простаты, щитовидной железы и толстой кишки [46]. В конце XX века у млекопитающих было идентифици-

ровано более 20 различных генов семейства SOX [47]. Гены этого семейства кодируют множество ФТ, которые регулируют разные этапы развития организмов. Сравнение последовательностей в области этого домена позволило разделить гены *SOX* на восемь групп, где белки одной и той же группы имеют высокую идентичность как внутри, так и вне домена HMG-боксы, тогда как белки из разных групп обладают лишь частичной идентичностью.

Накоплено много прямых и косвенных доказательств того, что белки, кодируемые генами *SOX*, действуют как активаторы или репрессоры транскрипции, регулируют активность различных генов-мишеней, играют решающую роль в эмбриональном развитии и органогенезе, формировании опухолевой и неопухолевой патологии [46, 48, 49]. В качестве ФТ белки этого семейства являются ключевыми регуляторами транскрипции в СК, поддерживающими их плюрипотентные свойства [50, 51]. Белки *SOX* взаимодействуют с другими факторами, такими как Oct3/4, белками «цинкового пальца», основными белками структур спираль–петля–спираль и белками лейциновой «молнии» [50, 51], что дает возможность другим факторам транскрипции связывать большую бороздку и/или объединять регуляторные элементы и образовывать белковые комплексы.

Гены *SOX* у разных видов млекопитающих консервативны и имеют тканеспецифические особенности экспрессии. Эксперименты по нокауту генов *SOX* подтвердили, что они играют ключевую роль в эмбриогенезе. Помимо полового развития эти гены регулируют формирование зародышевого листка и формирование нервной системы. На клеточном уровне все больше данных указывает на важную роль факторов *SOX* в определении специфичности и степени дифференцировки разных клеточных типов. Гены *SOX2*, *SOX3*, *SOX10* участвуют в развитии нейронов. Нарушения функций гена *SOX3* связаны с возникновением X-связанной умственной отсталости. Было проведено по крайней мере одно прямое исследование онкогенного потенциала этого гена и обнаружено, что ectopическая экспрессия *SOX3* индуцирует онкогенную трансформацию куриных эмбриональных фибробластов. Экспрессия *SOX4* усиливается в злокачественных новообразованиях поджелудочной железы и яичников, в раке простаты, аденокистой карциноме слюнных желез, клеточных линиях карциномы мочевого пузыря. При канцерогенезе молочной железы *SOX4* считают потенциальным регулятором онкогена *HER2/neu* (c-ErbB2). Экспрессия гена *SOX5* наблюдается в ткани нормальных яичек и производных из них опухолей, а *SOX9* участвует в дифференцировке хондроцитов, и нарушения в экспрессии этого гена связаны с развитием болезни Ваарденбурга–Гиршпрунга – врожденной гипомиелинизирующей нейропатии (CHN). *SOX9* считается основным геном-регулятором дифференцировки хряща, он экспрессируется в мезенхимальных хондросаркомах. Сверхэкспрессия *SOX10* характерна

для меланом, но не в нормальной ткани кожи, его сверхэкспрессия коррелировала с высоким метастатическим потенциалом клеток меланомы K-1735 в отличие от линий клеток с низким метастатическим потенциалом. Этот ген имеет решающее значение в регуляции дифференцировки меланоцитов, являясь трансактиватором *MITF*. Экспрессия *SOX10* была также обнаружена в клеточных линиях анапластической олигодендроглиомы и аденокарциномы молочной железы. Ген *SOX17* тесно связан с формированием энтодермы, активность гена *SOX18* ассоциирует с дифференцировкой клеток эндотелия, а экспрессия мРНК *SOX18* обнаружена в меланомах, нейробластомах, карциномах поджелудочной железы, яичников и матки.

Продукты генов *SOX1*, *SOX2*, *SOX3* и *SOX21* выявлены в сыворотке крови пациентов с мелкоклеточным раком легкого, активность этих генов была повышена в аденокарциномах и плоскоклеточных карциномах легких. Экспрессия этих генов характерна и для ранних этапов развития эмбрионов, а в тканях взрослых организмов она снижается.

Фактор транскрипции *SOX2*, или секс-детерминированный регион гена Y-боксы 2, расположен на хромосоме 3q26.33 и является одним из членов большого семейства генов *SOX*. Особенно важную роль среди генов семейства *SOX* отводят *SOX2*, который входит в состав «коктейля Яманаки». Этот ген состоит из 317 аминокислот и содержит высококонсервативный ДНК-связывающий домен, бокс-домен группы высокой подвижности HMG (high-mobility group) из 79 аминокислот. В экспериментах показано, что *SOX2*-негативные эмбрионы погибли уже на стадии имплантации, а нокаут данного гена в СК мыши приводил к дифференцировке этих клеток в различные типы соматических клеток. *SOX2* не только немаловажен в поддержании пула тканевых полипотентных клеток у взрослых организмов, но и обладает способностью индуцировать полипотентные свойства дифференцированных соматических клеток. Так, сверхэкспрессия *SOX2*, обусловленная амплификацией в локусе соответствующего гена и умножением числа его копий у взрослых организмов, способствует репрограммированию соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки, что, в свою очередь, при определенных условиях может запускать механизмы их злокачественной трансформации. Фактор *SOX2* очень важен и полезен во время эмбриогенеза млекопитающих и в более позднем возрасте, но его экспрессия может быть и пагубной.

Высказывалась гипотеза, что локус 3q26.3, на котором расположен *SOX2*, является важнейшим мультионкогеном с множеством различных функций [52, 53]. Ген *SOX2* способствует поддержанию плюрипотентных свойств клеток ранних эмбрионов, мутации этого гена вызывают анофтальмию, редкую и тяжелую форму структурной аномалии глаза. *SOX2* обладает свойствами протоонкогена, и изменения в уровне его экспрес-

сии и амплификация гена были обнаружены в клетках опухолей разных типов – глиомах, опухолях молочной железы, легких, простаты, яичников, в костных саркомах и некоторых других новообразованиях [8, 46, 54]. Сверхэкспрессия *SOX2* в эмбриональных клетках человека способствует поддержанию плюрипотентных свойств клеток при дифференцировке нервной ткани и железистого эпителия, а уровень его экспрессии непосредственно влияет на скорость репрограммирования соматических клеток в ИПСК [55].

За последние десятилетия установлено, что *SOX2* экспрессируют клетки, как минимум, 25 разных форм рака, а уровень его экспрессии в активно пролиферирующих опухолевых клетках (слишком мало или слишком много) непосредственно связан и со скоростью роста опухолей [56]. У части пациентов с глиобластомой, раком яичников, пищевода, легких, полости рта, предстательной железы и придаточных пазух носа обнаруживают сверхэкспрессию *SOX2*, для большинства видов рака это было подтверждено и с помощью иммуногистохимического метода.

Амплификация гена *SOX2* обнаружена в 28% инвазивных карцином молочной железы, в том числе в 44% раков неспецифического типа, а также в карциномах *in situ* [57]. У пациенток с раком молочной железы иммуногистохимическим методом выявили сверхэкспрессию *SOX2* в ядрах клеток, в отличие от нормального эпителия молочной железы, в котором экспрессия была слабой или вообще отсутствовала [58, 59].

Одна из существующих гипотез предполагает, что сверхэкспрессия *SOX2* ассоциируется прежде всего с опухолями более низкой степени злокачественности, хотя есть данные, противоречащие ей и свидетельствующие о более сложном механизме, который в опухолях разных типов различен. В участках интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы экспрессия *SOX2* наблюдается редко, но сверхэкспрессия выявляется уже примерно в 60% низкодифференцированных вариантов опухолей и в инвазивных комплексах более дифференцированных вариантов [60].

При раке простаты процент *SOX2*-положительных клеток коррелирует с их градацией по Глисон [61]. Экспрессия *SOX2* подавляет нейроэндокринную трансформацию клеток рака простаты [62].

Экспрессия *SOX2* играет критически важную роль в процессах морфогенеза легкого [63, 64]. Сверхэкспрессия этого фактора у эмбрионов мыши приводит к нарушению формирования дистальных отделов легких с увеличением в дыхательных путях числа базальных и нейроэндокринных клеток [64]. *SOX2* активно участвует и в канцерогенезе эпителия легких, который служит пусковым механизмом для образования опухолей легкого с плоскоклеточной дифференцировкой [8]. Амплификация этого гена – очень частое событие в плоскоклеточных карциномах (ПКР) легкого из разных анатомических отделов, особенно опухолей с базалоидным типом дифференцировки. В ряде ис-

следований показано, что экспрессия *SOX2* является фактором прогноза ПКР легкого, и даже были выделены морфологические варианты этого типа рака: *SOX2*-позитивный и *SOX2*-негативный [65–67]. Экспрессия *SOX2* в ПКР легкого коррелировала с лучшей общей выживаемостью пациентов по сравнению с теми, у кого такая экспрессия отсутствовала (66 и 14 месяцев, соответственно,  $p=0,048$ ). Экспрессия *SOX2* наблюдалась в 79% ПКР, 72% мелкоклеточных карцином, но только в 4–18% аденокарцином легкого [68]. В исследовании T. Wilbertz et al. амплификация *SOX2* показала тенденцию к лучшей выживаемости лишь в группе с высоким уровнем амплификации гена, хотя полученные данные не были статистически значимыми [69]. При иммуногистохимической диагностике ПКР легкого до настоящего времени широко используют стандартный набор маркеров – антитела к p63, цитokerатинам 5/6 и высокого молекулярного веса (клон 34BE12), а при диагностике аденокарциномы легкого – TTF-1 и напсин А. Экспрессия p63 выявляется в 75% случаев ПКР легких, при этом часть низкодифференцированных карцином легких солидного строения с некоторыми морфологическими особенностями аденокарциномы или плоскоклеточной дифференцировки, которые имеют TTF-1-негативный иммунофенотип, но экспрессируют p63, бывает трудно классифицировать с уверенностью в ту или другую группу, особенно на небольших образцах диагностических биопсий. В таких случаях экспрессия *SOX2* может послужить дополнительным аргументом в пользу плоскоклеточной дифференцировки. L.M. Sholl et al. [70] показали, что интенсивная экспрессия *SOX2* сочетается с экспрессией p63 в 90% ПКР легкого, следовательно, использование этих двух маркеров одновременно позволяет поставить диагноз почти во всех случаях, включая низкодифференцированные варианты этого типа опухолей. В карциномах и нейроэндокринных карциномах легкого экспрессия *SOX2* была очень гетерогенной и существенно варьировала от случая к случаю. Интенсивную экспрессию *SOX2* наблюдали в 29% типичных и 17% атипичных карциноидов, 79% крупноклеточных и 67% мелкоклеточных нейроэндокринных карцином легкого. Хотя авторы не выявили никаких существенных различий в экспрессии *SOX2* между типичными и атипичными карциноидами легких, а также крупноклеточными и мелкоклеточными нейроэндокринными карциномами, они установили, что в низкодифференцированных нейроэндокринных карциномах легкого экспрессия этого фактора обычно была значительно более интенсивной, чем в высокодифференцированных карциноидах (72% и 23%, соответственно). В мелкоклеточных нейроэндокринных карциномах легких амплификация *SOX2* является очень частым событием [71]. Сверхэкспрессия *SOX2* была выявлена не только в ПКР легких, но и в ПКР головы и шеи. В 21% первичных ПКР головы и шеи амплификация *SOX2* была обнаружена FISH-методом, и сверхэкспрессия соответствую-

ющего белка подтверждена иммуногистохимическим методом, что также коррелировало с молекулярными и клинико-патологическими параметрами. Амплификация *SOX2* и сверхэкспрессия соответствующего белка в ткани исключали инфицирование вирусом папилломы человека, но коррелировали с менее благоприятным прогнозом заболевания. Функциональная активность *SOX2* индуцировала экспрессию антиапоптотического белка BCL-2 и повышала устойчивость к проапоптотическим агентам, включая цисплатин. Это указывает на то, что данный фактор при ПКР головы и шеи является медиатором устойчивости к терапии, а использование *SOX2* и связанных с ним молекулярных сигнальных путей, в частности BCL-2, в качестве специфических мишеней может повысить эффективность терапии [70, 72]. Интенсивная или умеренно выраженная экспрессия *SOX2* была обнаружена во всех исследованных эмбриональных карциномах (100%).

Опубликованные к настоящему времени исследования показывают, что высокие уровни *SOX2* коррелируют с плохим прогнозом для пациентов с различными типами рака. Для пациентов с раком прямой кишки с повышенным уровнем *SOX2* характерна значительно более низкая выживаемость после химиолучевой терапии [73]. Для рака полости рта, пищевода, гепатоцеллюлярного рака, некоторых видов рака легких была выявлена корреляция между сверхэкспрессией *SOX2* и уменьшением сроков выживаемости пациентов [74–80] и увеличением метастатического потенциала опухолевых клеток [81–85].

В то же время при некоторых типах злокачественных новообразований, в частности при раке желудка и плоскоклеточном раке, сверхэкспрессия *SOX2* не всегда связана с плохим прогнозом, в отличие от низкого уровня его экспрессии. Пациенты с *SOX2*-положительным колоректальным раком живут меньше, чем с *SOX2*-отрицательным, и эта разница больше для пациентов с мутациями *BRAFV600E*, которые живут меньше, чем пациенты с *SOX2*-положительными опухолями, но без мутации *BRAF* [86]. Несколько недавних исследований показали, что экзогенное повышение *SOX2* может способствовать устойчивости к химиотерапевтическим средствам, которые в настоящее время используются в клинической практике. В работе P.M. Varesi et al. линии клеток рака яичников, которые не экспрессировали *SOX2* и были чувствительны к карбоплатину, цисплатину и паклитакселу, становились устойчивыми после стабильной эктопической экспрессии *SOX2* [87]. Больше того, в клеточной линии рака яичников, экспрессирующей *SOX2*, нокдаун данного гена с использованием коротких шпилечных РНК (shRNA) обеспечивает чувствительность к этим лекарствам, которая отменяется при эктопической повторной экспрессии *SOX2*. Схожие результаты наблюдались при изучении клеточных линий рака молочной железы, в которых стабильная сверхэкспрессия *SOX2* способствовала устойчивости к тамоксифену, в то время как стабиль-

ное подавление *SOX2* повышало их чувствительность к этому препарату [88]. Кроме того, стабильная сверхэкспрессия *SOX2* в клетках рака предстательной железы РС3 способствовала уклонению от апоптоза в клетках, обработанных паклитакселом [89]. Идентификация генов, позволяющих *SOX2* вносить существенный вклад в онкогенные свойства клеток, обеспечивает новую стратегию для определения терапевтических мишеней, которые могут блокировать рост *SOX2*-зависимых опухолей. Получено много данных, свидетельствующих об участии микро-РНК (miR) в функции нормальных эмбриональных клеток и соматических клеток взрослых организмов, а также опухолевых клеток. Помимо регуляции miR с помощью *SOX2* растет список miR, способных регулировать *SOX2* на посттранскрипционном уровне. Сообщается, что кроме miR на уровне *SOX2* в опухолевых клетках влияет несколько длинных некодирующих РНК (lncRNAs), обладающих функциями генов-регуляторов, – это класс РНК с длиной более 200 нуклеотидов, в которых отсутствуют кодирующие белок последовательности.

*SOX2* пока не рассматривается в качестве потенциальной терапевтической мишени для целенаправленной терапии при ПКР, для которых прогресс в разработке эффективных схем лечения происходит намного медленнее, чем для аденокарцином. В то же время есть много аргументов, позволяющих рассматривать семейство белков SOX как потенциальные мишени для лечения рака с помощью моноклональных антител или низкомолекулярных ингибиторов. Экспрессия *SOX2* и/или амплификация этого гена в конечном счете смогут помочь выявить пациентов, для которых конкретная таргетная терапия, направленная на эту мишень, будет достаточно эффективной. Белки SOX проявляют онкогенную активность не только за счет своей способности к трансактивации, но также за счет взаимодействия с другими белками, что необходимо учитывать при разработке соответствующих ингибиторов. Одним из главных препятствий на пути к использованию моноклональных антител к большинству ФТ является их ядерная локализация. Чтобы решить эту проблему, при создании следующих поколений иммунотерапевтических препаратов делают акцент на разработку более мелких фрагментов моноклональных антител или новых соединений, которые будут способны лучше проникать в ткани и клетки, а также через гематоэнцефалический барьер, что особенно важно для лечения опухолей и других заболеваний ЦНС [90]. Альтернативные стратегии связывают с использованием малой интерферирующей РНК (миРНК). Разные исследования роли генов *SOX* в развитии рака продемонстрировали, что подавление экспрессии некоторых из этих генов с помощью siRNA значительно снижает рост и инвазивность злокачественных новообразований [48]. В настоящее время остается не совсем ясным прогностическое значение выявления ИГХ и FISH методами экспрессии *SOX2* у пациентов, получавших

терапию на основе препаратов платины, и может ли *SOX2*-положительный статус стать потенциальным модификатором ответа опухоли на терапию. Ответы на эти вопросы, вероятно, будут получены в ближайшем будущем. Во многих из этих типов рака экспрессия *SOX2* напрямую связана с быстрым ростом, метастазированием, лекарственной устойчивостью опухолей и плохим прогнозом. Таким образом, нацеливание на *SOX2* может улучшить выживаемость пациентов с некоторыми из наиболее трудно поддающихся лечению опухолями. Для многих видов рака, где экспрессия *SOX2* представляет собой серьезную угрозу, необходимы более целенаправленные исследования с целью поисков возможностей регуляции транскрипции *SOX2*, что пока крайне мало изучено в биологии рака.

### 3. Krüppel-like-factor 4

Krüppel-like-factor 4 (KLF4 или GKLF) – это ФТ, который является членом семейства KLF факторов транскрипции «цинкового пальца» и имеет три C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-цинковых пальца на карбоксильном конце. Семейство KLF факторов в свою очередь входит в состав большого семейства SP1-подобных факторов транскрипции. KLF4 интенсивно экспрессируют клетки разных тканей человека, в том числе эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, кожи и некоторые другие. KLF4 участвует в регуляции клеточного деления и апоптоза, эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), в процессах дифференцировки эпителиальных клеток. С одной стороны, KLF4 обладает способностью действовать как опухолевый супрессор, индуцируя p21-зависимую остановку клеточного цикла, а с другой – в присутствии проонкогенных сигналов, таких как *RAS*, он может ингибировать апоптоз, воздействуя на комплекс Вах/p53. Эти два противоположных эффекта KLF4 могут объяснить и противоречивую роль данного фактора в злокачественном потенциале опухолей разных типов, которая тесно связана с активацией или ингибацией других онкогенных факторов. KLF4 играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки эпителия кишечника, это значимое звено в механизмах канцерогенеза при разных типах злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудка, пищевода, кишечника [91], обычно его экспрессия в раках ЖКТ постепенно утрачивается при прогрессировании опухоли, и это коррелирует с неблагоприятным клиническим течением заболевания [92–98]. Сверхэкспрессия KLF4 определяется в неделящихся клетках и вызывает остановку клеточного цикла, что особенно важно для предотвращения деления клеток с аномалиями ДНК. Некоторые исследования показали, что при определенных условиях фактор KLF4 может переключать механизм с клеточного выживания на активацию механизма клеточной гибели. Этот фактор экспрессируют клетки разных тканей и органов: в роговице и коже он обеспечивает барьерную функцию, являясь регулятором

генов, отвечающих за гомеостаз роговицы и проницаемости кожи; координирует нормальное формирование скелета; у мужчин регулирует сперматогенез; в эндотелии сосудов и лейкоцитах опосредует ответ на воспалительные стимулы и интенсивность воспалительных реакций.

M-Q. Ma et al. при изучении экспрессии KLF4 и его прогностического значения в злокачественных новообразованиях пищевода показали, что интенсивность экспрессии этого фактора была значительно выше в нормальной ткани пищевода, чем в опухолях этого органа (82,7% и 43,8%, соответственно) и зависела от степени их дифференцировки [99]. Общая выживаемость оказалась значительно лучше в той группе пациентов, у которых была обнаружена экспрессия KLF4, чем в группе с KLF4-негативными опухолями (средняя продолжительность жизни – 55 и 26 месяцев, а 5-летняя выживаемость 48,8% и 25,5%, соответственно). При раке желудка исследование образцов опухолей выявило значительно более высокую общую выживаемость пациентов с выраженной цитоплазматической экспрессией KLF4 в клетках опухолей, чем пациентов, в опухолях которых она была слабой или вообще отсутствовала [100]. В генно-инженерной модели у мышей с нокаутом KLF4 наблюдалась повышенная пролиферативная активность клеток слизистой желудка, что было импульсом для запуска предопухоловой патологии [91]. Известно, что в карциномах желудка часто выявляется аномальная активация β-катенина, с чем связывают усиленный рост опухолей, их инвазивный и метастатический потенциал, а на клеточных линиях раков желудка человека было показано, что KLF4 может ингибировать экспрессию этой адгезивной молекулы [95].

В литературе имеются достаточно противоречивые данные о том, является ли избыточная экспрессия KLF4 более благоприятным фактором клинического течения при всех типах рака пищеварительного тракта. Так, показано, что при гепатоцеллюлярном раке, особенно в менее дифференцированных вариантах этих опухолей с низкой общей выживаемостью пациентов, экспрессия KLF4, значительно интенсивнее, чем в окружающей неопухоловой ткани печени [98, 101]. J. Xu et al. оценивали экспрессию KLF4 в разных образцах ткани кишечника человека и обнаружили динамическое, зависимое от типа патологического процесса подавление его экспрессии – от ткани нормальной слизистой оболочки к аденоме и раку [97, 102]. Выживаемость пациентов с KLF4-положительным раком толстой кишки была выше, чем пациентов с KLF4-негативным [102]. В целом было показано, что утрата KLF4 является независимым предиктором для оценки выживаемости и возникновения рецидивов у пациентов с раком толстой кишки [97, 103]. При исследовании роли экспрессии KLF4 в популяции кишечных стволовых клеток *Bmi1* показано, что эта популяция обычно медленно делится, устойчива к радиационному поражению и ответственна

за регенерацию кишечного эпителия после такого поражения [104, 105].

Сверхэкспрессия KLF4 в клеточных линиях, полученных из аденокарцином поджелудочной железы, сопровождалась существенным уменьшением скорости их пролиферации [106]. С другой стороны, во многих случаях экспрессия белка KLF4 вообще отсутствовала (в 86,8% из 38 исследованных образцов). Больше того, утрата KLF4 была подтверждена в предопухоловой патологии, которая предшествовала возникновению аденокарцином [107].

#### 4. Фактор трансформации *c-Myc*

*c-Myc* – еще один из ключевых ФТ, вовлеченных в транскрипцию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, апоптоза, метаболизма и синтеза многих белков. *Myc* кодируется геном *Myc*, который регулирует экспрессию около 15% всех генов, структуру хроматина, изменяя ацетилирование гистонов в участках, богатых генами, и в некодирующих регионах. *Myc* содержит два альтернативных старт-кодона: классический AUG старт-кодон во втором экзоне и более редкий CUG в первом. В результате образуются две изоформы *Myc*: *Myc1* (длинная) и *Myc2* (короткая). Они идентичны по аминокислотной последовательности, но *Myc1* имеет дополнительный короткий N-концевой участок. Среди мишеней *Myc* есть гены, участвующие также в пролиферации и дифференцировке клеток, апоптозе и регуляции метаболизма.

Активацию *c-Myc* наблюдают почти в половине всех типов опухолей человека, где он действует как онкоген, регулирующий многие проонкогенные факторы транскрипции и сигнальные каскады, такие как KRAS/AKT/PTEEN [108]. ARF-p53 путь опосредует *c-Myc*-зависимый апоптоз [109]. Сверхэкспрессия *c-Myc* была выявлена в 40% раков желудка [110], в некоторых карциномах кишечника [111]. *c-Myc* действует как онкогенный фактор в злокачественных новообразованиях кишечника, где он является мишенью при передаче сигналов по  $\beta$ -катенин/TCF пути. В аденокарциномах поджелудочной железы сверхэкспрессия *c-Myc* коррелирует с уменьшением общей выживаемости пациентов [112]. Сверхэкспрессия *c-Myc* наблюдается и в ряде доброкачественных поражений, в частности при хроническом атрофическом гастрите и язве желудка [113]. Экспрессию *c-Myc* может стимулировать *Helicobacter pylori*, а при эффективном лечении НР-ассоциированной патологии интенсивность экспрессии данного фактора уменьшается [114].

Активация *c-Myc* – ключевой этап при онкогенном репрограммировании терминально дифференцированных гепатоцитов [115]. Уровень экспрессии *c-Myc* коррелирует с уровнем дифференцировки опухолевых клеток рака кишечника: низкий уровень экспрессии этого фактора способствует усиленной пролиферации клеток с активацией в них дополнительных репрограммирующих факторов транскрипции, таких как Nanog

или Oct4. В результате этих изменений менее дифференцированные опухоли имеют худший прогноз, чем более дифференцированные варианты [116, 117]. Неоднократно было подтверждено, что подавление активности *Myc* приводит к уменьшению размеров опухолей разного происхождения, поэтому полагают, что этот фактор является очень привлекательной мишенью для противораковой терапии. Реципрокную хромосомную транслокацию t(8;14), при которой ген *Myc* оказывается под контролем регуляторных элементов локуса, часто обнаруживают при лимфоме Беркитта, реже при других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. Сверхэкспрессия *c-Myc* способствует индукции апоптоза [118], поэтому существует гипотеза, что *c-Myc* служит пусковым механизмом при злокачественной трансформации предопухоловых изменений в печени в гепатоцеллюлярный рак [119]. Это подтверждается и данными, полученными на генно-инженерной модели гепатоцеллюлярных карцином у мышей [120].

#### Перспективы использования ФТ для лечения злокачественных новообразований

Вся совокупность полученных в последние годы данных свидетельствует о том, что перепрограммирование соматических клеток имеет много общих черт с механизмами канцерогенеза. Таргетная терапия злокачественных новообразований основана на феномене, называемом онкогенной зависимостью, когда рост клеток опухолей зависит от одного или нескольких онкопротеинов, активированных на генетическом уровне, которые и обеспечивают злокачественный иммунофенотип клеток. По этой причине раковые клетки более уязвимы для ингибирования критических онкопротеинов, чем нормальные клетки. Сейчас известно и успешно используется на практике много различных ингибиторов и моноклональных антител, которые нацелены на определенные онкогены, в частности это препараты, предназначенные для ингибирования активности рецепторов тирозинкиназ и сигнальных молекул, таких как BCR-ABL, EGFR, ERBB2, PI3K/mTOR, MEK, BRAF и другие. Тем не менее у них есть общий недостаток – приобретенная резистентность к данным препаратам. По этой причине были разработаны препараты второго поколения, которые действуют против разных доменов одних и тех же молекул или против молекул, функционально связанных с первыми. Это привлекло пристальное внимание разработчиков и ученых к изучению возможностей использования в качестве терапевтических мишеней экспрессии в клетках опухолей различных ФТ [48].

В 2003 году M. Al-Hajj et al. впервые идентифицировали ОСК в раке молочной железы [121]. Эти клетки были также идентифицированы в различных опухолях эпителиального и нейроэктодермального происхождения, а позже в опухолях мезенхимального происхождения, меланомах, остеосаркомах и хондро-

саркомах [122], раке простаты [123], яичников, желудка [124], легкого [125]. ОСК, изолированные из опухолей разных типов, имели некоторые общие характеристики, включая лекарственную резистентность, способность к асимметричному делению и возобновлению опухолевого роста. Такие факторы, как *SOX2* и *Ost4*, находятся на вершине иерархии ФТ, регулирующих плюрипотентные свойства клеток, их дифференцировку и дедифференцировку.

ОСК обычно устойчивы к химиотерапии и могут оставаться в состоянии покоя в течение длительного периода, поскольку ФТ играют решающую роль в выживании опухолевых клеток, их злокачественном и метастатическом потенциале. ОСК используют те же механизмы, которые предохраняют нормальные СК от повреждений и цитотоксических воздействий. Уникальность свойств ОСК в том, что они могут генерировать гетерогенные клеточные популяции с различным фенотипом, функциями и профилем экспрессии генов. Фенотип клеток некоторых типов злокачественных опухолей, особенно низкодифференцированных и недифференцированных, мало отличается от фенотипа недифференцированных ЭСК [126, 127].

Очевидно, что ОСК представляют собой хотя и сложную, но очень перспективную мишень для разработки инновационных схем таргетной терапии новообразований, что в сочетании со стандартным химиотерапевтическим лечением способно обеспечить более эффективный ответ. С этой точки зрения такими перспективными мишенями могут служить факторы плюрипотентности, входящие в состав «коктейля Яманаки» (*Ost4*, *SOX2*, *KLF4* и *c-Myc*), путем воздействия на экспрессию которых, вероятно, удастся подавить или снизить злокачественный потенциал наиболее агрессивных опухолей и даже предотвращать канцерогенную трансформацию в случаях предопухолевой патологии.

Разработка технологии репрограммирования соматических клеток под воздействием ФТ и получения ИСК млекопитающих, включая человека, открыла новые перспективы в изучении *in vitro* молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе наиболее тяжелых заболеваний человека. Тот факт, что технология репрограммирования позволяет получать ИСК из отдельных дифференцированных соматических клеток больных и здоровых пациентов, создает ей существенные преимущества перед технологией ЭСК, что, в свою очередь, открывает большие перспективы в развитии персонализированной медицины. СК получают из соматических клеток взрослого организма, и к их важным преимуществам относится то, что эти клетки обладают индивидуальной специфичностью, что особенно важно при разработке подходов к индивидуальной клеточной терапии.

Одной из наиболее актуальных проблем современной фармакологии и медицины является создание эффективных и безопасных лекарственных препаратов, направленных на лечение каждого конкретного типа

заболеваний у конкретных индивидуумов. Характеристика «стволовости» опухолевых клеток является важным фактором, влияющим на неудачи терапии, и потребуются совершенно новые подходы для того, чтобы добиться успеха. Опухоли на разных стадиях прогрессирования могут существенно отличаться, поскольку различается их мутационная нагрузка. Так, образцы биопсий, используемые для исследования, могут быть нерепрезентативными для всей первичной опухоли, а отбор образцов из нескольких разных участков новообразования очень важен для получения различных генетических клонов опухоли. Особенно необходимым является выявление самого опасного клона раковых клеток, демонстрирующих неограниченный потенциал роста. Понимая свойства «стволовости» клонов внутри опухолей, мы сможем получить представление о наиболее неблагоприятных клеточных клонах, которые могут управлять последовательными циклами роста опухоли и обладают механизмом, защищающим их от воздействия лучевых методов терапии и химиотерапии. Спектр экспрессии генов «стволовых» опухолевых клеток коррелирует с результатами лечения пациентов, что еще раз подтверждает актуальность изучения свойств «стволовости» в опухолях разного типа и степени дифференцировки. Разнообразие опухолевых клеток на генетическом и функциональном уровне увеличивает приспособленность опухоли, и более эффективные методы лечения потребуют понимания и учета этого разнообразия. Возможность регулировать дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток может стать ключом для массового их применения в клеточной терапии при лечении различных тяжелых заболеваний человека и для коррекции врожденных генетических аномалий. С этой точки зрения очень актуальными являются исследования ФТ, которые входят в состав «коктейля Яманаки».

## Литература/References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*. 2014;14(3):275–91. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
3. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013;501(7467):346–54. DOI: 10.1038/nature12626.
4. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013;501(7467):338–45. DOI: 10.1038/nature12625.
5. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306–13. DOI: 10.1038/nature10762.
6. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):275–84. DOI: 10.1038/nrc1590.
7. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):105–11. DOI: 10.1038/35102167.

8. Tirino V, Desiderio V, Paino F, De Rosa A, Papaccio F, La Noce M et al. Cancer stem cells in solid tumors: An overview and new approaches for their isolation and characterization. *FASEB J*. 2013;27(1):13–24. DOI: 10.1096/fj.12-218222.
9. Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:675–99. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104154.
10. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366(10):883–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
11. Новосадова Е.В., Гривенников И.А. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: от получения до применения в биохимических и биомедицинских исследованиях. Успехи биологической химии. 2014;54:3–38.  
Novosadova EV, Grivennikov IA. Induced pluripotent stem cells: From obtaining to application in biochemical and biomedical research. *Advances in Biological Chemistry*. 2014;54:3–38 (In Russ.).
12. Clevers H. The cancer stem cell: Premises, promises and challenges. *Nat Med*. 2011;17(3):313–9. DOI: 10.1038/nm.2304.
13. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
14. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–72. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
15. Stadtfeld M, Maherali N, Breault DT, Hochedlinger K. Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPS cell reprogramming in mouse. *Cell Stem Cell*. 2008;2(3):230–40. DOI: 10.1016/j.stem.2008.02.001
16. Yehzekel S, Rebibo-Sabbah A, Segev Y, Tzukerman M, Shaked R, Huber I et al. Reprogramming of telomeric regions during the generation of human induced pluripotent stem cells and subsequent differentiation into fibroblast-like derivatives. *Epigenetics*. 2011;6(1):63–75. DOI: 10.4161/epi.6.1.13390.
17. Schepers W, Copray S. The molecular mechanism of induced pluripotency: a two-stage switch. *Stem Cell Rev Rep*. 2009;5(3):204–23. DOI: 10.1007/s12015-009-9077-x.
18. Samardzija C, Quinn M, Findlay JK, Ahmed N. Attributes of Oct4 in stem cell biology: Perspectives on cancer stem cells of the ovary. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):37. DOI: 10.1186/1757-2215-5-37.
19. Trosko JE. From adult stem cells to cancer stem cells: Oct-4 Gene, cell-cell communication, and hormones during tumor promotion. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:36–58. DOI: 10.1196/annals.1386.018.
20. Соловьёва В.В., Блаатт Н.Л., Гусева Д.С., Ялвак М.Э., Шахин Ф., Исламов Р.Р. и др. Исследование экспрессии факторов транскрипции плюрипотентности в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках из третьих моляров человека, трансфицированных плазмидой pBud-SOX2-oct4. Гены и клетки. 2015;10(2):1–6.  
Solovyeva VV, Blatt NL, Guseva DS, Yalvac ME, Sahin F, Islamov RR et al. Expression of pluripotency transcription factors in human third molar tooth germ derived multipotent mesenchymal stromal cells transfected by plasmid pBud-SOX2-Oct4. *Genes & Cells*. 2015; 10(2):1–6 (In Russ.).
21. Li D, Yang ZK, Bu JY, Xu CY, Sun H, Tang JB et al. OCT4B modulates OCT4A expression as ceRNA in tumor cells. *Oncol Rep*. 2015;33(5):2622–30. DOI: 10.3892/or.2015.3862.
22. Hochedlinger K, Yamada Y, Beard C, Jaenisch R. Ectopic expression of Oct-4 blocks progenitor-cell differentiation and causes dysplasia in epithelial tissues. *Cell*. 2005;121(3):465–77. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.018.
23. Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K et al. Premature termination of reprogramming *in vivo* leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell*. 2014;156(4):663–77. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.005.
24. Wen K, Fu Z, Wu X, Feng J, Chen W, Qian J. Oct-4 is required for an antiapoptotic behavior of chemoresistant colorectal cancer cells enriched for cancer stem cells: effects associated with STAT3/Survivin. *Cancer Lett*. 2013;333(1):56–65. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.009.
25. Huang P, Chen J, Wang L, Na Y, Kaku H, Ueki H et al. Implications of transcriptional factor, OCT-4, in human bladder malignancy and tumor recurrence. *Med Oncol*. 2012;29(2):829–34. DOI: 10.1007/s12032-011-9962-4.
26. Zhang X, Han B, Huang J, Zheng B, Geng Q, Aziz F et al. Prognostic significance of OCT4 expression in adenocarcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(10):961–6. DOI: 10.1093/jco/hyq066.
27. Beltran AS, Rivenbark AG, Richardson BT, Yuan X, Qian H, Hunt JP et al. Generation of tumor-initiating cells by exogenous delivery of OCT4 transcription factor. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):R94. DOI: 10.1186/bcr3019.
28. Soheili S, Asadi MH, Farsinejad A. Distinctive expression pattern of OCT4 variants in different types of breast cancer. *Cancer Biomark*. 2017;18(1):69–76. DOI: 10.3233/CBM-160675
29. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology*. 2007;39(3):305–18. DOI: 10.1080/00313020701329914.
30. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119(6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.
31. Esch D, Vahokoski J, Groves MR, Pogenberg V, Cojocaru V, Vom Bruch H et al. A unique Oct4 interface is crucial for reprogramming to pluripotency. *Nat Cell Biol*. 2013;15(3):295–301. DOI: 10.1038/ncb2680
32. Sternecker J, Höing S, Schöler HR. Concise review: Oct4 and more: the reprogramming expressway. *Stem Cells*. 2012;30(1):15–21. DOI: 10.1002/stem.765.
33. Li LI, Lv Y, Zhang Y, He L, Zhang H. Expression and clinical significance of Oct-4 and E-cad in non-small-cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(1):234–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3856.
34. Zhou X, Huang GR, Hu P. Over-expression of Oct4 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cells*. 2011;32(1):39–45. DOI: 10.1007/s10059-011-2315-5.
35. Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE et al. Oct3/4 and SOX2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(4):1233–41. PMID: 19414369.

36. Al-Marzoqee FY, Khoder G, Al-Awadhi H, John R, Beg A, Vincze A et al. Upregulation and inhibition of the nuclear translocation of Oct4 during multistep gastric carcinogenesis. *Int J Oncol*. 2012;41(5):1733–43. DOI: 10.3892/ijo.2012.1608.
37. Chen Z, Xu WR, Qian H, Zhu W, Bu XF, Wang S et al. Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99(7):414–9. DOI: 10.1002/jso.21270.
38. Bhave VS, Paranjpe S, Bowen WC, Donthamsetty S, Bell AW, Khillan JS et al. Genes inducing iPS phenotype play a role in hepatocyte survival and proliferation in vitro and liver regeneration in vivo. *Hepatology*. 2011;54(4):1360–70. DOI: 10.1002/hep.24507.
39. Dong Z, Zeng Q, Luo H, Zou J, Cao C, Liang J et al. Increased expression of OCT4 is associated with low differentiation and tumor recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2012;208(9):527–33. DOI: 10.1016/j.prp.2012.05.019.
40. Wang XQ, Ongkeko WM, Chen L, Yang ZF, Lu P, Chen KK et al. Octamer 4 (Oct4) mediates chemotherapeutic drug resistance in liver cancer cells through a potential Oct4-AKT-ATP-binding cassette G2 pathway. *Hepatology*. 2010;52(2):528–39. DOI: 10.1002/hep.23692.
41. Gazouli M, Roubelakis MG, Theodoropoulos GE, Papailiou J, Vaiopoulou A, Pappa KI et al. OCT4 spliced variant OCT4B1 is expressed in human colorectal cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(2):165–73. DOI: 10.1002/mc.20773.
42. Fujino S, Miyoshi N. Oct4 gene expression in primary colorectal cancer promotes liver metastasis. *Stem Cells Int*. 2019;2019:7896524. DOI: 10.1155/2019/7896524.
43. Wen J, Park JY, Park KH, Chung HW, Bang S, Park SW et al. Oct4 and Nanog expression is associated with early stages of pancreatic carcinogenesis. *Pancreas*. 2010;39(5):622–6. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c75f5e.
44. Lin H, Sun LH, Han W, He TY, Xu XJ, Cheng K et al. Knockdown of OCT4 suppresses the growth and invasion of pancreatic cancer cells through inhibition of the AKT pathway. *Mol Med Rep*. 2014;10(3):1335–42. DOI: 10.3892/mmr.2014.2367.
45. Polvani S, Tarocchi M, Tempesti S, Mello T, Ceni E, Buccoliero F et al. COUP-TFII in pancreatic adenocarcinoma: Clinical implication for patient survival and tumor progression. *Int J Cancer*. 2014;134(7):1648–58. DOI: 10.1002/ijc.28502.
46. Dong C, Wilhelm D, Koopman P. SOX genes and cancer. *Cytogenet Genome Res*. 2004, 105:442–7. DOI: 10.1159/000078217.
47. Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of sox: Extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families. *Dev Cell*. 2002;3(2):167–70. DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00223-x.
48. Castillo SD, Sanchez-Céspedes M. The SOX family of genes in cancer development: Biological relevance and opportunities for therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(9):903–19. DOI: 10.1517/14728222.2012.709239.
49. Zhu Y, Li Y, Jun Wei JW, Liu X. The role of SOX genes in lung morphogenesis and cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(12):15767–83. DOI: 10.3390/ijms131215767.
50. Ivanova N, Dobrin R, Lu R, Kotenko I, Levorse J, DeCoste C et al. Dissecting self-renewal in stem cells with RNA interference. *Nature*. 2006;442(7102):533–8. DOI: 10.1038/nature04915.
51. Wang J, Rao S, Chu J, Shen X, Levasseur DN, Theunissen TW et al. A protein interaction network for pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*. 2006;444(7117):364–8. DOI: 10.1038/nature05284.
52. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, Johnstone SE, Levine SS, Zucker JP et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell*. 2005;122(6):947–56. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.020.
53. Kendall J, Liu Q, Bakleh A, Krasnitz A, Nguyen KC, Lakshmi B et al. Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(42):16663–8. DOI: 10.1073/pnas.0708286104.
54. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, Bitner-Glindzicz M, Cianfarani S, Collins J et al. Mutations within SOX2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest*. 2006;116(9):2442–55. DOI: 10.1172/JCI28658.
55. Yamaguchi S, Hirano K, Nagata S, Tada T. SOX2 expression effects on direct reprogramming efficiency as determined by alternative somatic cell fate. *Stem Cell Res*. 2011;6(2):177–86. DOI: 10.1016/j.scr.2010.09.004.
56. Wuebben EL, Rizzino A. The dark side of SOX2: Cancer – a comprehensive overview. *Oncotarget*. 2017;8(27):44917–43. DOI: 10.18632/oncotarget.16570.
57. Lengerke C, Fehm T, Kurth R, Neubauer H, Scheble V, Müller F et al. Expression of the embryonic stem cell marker SOX2 in early-stage breast carcinoma. *BMC Cancer*. 2011;11:42. DOI: 10.1186/1471-2407-11-42.
58. Chen Y, Shi L, Zhang L, Li R, Liang J, Yu W et al. The molecular mechanism governing the oncogenic potential of SOX2 in breast cancer. *J Biol Chem*. 2008;283(26):17969–78. DOI: 10.1074/jbc.M802917200.
59. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Moreno-Bueno G, Rodriguez-Gil Y, Martinez MA, Hernandez L et al. SOX2: A possible driver of the basal-like phenotype in sporadic breast cancer. *Mod Pathol*. 2007;20(4):474–81. DOI: 10.1038/modpathol.3800760.
60. Sanada Y, Yoshida K, Ohara M, Oeda M, Konishi K, Tsutani Y. Histopathologic evaluation of stepwise progression of pancreatic carcinoma with immunohistochemical analysis of gastric epithelial transcription factor SOX2: Comparison of expression patterns between invasive components and cancerous or nonneoplastic intraductal components. *Pancreas*. 2006;32(2):164–70. DOI: 10.1097/01.mpa.0000202947.80117.a0.
61. Kregel S, Kiriluk KJ, Rosen AM, Cai Y, Reyes EE, Otto KB et al. SOX2 is an androgen receptor-repressed gene that promotes castration-resistant prostate cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e53701. DOI: 10.1371/journal.pone.0053701.
62. Kwon OJ, Zhang L, Jia D, Zhou Z, Li Z, Haffner M et al. De novo induction of lineage plasticity from human prostate luminal epithelial cells by activated AKT1 and c-Myc. *Oncogene*. 2020;39(48):7142–51. DOI: 10.1038/s41388-020-01487-6.
63. Ellis P, Fagan BM, Magness ST, Hutton S, Taranova O, Hayashi S et al. SOX2, a persistent marker for multipotential neural stem cells derived from embryonic stem cells, the embryo or the adult. *Dev Neurosci*. 2004;26(2–4):148–65. DOI: 10.1159/000082134.
64. Gontan C, de Munck A, Vermeij M, Grosveld F, Tibboel D, Rottier R. SOX2 is important for two crucial processes in lung development: Branching morphogenesis and epithelial cell dif-

- ferentiation. *Dev Biol.* 2008;317(1):296–309. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.02.035.
65. Saijo T, Ishii G, Nagai K, Funai K, Nitadori J, Tsuta K et al. Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2006;52(1):37–45. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.12.006.
  66. Watanabe Y, Yokose T, Sakuma Y, Hasegawa C, Saito H, Yamada K et al. Alveolar space filling ratio as a favorable prognostic factor in small peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2011;73(2):217–21. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.12.001.
  67. Yousem SA. Peripheral squamous cell carcinoma of lung: Patterns of growth with particular focus on airspace filling. *Hum Pathol.* 2009;40(6):861–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.11.008.
  68. Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, Takahashi F, Maeshima AM, Asamura H et al. Utility of 10 immunohistochemical markers including novel markers (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, and SOX-2) for differential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1190–9. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318219ac78.
  69. Wilbertz T, Wagner P, Petersen K, Stiedl AC, Scheble VJ, Maier S et al. SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Mod Pathol.* 2011;24(7):944–53. DOI: 10.1038/modpathol.2011.49.
  70. Sholl LM, Long KB, Hornick JL. SOX2 expression in pulmonary non-small cell and neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(1):55–61. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181b16b88.
  71. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44(10):1111–6. DOI: 10.1038/ng.2405.
  72. Schröck A, Bode M, Göke FJ, Bareiss PM, Schairer R, Wang H et al. Expression and role of the embryonic protein SOX2 in head and neck squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2014;35(7):1636–42. DOI: 10.1093/carcin/bgu094.
  73. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Ioue Y et al. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3488–98. DOI: 10.1245/s10434-009-0617-z.
  74. Chou YT, Lee CC, Hsiao SH, Lin SE, Lin SC, Chung CH et al. The emerging role of SOX2 in cell proliferation and survival and its crosstalk with oncogenic signaling in lung cancer. *Stem Cells.* 2013;31(12):2607–19. DOI: 10.1002/stem.1518.
  75. Du L, Yang Y, Xiao X, Wang C, Zhang X, Wang L et al. SOX2 nuclear expression is closely associated with poor prognosis in patients with histologically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2011;47(8):709–13. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.017.
  76. Lee SH, Oh SY, Do SI, Lee HJ, Kang HJ, Rho YS et al. SOX2 regulates self-renewal and tumorigenicity of stem-like cells of head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111(11):2122–30. DOI: 10.1038/bjc.2014.528.
  77. Sun C, Sun L, Li Y, Kang X, Zhang S, Liu Y. SOX2 expression predicts poor survival of hepatocellular carcinoma patients and it promotes liver cancer cell invasion by activating Slug. *Med Oncol.* 2013;30(2):503. DOI: 10.1007/s12032-013-0503-1.
  78. Zhang J, Chang DY, Mercado-Urbe I, Liu J. Sex-determining region Y-box 2 expression predicts poor prognosis in human ovarian carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43(9):1405–12. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.10.016.
  79. Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE et al. Oct3/4 and SOX2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2009;29(4):1233–41. PMID: 19414369.
  80. Wang X, Ji X, Chen J, Yan D, Zhang Z, Wang Q et al. SOX2 enhances the migration and invasion of ovarian cancer cells via Src kinase. *PLoS One.* 2014;9(6):e99594. DOI: 10.1371/journal.pone.0099594.
  81. Chen Y, Huang Y, Zhu L, Chen M, Huang Y, Zhang J et al. SOX2 inhibits metastasis in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(6):1221–30. DOI: 10.1007/s00432-016-2125-4.
  82. Han X, Fang X, Lou X, Hua D, Ding W, Foltz G et al. Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLoS One.* 2012;7(8):e41335. DOI: 10.1371/journal.pone.0041335.
  83. Neumann J, Bahr F, Horst D, Kriegl L, Engel J, Luque RM et al. SOX2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:518. DOI: 10.1186/1471-2407-11-518.
  84. Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Ishino Y, Okugawa Y et al. Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Oncol Rep.* 2011 Nov;26(5):1069–74. DOI: 10.3892/or.2011.1408.
  85. Zhang X, Yu H, Yang Y, Zhu R, Bai J, Peng Z et al. SOX2 in gastric carcinoma, but not Hath1, is related to patients' clinicopathological features and prognosis. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(8):1220–6. DOI: 10.1007/s11605-010-1246-3.
  86. Lundberg IV, Löfgren Burström A, Edin S, Eklöf V, Öberg Å, Stenling R et al. SOX2 expression is regulated by BRAF and contributes to poor patient prognosis in colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(7):e101957. DOI: 10.1371/journal.pone.0101957.
  87. Bareiss PM, Paczulla A, Wang H, Schairer R, Wiehr S, Kohlhöfer U, Rothfuss OC et al. SOX2 expression associates with stem cell state in human ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2013;73(17):5544–55. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4177.
  88. Piva M, Domenici G, Iriando O, Rábano M, Simões BM, Comaills V et al. SOX2 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells. *EMBO Mol Med.* 2014;6(1):66–79. DOI: 10.1002/emmm.201303411.
  89. Li D, Zhao LN, Zheng XL, Lin P, Lin F, Li Y et al. SOX2 is involved in paclitaxel resistance of the prostate cancer cell line PC-3 via the PI3K/Akt pathway. *Mol Med Rep.* 2014;10(6):3169–76. DOI: 10.3892/mmr.2014.2630.
  90. Enever C, Batuwangala T, Plummer C, Sepp A. Next generation immunotherapeutics – honing the magic bullet. *Curr Opin Biotechnol.* 2009;20(4):405–11. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.07.002.
  91. Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, Actman L, McNally SR, Silberg DG et al. Loss of KLF4 in mice causes altered proliferation

- and differentiation and precancerous changes in the adult stomach. *Gastroenterology*. 2005;128(4):935–45. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.02.022.
92. Wei D, Kanai M, Huang S, Xie K. Emerging role of KLF4 in human gastrointestinal cancer. *Carcinogenesis*. 2006;27(1):23–31. DOI: 10.1093/carcin/bgi243.
  93. Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, Katz JP. KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(11):1216–21. DOI: 10.4161/cbt.4.11.2090.
  94. Wei D, Gong W, Kanai M, Schlunk C, Wang L, Yao JC et al. Drastic down-regulation of Krüppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer Res*. 2005;65(7):2746–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3619.
  95. Zhang N, Zhang J, Shuai L, Zha L, He M, Huang Z et al. Krüppel-like factor 4 negatively regulates  $\beta$ -catenin expression and inhibits the proliferation, invasion and metastasis of gastric cancer. *Int J Oncol*. 2012;40(6):2038–48. DOI: 10.3892/ijo.2012.1395.
  96. Choi BJ, Cho YG, Song JW, Kim CJ, Kim SY, Nam SW et al. Altered expression of the KLF4 in colorectal cancers. *Pathol Res Pract*. 2006;202(8):585–9. DOI: 10.1016/j.prp.2006.05.001.
  97. Patel NV, Ghaleb AM, Nandan MO, Yang VW. Expression of the tumor suppressor Krüppel-like factor 4 as a prognostic predictor for colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2631–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0677.
  98. Li Q, Gao Y, Jia Z, Mishra L, Guo K, Li Z et al. Dysregulated Krüppel-like factor 4 and vitamin D receptor signaling contribute to progression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;143(3):799–810.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.043.
  99. Ma MQ, Zhang HD, Tang P, Jiang HJ, Chen CG. Association of Krüppel-like factor 4 expression with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6679–85. PMID: 25400747.
  100. Hsu LS, Chan CP, Chen CJ, Lin SH, Lai MT, Hsu JD et al. Decreased Krüppel-like factor 4 (KLF4) expression may correlate with poor survival in gastric adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2013;30(4):632. DOI: 10.1007/s12032-013-0632-6.
  101. Yin X, Li YW, Jin JJ, Zhou Y, Ren ZG, Qiu SJ et al. The clinical and prognostic implications of pluripotent stem cell gene expression in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2013;5(4):1155–62. DOI: 10.3892/ol.2013.1151.
  102. Xu J, Lü B, Xu F, Gu H, Fang Y, Huang Q et al. Dynamic down-regulation of Krüppel-like factor 4 in colorectal adenoma-carcinoma sequence. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(8):891–8. DOI: 10.1007/s00432-008-0353-y.
  103. Lee HY, Ahn JB, Rha SY, Chung HC, Park KH, Kim TS et al. High KLF4 level in normal tissue predicts poor survival in colorectal cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2014;12:232. DOI: 10.1186/1477-7819-12-232.
  104. Kuruvilla JG, Kim CK, Ghaleb AM, Bialkowska AB, Kuo CJ, Yang VW. Krüppel-like factor 4 modulates development of BMI1(+) intestinal stem cell-derived lineage following  $\gamma$ -radiation-induced gut injury in mice. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):815–24. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.04.014.
  105. Yan KS, Chia LA, Li X, Ootani A, Su J, Lee JY et al. The intestinal stem cell markers *Bmi1* and *Lgr5* identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(2):466–71. DOI: 10.1073/pnas.1118857109.
  106. Wei D, Kanai M, Jia Z, Le X, Xie K. Krüppel-like factor 4 induces p27Kip1 expression in and suppresses the growth and metastasis of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(12):4631–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5953.
  107. Zammarchi F, Morelli M, Menicagli M, Di Cristofano C, Zavgaglia K, Paolucci A et al. KLF4 is a novel candidate tumor suppressor gene in pancreatic ductal carcinoma. *Am J Pathol*. 2011;178(1):361–72. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.021.
  108. Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*. 2010;463(7283):899–905. DOI: 10.1038/nature08822.
  109. Gabay M, Li Y, Felsner DW. MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(6):a014241. DOI: 10.1101/cshperspect.a014241.
  110. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007;446(7132):153–8. DOI: 10.1038/nature05610.
  111. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(5):502–11. DOI: 10.1056/NEJMra072367.
  112. He C, Jiang H, Geng S, Sheng H, Shen X, Zhang X et al. Expression and prognostic value of c-Myc and Fas (CD95/APO1) in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(2):742–50. PMID: 24551298.
  113. Kraft P, Yen YC, Stram DO, Morrison J, Gauderman WJ. Exploiting gene-environment interaction to detect genetic associations. *Hum Hered*. 2007;63(2):111–9. DOI: 10.1159/000099183.
  114. Kim CG, Choi JJ, Lee JY, Cho SJ, Nam BH, Kook MC et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):469–74. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05679.x.
  115. Holczbauer A, Factor VM, Andersen JB, Marquardt JU, Kleiner DE, Raggi C et al. Modeling pathogenesis of primary liver cancer in lineage-specific mouse cell types. *Gastroenterology*. 2013;145(1):221–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.013.
  116. Dalerba P, Kalisky T, Sahoo D, Rajendran PS, Rothenberg ME, Leyrat AA et al. Single-cell dissection of transcriptional heterogeneity in human colon tumors. *Nat Biotechnol*. 2011;29(12):1120–7. DOI: 10.1038/nbt.2038.
  117. Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell*. 2011;8(5):511–24. DOI: 10.1016/j.stem.2011.02.020.
  118. Akita H, Marquardt JU, Durkin ME, Kitade M, Seo D, Conner EA et al. MYC activates stem-like cell potential in hepatocarcinoma by a p53-dependent mechanism. *Cancer Res*. 2014;74(20):5903–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0527.
  119. Kaposi-Novak P, Libbrecht L, Woo HG, Lee YH, Sears NC, Coulouarn C et al. Central role of c-Myc during malignant conversion in human hepatocarcinogenesis. *Cancer Res*. 2009;69(7):2775–82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3357.

120. *Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S et al.* MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature*. 2004;431(7012):1112–7. DOI: 10.1038/nature03043.
121. *Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100.
122. *Tirino V, Desiderio V, d'Aquino R, De Francesco F, Pirozzi G, Graziano A et al.* Detection and characterization of CD133<sup>+</sup> cancer stem cells in human solid tumours. *PLoS One*. 2008;3(10):e3469. DOI: 10.1371/journal.pone.0003469.
123. *Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ.* Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res*. 2005;65(23):10946–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018.
124. *Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R et al.* Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells*. 2009;27(5):1006–20. DOI: 10.1002/stem.30.
125. *Tirino V, Camerlingo R, Franco R, Malanga D, La Rocca A, Viglietto G et al.* The role of CD133 in the identification and characterisation of tumour-initiating cells in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(3):446–53. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.03.063.
126. *Arsic N, Gadea G, Lagerqvist EL, Busson M, Cahuzac N, Brock C et al.* The p53 isoform  $\Delta 133p53\beta$  promotes cancer stem cell potential. *Stem Cell Reports*. 2015;4(4):531–40. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.02.001.
127. *Curry EL, Moad M, Robson CN, Heer R.* Using induced pluripotent stem cells as a tool for modelling carcinogenesis. *World J Stem Cells*. 2015;7(2):461–9. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.461.

### Информация об авторах

Лариса Евсеевна Гуревич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Екатерина Владимировна Бондаренко – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; врач-патологоанатом отдела фундаментальной морфологии НМИЦ эндокринологии.

Олеся Александровна Васюкова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

### Author information

Larisa E. Gurevich – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Department, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.  
<https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

Ekaterina V. Bondarenko – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Department, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Pathologist, Fundamental Morphology Department, National Medical Research Center of Endocrinology.  
<https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

Olesya A. Vasyukova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>