

Для цитирования: Сиденко Е.А., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Коршунов Д.А., Мох А.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Кондакова И.В. Роль иммунных протеасом в механизмах лимфогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 147–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-147-154

For citation: Sidenko E.A., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Korshunov D.A., Mokh A.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Kondakova I.V. The role of immune proteasomes in the mechanisms of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 147–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-147-154

РОЛЬ ИММУННЫХ ПРОТЕАСОМ В МЕХАНИЗМАХ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Е.А. Сиденко^{1,2}, Г.В. Какурина^{1,2}, Н.В. Юнусова¹, Д.А. Коршунов¹, А.А. Мох¹,
Е.О. Родионов^{1,2}, С.В. Миллер¹, И.В. Кондакова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – изучение роли иммунных протеасом в механизмах развития лимфогенных метастазов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). **Материал и методы.** В обзор включены данные, найденные в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, опубликованные за последние 10 лет. **Результаты.** Изложены концепции о молекулярных механизмах лимфогенного метастазирования при раке легкого, в частности, представлены данные о роли иммунных протеасом в развитии НМРЛ, обнаружены исследования, указывающие на участие протеасом в регуляции ангиогенеза и процессах клеточной локомоции, описано повышение экспрессии генов *PSMB8* и *PSMB9*, кодирующих субъединицы иммунопротеасом в культурах клеток НМРЛ. Также представлена информация о том, что иммунопротеасомы могут быть терапевтической мишенью при цисплатин-резистентном раке легкого. **Заключение.** Изучение механизмов лимфогенного метастазирования при развитии злокачественных опухолей остаётся актуальной проблемой для современной онкологии. Анализ данных показал, что протеасомы являются многообещающей молекулярной мишенью и их дальнейшее изучение может открыть новые возможности в борьбе с опухолевыми новообразованиями.

Ключевые слова: рак легкого, НМРЛ, иммунопротеасома, протеасома, лимфогенное метастазирование.

THE ROLE OF IMMUNE PROTEASOMES IN THE MECHANISMS OF LYMPHATIC METASTASIS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Е.А. Sidenko^{1,2}, G.V. Kakurina^{1,2}, N.V. Yunusova¹, D.A. Korshunov¹,
A.A. Mokh¹, E.O. Rodionov^{1,2}, S.V. Miller¹, I.V. Kondakova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Objective. This review aimed to study the role of immune proteasomes in the mechanisms of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Material and Methods.** The review's literature search was conducted using the Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases, with a focus on publications from the last decade. **Results.** The concepts of molecular mechanisms of lymphatic metastasis in lung cancer, including the role of immune proteasomes in the development of NSCLC were presented. Studies indicating the involvement of proteasomes in the regulation of angiogenesis and cell locomotion processes were found. An increase in the expression of the *PSMB8* and *PSMB9* genes encoding immunoproteasome subunits in NSCLC cell cultures was described. Information that immunoproteasomes could be a therapeutic target in cisplatin-resistant lung cancer was presented. **Conclusion.** The study of the mechanisms of lymphatic metastasis in cancer development remains crucial in cancer research. The data obtained have shown that proteasomes are a promising molecular target and their further study can open new horizons in the fight against cancer.

Key words: lung cancer, non-small cell lung cancer, immunoproteasome, proteasome, lymphatic metastasis.

Введение

По данным мировой статистики, новообразования легких являются ведущей причиной заболеваемости и смертности населения [1, 2]. Согласно классификации ВОЗ, опухоли легких разделяют на две большие категории: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), составляющий 80–85 % всех случаев рака легких, и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), представляющий остальные 15 % случаев. Немелкоклеточный рак легкого может быть представлен такими морфологическими подтипами, как аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак [3, 4]. Употребление табака является основным фактором риска развития рака легких во всем мире, однако промышленные канцерогены, радон, загрязнение воздуха, которые могут существенно различаться в зависимости от страны, также способствуют заболеваемости и смертности от рака легких [3, 5]. Что касается данных о структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России, то рак легкого занимает 2-е место среди мужского населения и 10-е место – среди женского. Структура смертности от злокачественных новообразований мужского и женского населения имеет существенные различия. 1/4 (25,1 %) случаев смерти мужчин обусловлены раком трахеи, бронхов, легкого, смертность женского населения от рака легкого составляет 7,3 % [6].

Рак легких часто диагностируют на поздних стадиях злокачественного процесса, что делает таргетную терапию чрезвычайно сложной, а системную терапию менее эффективной [7], поэтому основной причиной летальности при НМРЛ является метастазирование во внелегочные органы, такие как мозг, кости, печень и надпочечники [8]. Выживаемость при метастатическом НМРЛ невелика (5-летняя выживаемость составляет всего около 4 %) [9]. В настоящее время достаточно хорошо изучен механизм развития гематогенных метастазов при НМРЛ, показана важная роль ангиогенеза, иммунной системы, гипоксии и подвижности опухолевых клеток в метастазировании

рака легкого [7, 10]. Как правило, большинство злокачественных опухолей первоначально распространяется через лимфатическую систему с последующим гематогенным метастазированием [11]. При НМРЛ метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) являются первичным и важным путем метастазирования [12].

Убиквитин-протеасомная система (УПС) ответственна за деградацию более 80 % выполнивших свою функцию, короткоживущих и поврежденных белков. Поскольку УПС участвует в регуляции множества функций, нарушение которых может стать критичным для организма человека, дисфункция системы приводит к различным заболеваниям, в том числе и к развитию опухолевых процессов [13]. Конститутивные протеасомы, содержащие протеолитические субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$, участвуют, как правило, в белковом обмене, в то время как иммунные протеасомы с протеолитическими субъединицами LMP2, LMP10, LMP7 обеспечивают в основном регуляторные процессы [14]. Показана важная роль УПС в механизмах опухолевого прогрессирования, который может быть обусловлен участием в деградации многих регуляторов и эффекторов этих процессов [15]. Несмотря на то, что большинство видов рака человека первоначально метастазируют через лимфатическую систему, механизмы лимфогенного метастазирования остаются недостаточно изученными [16]. Понимание механизма опухолеассоциированного лимфангиогенеза имеет большое значение для прогноза и определения терапевтической стратегии у пациентов с лимфатическими метастазами НМРЛ.

Молекулярные механизмы лимфогенного метастазирования при раке легкого

При отсутствии выявляемых гематогенных метастазов определяющей для выбора лечебной тактики и уточнения прогноза является степень регионарного лимфогенного распространения рака легкого [17]. Наличие метастазов в сторожевых

лимфатических узлах онкологических больных используется в качестве основы для установления стадии опухолевого процесса, прогнозирования течения заболевания и разработки стратегий лечения [18]. Фактически биопсия сторожевого ЛУ часто выявляет распространение метастазов до того, как они будут обнаружены традиционными методами визуализации, такими как позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография. Сложная роль лимфатической системы в метастазировании еще не до конца понята, однако очевидно, что лучшее понимание взаимодействия между опухолевыми клетками, их микроокружением и лимфатической системой во время метастазирования жизненно важно для открытия новых методов лечения.

В настоящее время выявлена связь возникновения локорегионарных рецидивов, включая метастазы в грудные лимфатические узлы и рецидив в культю бронхов, с наличием базально-клеточной гиперплазии и плоскоклеточной метоплазии [19]. В эксперименте на мышах показано, что опухолевые клетки попадают в кровоток через кровеносные сосуды метастатически пораженных лимфатических узлов, которые служат выходным путем для системного распространения опухолевых клеток [20]. Гематогенное и лимфогенное метастазирование имеют некоторые общие характеристики. Метастатический каскад состоит из нескольких последовательных этапов, направленных на колонизацию либо лимфатических узлов, либо отдаленных органов. Опухолевые и стромальные клетки первичной опухоли секретируют проангиогенные факторы, такие как VEGF, для стимулирования сети микроциркуляторного русла опухоли как в кровеносных, так и в лимфатических сосудах. Показано в эксперименте, что для карциномы легких Льюиса семейство VEGF играет ключевую роль в формировании лимфатических сосудов. Среди членов этого семейства VEGF-C и VEGF-D являются одними из наиболее важных факторов, участвующих в лимфангиогенезе посредством связывания с рецепторами фактора роста эндотелия сосудов-2 и -3 (VEGFR-2 и VEGFR-3) [21, 22]. Молекулярным регулятором активации VEGFR-3 является мембранный корецептор NRP-2 [23].

В процессе опухолевого прогрессирования опухолевые клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), который способствует развитию подвижности клеток за счет потери белков межклеточной адгезии, таких как E-кадгерин и β -катенин [24]. Подвижные клетки мигрируют и вторгаются в базальную мембрану близлежащей сосудистой сети. Лимфатическая система может активно способствовать миграции опухолевых клеток в лимфатические сосуды, в то время как опухолевые факторы роста стимулируют внутриопухолевый и перитуморальный лимфангиогенез, способствуя лимфоваскулярной инвазии [25]. Центральным моментом лимфангиогенеза яв-

ляются пролиферация и миграция лимфатических эндотелиальных клеток (LEC). При НМРЛ лимфатические эндотелиальные клетки опосредуют образование лимфатических сосудов и одновременно способствуют приобретению метастатического фенотипа опухолевыми клетками. Показано, что активация транскрипционного фактора PROX1 в LEC приводила к лимфангиогенезу и метастазам НМРЛ в лимфатические узлы [26]. Различные секреторные факторы индуцируются для экспрессии и стимулирования LEC-опосредованного лимфангиогенеза и лимфогенного метастазирования. В этом процессе, кроме VEGFR-2 и VEGFR-3, важную роль играют c-MET тирозинкиназа, NRP-2 и рецептор эритропоэтин-продуцирующей гепатомы А (EphA) [12]. Лимфатические сосуды важны для связи опухоли с организмом хозяина, передавая молекулярную информацию от первичной или метастатической опухоли к регионарным лимфатическим узлам и системе кровообращения. Помимо транспорта антигенов, LEC, особенно те, которые расположены в синусах лимфатических узлов, признаны прямыми регуляторами опухолевого иммунитета и реакции на иммунотерапию, представляя опухолевые антигены и экспрессируя несколько иммуномодулирующих сигналов, включая PD-L1 [27]. Факторы роста тромбоцитов (PDGF) и их рецепторы (PDGFR) являются важными факторами, влияющими на лимфогенное метастазирование при раке легкого, PDGF-B является паракринным регулятором, который стимулирует LEC, экспрессирующие PDGFR [28]. Совместная экспрессия PDGF-B и VEGFR-3 в клетках рака легкого связана с лимфогенным метастазированием и плохим прогнозом [29]. Первичный опухолевый ангиопоэтин-2 (Ang2) является мощной терапевтической мишенью для ограничения лимфогенной диссеминации. Опухлеассоциированные LEC, в отличие от эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, критически зависимы от пути ангиопоэтина-Tie. Эксперименты по генетическим манипуляциям в сочетании с картированием одиночных клеток выявили агонистически действующую передачу сигналов Ang2-Tie2 как ключевой регулятор поддержания лимфатической системы [30].

В случае лимфогенного метастазирования при интраваскации опухолевые клетки будут дренироваться в собирательные лимфатические сосуды, в конечном итоге попадать в сторожевые или «дренирующие опухоль лимфатические узлы» [31]. Успешная миграция в сторожевые лимфатические узлы обеспечивает клеткам прямой путь к системным лимфатическим узлам через грудной проток и подключичную вену [32, 33]. В лимфатических капиллярах отсутствуют перитциты и плотные межэндотелиальные соединения, которые обычно наблюдаются в кровеносных сосудах [32]. Неплотная природа лимфатических сосудов облегчает интраваскацию опухолевых клеток посредством трансэндотелиальной миграции, спо-

собствуя начальному метастазированию. Получено много данных, свидетельствующих о том, что лимфатические сосуды также могут играть роль в сдерживании противоопухолевых иммунных ответов [34]. Например, лимфатические сосуды, образующиеся в результате опухолеиндуцированного лимфангиогенеза, демонстрируют повышенную экспрессию лиганда иммунного контроля программированной гибели клеток (PD-L1) [35]. Высокая мутационная нагрузка опухоли и экспрессия PD-L1 при НМРЛ связаны с усиленной внутриопухолевой инфильтрацией иммунных клеток [36]. PD-L1+ опухолевые стволовые клетки обладали иммуносупрессивным потенциалом, который коррелировал с прогрессированием рака легких и плохим прогнозом [37].

Регуляция молекул, вовлеченных в лимфогенное метастазирование, может осуществляться на нескольких уровнях – транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном. Важную роль в посттрансляционной регуляции биологических молекул принадлежит УПС, как наиболее значимой системе специфического внутриклеточного протеолиза [38]. Однако в настоящее время нет достаточно данных для однозначного ответа на вопрос о влиянии протеасом на процессы лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей.

Убиквитин-протеасомная система при НМРЛ

Убиквитин-протеасомная система включает в себя компоненты, ответственные за узнавание белков-мишеней, подлежащих разрушению, и последующую их деградацию. Протеасомы представлены двумя типами: 20S-протеасомой, так называемой коровой (core) частицей, и 26S-протеасомой, содержащей в своем составе две регуляторные частицы 19S [39]. Протеолиз происходит в каталитическом ядре (20S протеасоме), состоящем из четырех колец, расположенных друг над другом. Каждое из двух внутренних β -колец образовано семью различными β -субъединицами и отвечает за протеолиз. Три из этих β -субъединиц ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$, кодируемые генами *PSMB6*, *PSMB7* и *PSMB5* соответственно) проявляют специфические субстратные каталитические активности: каспазаподобную, трипсинподобную и химо-трипсинподобную [40]. Несмотря на возможность расщепления белков 20S-протеасомой, именно 26S протеасома быстро разрушает белки, которые помечены для деградации убиквитином, т. к. 19S частицы способны распознавать убиквитинированные белки, а также расплетать их и проталкивать в протеолитическую камеру (20S), где в дальнейшем и происходит их разрушение [41]. Если в роли регуляторной частицы выступает белковый комплекс PA28, то такая ассоциация представляет собой активированную 20S-протеасому, которая расщепляет до 20 % внутриклеточных белков и пептидов. Комплекс PA28 $\alpha\beta$ демонстрирует спо-

собность ускорять вход развернутого субстрата или ускоренный выход пептидов из 20S-протеасомы, влияя на их размер. Предполагается, что это стимулирует выработку широкого спектра пептидов, подходящих для презентации антигена [42].

Под действием цитокинов, таких как, например, гамма-интерферон, протеолитические субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$ конститутивных 20S протеасом могут быть заменены на иммунные (индуцибельные) $\beta 1i$, $\beta 2i$ и $\beta 5i$ (LMP2, MECL-1 и LMP7). Протеасомы, содержащие эти субъединицы, называются иммунопротеасомами [14]. Замена конститутивных субъединиц на иммунные сопровождается изменением их специфичности, вследствие чего они продуцируют иммуногенные пептиды, презентуемые главным комплексом гистосовместимости класса I [40, 43]. Показано увеличение активности протеасом в злокачественных новообразованиях различных локализаций [44]. Выявлены изменения химо-трипсинподобной и каспазаподобной активностей протеасом при раке легкого в ряду: неизменная ткань, первичная опухоль, метастазы. Они заключаются в повышении исследуемых протеолитических активностей в ткани первичных опухолей и метастазов по сравнению с неизменной тканью. Кроме того, в тканях первичного рака легкого наблюдается возрастание каспазаподобной активности протеасом в опухолях стадии T1–3N1–2M0 по сравнению со стадией T1–3N0M0 [45]. Таким образом, протеасомы могут быть вовлечены в процесс лимфогенного метастазирования при НМРЛ. Вероятно, участие протеасом в лимфогенном метастазировании обусловлено работой иммунопротеасом, т. к. они играют важную роль в функционировании лимфатической системы. Показано, что лимфатические эндотелиальные клетки экспрессировали сопоставимые уровни транскриптов конститутивных субъединиц протеасом и регуляторных субъединиц 19S. Однако LEC из лимфоузлов экспрессировали в 5–8 раз более высокие уровни транскриптов генов, кодирующих иммунопротеасомы: *PSMB8*, *PSMB9* и *PSMB10* и в два раза больше *PA28 α* и β . Это указывает на то, что LEC, локализованные в лимфоузлах, преимущественно экспрессируют иммунопротеасомы [46].

Существуют исследования, указывающие на участие протеасом в регуляции ангиогенеза и процессах клеточной локомоции, которые обуславливают высокую метастатическую активность опухолевых клеток. УПС играет центральную роль в функционировании основных проангиогенных белков, включая VEGF, VEGFR-2, и ангиогенных сигнальных белков, например киназы PLC γ 1 и PI3/AKT [47]. Выявлено, что при раке легкого механизмы клеточной подвижности, которые важны для метастазирования, регулируются внутриклеточными протеасомами. Так, показано возможное регуляторное влияние каспазаподобной активности протеасом на содержание β -катенина, а также актин-

связывающих белков CAR1 и кофилина, принимающих участие в миграции опухолевых клеток в тканях НМРЛ [48, 49]. Интегративный геномный и протеомный анализ клеточных линий НМРЛ выявил значительное снижение экспрессии компонентов иммунопротеасом и их регуляторов, связанных с ЭМП. Низкая экспрессия субъединиц иммунопротеасом у пациентов с НМРЛ на ранней стадии была связана с рецидивами и метастазами [50].

Иммунопротеасомы рассматриваются как мишень для терапии НМРЛ. Обнаружено повышение экспрессии генов *PSMB8* и *PSMB9*, кодирующих субъединицы иммунопротеасом в культурах клеток НМРЛ. Показано, что иммунопротеасомы могут быть эффективной терапевтической мишенью при цисплатин-резистентном раке легкого. Протеасомная протеолитическая активность может быть прогностическим маркером эффективности ингибиторов иммунопротеасом при НМРЛ [51]. Ингибитор протеасом карфилзомиб ингибировал активность как конститутивных, так и иммунопротеасом в клеточных линиях рака легкого, оказывая антипролиферативный эффект [52]. На клеточных линиях рака легкого было показано, что субъединица протеасом PSMA6 может служить терапевтической мишенью. В настоящее время проводится поиск новых ингибиторов протеасом для лечения различных молекулярных типов рака легкого. Найден химический ингибитор активности 20S-протеасомы, который тормозил рост органоидов

рака легкого с мутацией *KRAS in vitro* и развитие опухолей на нескольких доклинических моделях мышей *in vivo* [52–54]. Эти результаты подчеркивают потенциал протеасомы как перспективной терапевтической цели для лечения рака легкого.

Заключение

Изучение механизмов лимфогенного метастазирования при злокачественных опухолях остается актуальной проблемой для современной онкологии. Вероятно, протеасомы и, главным образом, иммунопротеасомы играют важную роль в этом процессе при НМРЛ. Понимание клинической значимости протеасом в опухолевом прогрессировании может дать важную информацию для определения новой стратегии терапии рака с использованием ингибиторов протеасом. Учитывая важную роль протеасом в метастазировании рака легкого, возможна разработка новых лекарственных средств, нацеленных на протеасомы, для расширения терапевтических возможностей при запущенных формах рака легкого. Кроме того, определение уровня иммунных протеасом и их активности может иметь прогностическую ценность при НМРЛ в отношении рецидивов и метастазов. Анализ данных показал, что протеасомы являются многообещающей молекулярной мишенью и их дальнейшее изучение может открыть новые возможности в борьбе с опухолевыми новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H, Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 197. doi: 10.1186/s13045-021-01213-z.
3. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., Aluru J.S., Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(1): 45–52. doi: 10.5114/wo.2021.103829.
4. Travis W.D. Lung cancer Pathology. *Clin Chest Med*. 2020; 41(1): 67–85. doi: 10.1016/j.ccm.2019.11.001.
5. Leiter A., Veluswamy R.R., Wisnivesky J.P. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20(9): 624–39. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3.
6. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.
7. Zhu T, Bao X, Chen M, Lin R, Zhuyan J, Zhen T, Xing K, Zhou W, Zhu S. Mechanisms and Future of Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis. *Front Oncol*. 2020; 10: 585284. doi: 10.3389/fonc.2020.585284.
8. Capodiferro S., d'Amati A., Barile G., Dell'Olivo F., Limongelli L., Tempesta A., Siciliani R.A., Ingravalle G., Mastropasqua M., Colella G., Boschetti C.E., Copelli C., Maiorano E., Favia G. Metastatic Lung Cancer to the Head and Neck: A Clinico-Pathological Study on 21 Cases with Narrative Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023; 12(4): 1429. doi: 10.3390/jcm12041429.
9. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J Clin*. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
10. He Y, Luo W, Liu Y, Wang Y, Ma C, Wu Q, Tian P, He D., Jia Z, Lv X, Ma Y.S., Yang H, Xu K, Zhang X, Xiao Y, Zhang P, Liang Y, Fu D., Yao F, Hu G. IL-20RB mediates tumoral response to osteoclastic niches and promotes bone metastasis of lung cancer. *J Clin Invest*. 2022; 132(20): e157917. doi: 10.1172/JCI157917.
11. Greenlee J.D., King M.R. Engineered fluidic systems to understand lymphatic cancer metastasis. *Biomicrofluidics*. 2020; 14(1): 011502. doi: 10.1063/1.5133970.
12. Zhang X, Ma L, Xue M, Sun Y, Wang Z. Advances in lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 201. doi: 10.1186/s12964-024-01574-1.
13. Chowdhury M., Enenkel C. Intracellular dynamics of the ubiquitin-proteasome-system. *F1000Res*. 2015; 4: 367. doi: 10.12688/f1000research.6835.2.
14. Oh I.S., Textoris-Taube K., Sung P.S., Kang W., Gorny X., Kähne T., Hong S.H., Choi Y.J., Cammann C., Naumann M., Kim J.H., Park S.H., Yoo O.J., Kloetzel P.M., Seifert U., Shin E.C. Immunoproteasome induction is suppressed in hepatitis C virus-infected cells in a protein kinase R-dependent manner. *Exp Mol Med*. 2016; 48(11): e270. doi: 10.1038/emmm.2016.98.
15. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M., Krüger E., Ebstein F. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 60. doi: 10.3390/biom11010060.
16. Podgrabinska S., Skobe M. Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastases. *Microvasc Res*. 2014; 95: 46–52. doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.004.
17. Акинов А.Л. Операционная диагностика степени лимфогенного метастазирования рака легкого. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007; 166(2): 105–9. [Akopov A.L. Surgical diagnosis of the degree of lymphogenic metastasis of lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007; 166(2): 105–9. (in Russian)]. EDN: ISCWIV.
18. Gregor A., Ujiie H., Yasufuku K. Sentinel lymph node biopsy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 68: 1061–78. doi: 10.1007/s11748-020-01432-0.
19. Pankova O.V., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Tashireva L.A., Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Perelmutter V.M. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(4): 988–99. doi: 10.21037/tlcr-19-719.
20. Brown M., Assen F.P., Leithner A., Abe J., Schachner H., Asfour G., Bago-Horvath Z., Stein J.V., Uhrin P., Sixt M., Kerjaschki D. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science*. 2018; 359(6382): 1408–11. doi: 10.1126/science.aal3662.

21. Maehana S., Nakamura M., Ogawa F., Imai R., Murakami R., Kojima F., Majima M., Kitasato H. Suppression of lymphangiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in a mouse lung cancer model. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 660–65. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.083.
22. Sun L., Zhang Q., Li Y., Tang N., Qiu X. CCL21/CCR7 up-regulate vascular endothelial growth factor-D expression via ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(12): 15729–38.
23. Kuonqui K., Campbell A.-C., Sarker A., Roberts A., Pollack B.L., Park H.J., Shin J., Brown S., Mehrara B.J., Kataru R.P. Dysregulation of Lymphatic Endothelial VEGFR3 Signaling in Disease. *Cells.* 2023; 13(1): 68. doi: 10.3390/cells13010068.
24. Chanvorachote P., Petsri K., Thongsom S. Epithelial to Mesenchymal Transition in Lung Cancer: Potential EMT-Targeting Natural Product-derived Compounds. *Anticancer Res.* 2022; 42(9): 4237–46. doi: 10.21873/anticancer.15923.
25. Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell.* 2020; 182(2): 270–96. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.039.
26. Diao X., Guo C., Zheng H., Zhao K., Luo Y., An M., Lin Y., Chen J., Li Y., Li Y., Gao X., Zhang J., Zhou M., Bai W., Liu L., Wang G., Zhang L., He X., Zhang R., Li Z., Chen C., Li S. SUMOylation-triggered ALIX activation modulates extracellular vesicles circTCLCD4-RWDD3 to promote lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 426. doi: 10.1038/s41392-023-01685-0.
27. Dieterich L.C., Tacconi C., Ducoli L., Detmar M. Lymphatic vessels in cancer. *Physiol Rev.* 2022; 102(4): 1837–79. doi: 10.1152/physrev.00039.2021.
28. Liu J., Liu C., Qiu L., Li J., Zhang P., Sun Y. Overexpression of both platelet-derived growth factor-BB and vascular endothelial growth factor-C and its association with lymphangiogenesis in primary human non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 128. doi: 10.1186/1746-1596-9-128.
29. Donnem T., Al-Saad S., Al-Shibli K., Busund L.T., Bremnes R.M. Co-expression of PDGF-B and VEGFR-3 strongly correlates with lymph node metastasis and poor survival in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010; 21: 223–31. doi: 10.1093/annonc/mdp296.
30. Gengenbacher N., Singhal M., Mogler C., Hai L., Milde L., Pari A.A.A., Besemfelder E., Fricke C., Baumann D., Gehrs S., Utikal J., Felcht M., Hu J., Schlesner M., Offringa R., Chintharlapalli S.R., Augustin H.G. Timed Ang2-targeted therapy identifies the angiopoietin-tie pathway as key regulator of fatal lymphogenous metastasis. *Cancer Discov.* 2021; 11(2): 424–45. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0122.
31. Chandrasekaran S., King M.R. Microenvironment of Tumor-Draining Lymph Nodes: Opportunities for Liposome-Based Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(11): 20209–39. doi: 10.3390/ijms151120209.
32. Farnsworth R.H., Achen M.G., Stacker S.A. The evolving role of lymphatics in cancer metastasis. *Curr Opin Immunol.* 2018; 53: 64–73. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.008.
33. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol.* 2016; 39(5): 397–410. doi: 10.1007/s13402-016-0281-9.
34. Garnier L., Gkoutidi A.O., Hugues S. Tumor-Associated Lymphatic Vessel Features and Immunomodulatory Functions. *Front Immunol.* 2019; 10: 720. doi: 10.3389/fimmu.2019.00720.
35. Tewalt E.F., Cohen J.N., Rouhani S.J., Guidi C.J., Qiao H., Fahl S.P., Conaway M.R., Bender T.P., Tung K.S., Vella A.T., Adler A.J., Chen L., Engelhard V.H. Lymphatic endothelial cells induce tolerance via PD-L1 and lack of costimulation leading to high-level PD-1 expression on CD8 T cells. *Blood.* 2012; 120(24): 4772–82. doi: 10.1182/blood-2012-04-427013.
36. Mitchell K.G., Negrao M.V., Parra E.R., Li J., Zhang J., Dejima H., Vaporciyan A.A., Swisher S.G., Weissferdt A., Antonoff M.B., Cascone T., Roarty E., Wistuba I.I., Heymach J.V., Gibbons D.L., Zhang J., Sepesi B. Lymphovascular Invasion Is Associated with Mutational Burden and PD-L1 in Resected Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109(2): 358–66. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.08.029.
37. Rantiszewska A., Vroman H., Dumoulin D., Cornelissen R., Aerts J.G.J.V., Domagala-Kulawik J. PD-L1+ lung cancer stem cells modify the metastatic lymph-node immunomicroenvironment in NSCLC patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(2): 453–61. doi: 10.1007/s00262-020-02648-y.
38. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе. *Вопросы онкологии.* 2008; 54: 690–94. [Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in tumorigenesis. *Problems in Oncology.* 2008; 54: 690–94. (in Russian)]. EDN: JTZMAT.
39. Какурина Г.В., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Циркулирующие протеасомы в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 163 (1): 92–94. [Kakurina G.V., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. Circulating proteasomes in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Bulletin of Experimental Biology & Medicine.* 2017; 163(1): 92–94. (in Russian)]. doi: 10.1007/s10517-017-3745-7. EDN: XNNIYC.
40. Chen S., Wu J., Lu Y., Ma Y.-B., Lee B.-H., Yu Z., Ouyang Q., Finley D.J., Kirschner M.W., Mao Y. Structural basis for dynamic regulation of the human 26S proteasome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(46): 12991–96. doi: 10.1073/pnas.1614614113.
41. Kish-Trier E., Hill C.P. Structural biology of the proteasome. *Annu Rev Biophys.* 2013; 42: 29–49. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130417.
42. Thomas T., Salcedo-Tacuma D., Smith D.M. Structure, function, and allosteric regulation of the 20S proteasome by the 11S/PA28 family of proteasome activators. *Biomolecules.* 2023; 13(9): 1326. doi: 10.3390/biom13091326.
43. Schweitzer A., Aufderheide A., Rudack T., Beck F., Pfeifer G., Plitzko J.M., Sakata E., Schulten K., Förster F., Baumeister W. Structure of the human 26S proteasome at a resolution of 3.9 Å. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(28): 7816–21. doi: 10.1073/pnas.1608050113.
44. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 5: 49–52. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiets L.A., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 5: 49–52. (in Russian)]. EDN: KXGBIB.
45. Shashova E.E., Kolegova E.S., Zav'yalov A.A., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V. Changes in the Activity of Proteasomes and Calpains in Metastases of Human Lung Cancer and Breast Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163(4): 486–89. doi: 10.1007/s10517-017-3834-7.
46. Santambrogio L., Berendam S.J., Engelhard V.H. The Antigen Processing and Presentation Machinery in Lymphatic Endothelial Cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 1033. doi: 10.3389/fimmu.2019.01033.
47. Rahimi N. The Ubiquitin-Proteasome System Meets Angiogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2012; 11(3): 538–48. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0555.
48. Kolegova E.S., Shashova E.E., Kostromitskii D.N., Dobrodeev A.Yu., Kondakova I.V. Beta-Catenin in Non-Small Cells Lung Cancer and Its Association with Proteasomes. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 168(5): 677–80. doi: 10.1007/s10517-020-04779-9.
49. Kolegova E.S., Kakurina G.V., Shashova E.E., Yunusova N.V., Spirina L.V., Sidenko E.A., Kostromitskiy D.N., Dobrodeev A.Y., Kondakova I.V. Relationship of intracellular proteolysis with CAP1 and cofilin1 in non-small-cell lung cancer. *J Biosci.* 2021; 46(3): 55. doi: 10.1007/s12038-021-00177-z.
50. Tripathi S.C., Peters H.L., Taguchi A., Katayama H., Wang H., Momin A., Jolly M.K., Celiktas M., Rodriguez-Canales J., Liu H., Behrens C., Wistuba I.I., Ben-Jacob E., Levine H., Molldrem J.J., Hanash S.M., Ostrin E.J. Immunoproteasome deficiency is a feature of non-small cell lung cancer with a mesenchymal phenotype and is associated with a poor outcome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(11): E1555–64. doi: 10.1073/pnas.1521812113.
51. Shoji T., Kikuchi E., Kikuchi J., Takashima Y., Furuta M., Takahashi H., Tsuji K., Maeda M., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Sakakibara-Konishi J., Konno S. Evaluating the immunoproteasome as a potential therapeutic target in cisplatin-resistant small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020; 85(5): 843–53. doi: 10.1007/s00280-020-04061-9.
52. Baker A.F., Hanke N.T., Sands B.J., Carbajal L., Anderl J.L., Garland L.L. Carfilzomib demonstrates broad anti-tumor activity in pre-clinical non-small cell and small cell lung cancer models. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014; 33(1): 111. doi: 10.1186/s13046-014-0111-8.
53. Kakumu T., Sato M., Goto D., Kato T., Yogo N., Hase T., Morise M., Fukui T., Yokoi K., Sekido Y., Girard L., Minna J.D., Byers L.A., Heymach J.V., Coombes K.R., Kondo M., Hasegawa Y. Identification of proteasomal catalytic subunit PSMA6 as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Sci.* 2017; 108(4): 732–43. doi: 10.1111/cas.13185.
54. Shen S., Zhang Q., Wang Y., Chen H., Gong S., Liu Y., Gai C., Chen H., Zhu E., Yang B., Liu L., Cao S., Zhao M., Ren W., Li M., Peng Z., Zhang L., Zhang S., Shen J., Zhang B., Lee P.K., Li K., Li L., Yang H. Targeting ubiquitin-independent proteasome with small molecule increases susceptibility in pan-KRAS-mutant cancer models. *J Clin Invest.* 2025; 135(6): e185278. doi: 10.1172/JCI185278.

Поступила/Received 28.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 26.05.2025

Принята к публикации/Accepted 01.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сиденко Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Мох Алена Андреевна, аспирант отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сиденко Евгения Александровна: разработка концепции статьи, написание обзора.

Какурина Гелена Валерьевна: разработка концепции научной работы, отбор публикаций.

Юнусова Наталья Валерьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич: анализ литературных данных.

Мох Алена Андреевна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Родионов Евгений Олегович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Сергей Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Кондакова Ирина Викторовна: общее руководство проектом, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Кондакова И.В. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Автор Миллер С.В. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya A. Sidenko, MD, PhD, Junior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Biochemistry and Molecular Biology Department with Course in Clinical and Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Biochemistry and Molecular Biology Department with

Course in and Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Dmitry A. Korshunov, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Alena A. Mokh, MD, Postgraduate, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

Evgeny O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of the Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0947-8778.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniya A. Sidenko: study conception, writing of the review.

Gelena V. Kakurina: development of the scientific work concept, selection of publications.

Natalia V. Yunusova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Dmitry A. Korshunov: analysis of literary data.

Alena A. Mokh: selection of publications, analysis of literary data.

Evgeny O. Rodionov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Irina V. Kondakova: general project management, scientific editing.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kondakova I.V. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Dr. Miller S.V. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.