

Уровень экспрессии в опухоли белка микротрубочек TUBB3 прогнозирует агрессивность течения немелкоклеточного рака лёгкого

*Т. А. БОГУШ¹, А. Н. ГРИШАНИНА¹, А. ЛИ¹, А. М. ЩЕРБАКОВ^{1,2},
Е. М. КАПУРА-БРЕХОВСКИХ¹, С. С. ДОРЖИЕВА¹, Е. А. БОГУШ³, В. С. КОСОРУКОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Повышенная экспрессия белка TUBB3 ассоциируется с резистентностью к таксанам и винкаалкалоидам, а также с увеличением метастатического потенциала опухолевых клеток. Однако результаты оценок экспрессии TUBB3 в ткани разных опухолей, в частности, немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания противоречивы. **Цель исследования.** Оценка прогностической ценности уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ как молекулярного маркера агрессивности течения заболевания. **Материал и методы.** Проведён анализ продолжительности жизни больных НМРЛ ($n=120$) с разной экспрессией в опухоли TUBB3, которая оценена иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Использованы первичные моноклональные антитела к TUBB3 (EP1569Y) и вторичные — конъюгированные с красителем DyLight650. Измерение флуоресценции проведено на проточном цитометре Navios. Количество окрашенных клеток определено в программе FlowJo 10.0.8 методом Колмогорова–Смирнова. Статистический анализ проведён в программе Graph Pad Prism 6.0. **Результаты.** 1. Экспрессия TUBB3 выявлена в 100% исследованных образцов НМРЛ при медиане уровня экспрессии TUBB3 40%. 2. Показано снижение продолжительности жизни больных и увеличение риска наступления летального исхода (HR) в 1,5 раза в группе с экспрессией маркера $\geq 40\%$ vs $< 40\%$. 3. Максимальное уменьшение продолжительности жизни больных и повышение HR соответственно в 2,7 и 2,6 раза отмечено при повышении границы деления на группы сравнения до уровня экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$ vs $< 50\%$. 4. Максимальное увеличение продолжительности жизни больных и уменьшение HR в 1,9 раза отмечено при снижении границы деления на группы сравнения до уровня экспрессии TUBB3 $< 35\%$ vs $\geq 35\%$. **Заключение.** Уровень экспрессии молекулярного маркера метастатического потенциала опухолевых клеток TUBB3 является фактором прогноза агрессивности течения НМРЛ. Надёжным молекулярным показателем агрессивного течения НМРЛ следует признать уровень экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, а уровень экспрессии маркера $< 35\%$ — надёжным молекулярным показателем благоприятного течения болезни.

Ключевые слова: иммунофлуоресцентный анализ; проточная цитометрия; Каплана–Майера метод; белок микротрубочек TUBB3; немелкоклеточный рак лёгкого; молекулярный прогноз НМРЛ

Для цитирования: Богдаш Т. А., Гришанина А. Н., Ли А., Щербаков А. М., Капура-Бреховских Е. М., Доржиева С. С., Богдаш Е. А., Косоруков В. С. Уровень экспрессии в опухоли белка микротрубочек TUBB3 прогнозирует агрессивность течения немелкоклеточного рака лёгкого. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (5–6): 27–33. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-27-33>. EDN: RIXYRD.

TUBB3 Microtubule Protein Expression Level in Tumor Tissue Predicts Aggressive Course of Non-Small Cell Lung Cancer

*TATIANA A. BOGUSH¹, ANNA N. GRISHANINA¹, ALEXEY LEE¹,
ALEXANDER M. SCHERBAKOV^{1,2}, EVGENIYA M. KAPURA-BREKHOVSKIKH¹,
SURENA S. DORZHIEVA¹, ELENA A. BOGUSH³, VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

³ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: tatbogush@mail.ru



EDN: RIXYRD

*Correspondence to:
E-mail: tatbogush@mail.ru



Abstract

Background. Elevated expression of TUBB3 protein is associated with resistance to taxanes and vinca alkaloids, as well as with increased metastatic potential of tumor cells. However, studies evaluating TUBB3 expression across various tumor types, including non-small cell lung cancer (NSCLC), and its association with clinically significant disease characteristics have produced inconsistent results. **The aim of the study.** To assess the prognostic value of TUBB3 expression levels in NSCLC tissue as a molecular marker of disease aggressiveness. **Material and methods.** An analysis was conducted on overall survival in NSCLC patients ($N=120$) with varying levels of TUBB3 expression in tumor tissue, assessed using an immunofluorescence method coupled with flow cytometry. Primary monoclonal antibodies against TUBB3 (EP1569Y) and secondary antibodies conjugated with DyLight650 dye were used. Fluorescence was measured on a Navios flow cytometer, and the number of stained cells was determined using the Kolmogorov–Smirnov method in FlowJo 10.0.8 software. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6.0. **Results.** 1. TUBB3 expression was detected in 100% of the analyzed NSCLC samples, with a median expression level of 40%. 2. A reduction in patient survival and a 1.5-fold increase in hazard ratio (HR) were observed in the group with TUBB3 expression $\geq 40\%$ compared to $< 40\%$. 3. The greatest decrease in survival and the highest increase in HR (2.7- and 2.6-fold, respectively) were noted when the cutoff level for comparison was raised to $\geq 50\%$ versus $< 50\%$. 4. The greatest improvement in survival and a 1.9-fold reduction in HR were observed when the cutoff level was lowered to $< 35\%$ versus $\geq 35\%$. **Conclusion.** The level of expression of the molecular marker TUBB3, which reflects the metastatic potential of tumor cells, serves as a prognostic factor for the aggressiveness of NSCLC. TUBB3 expression level $\geq 50\%$ can be considered a reliable molecular indicator of aggressive disease course, while a level $< 35\%$ is a reliable marker of a more favorable prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; prognosis; TUBB3; Kaplan-Meier method; immunofluorescence analysis; flow cytometry

For citation: Bogush T. A., Grishanina A. N., Lee A., Scherbakov A. M., Kapura-Brekhovskikh E. M., Dorzhieva S. S., Bogush E. A., Kosorukov V. S. TUBB3 microtubule protein expression level in tumor tissue predicts aggressive course of non-small cell lung cancer. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 27–33. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-27-33>. EDN: RIXYRD.

Введение

β -тубулин III класса (TUBB3) — это наиболее изученный белок микротрубочек цитоскелета из семейства тубулинов, который выявляется в широком спектре опухолей разных локализаций. Повышенная экспрессия белка TUBB3 ассоциируется с резистентностью к противоопухолевым препаратам из группы таксанов и винкаалкалоидов [1–3]. Напротив, при ингибировании экспрессии TUBB3 чувствительность опухолей к таксанам восстанавливается [1, 4]. В экспериментах *in vitro* показано, что повышение экспрессии белка TUBB3 приводит к изменению подвижности клеток, к потере контакта эпителиальных клеток с базальной мембраной, что увеличивает их миграционную активность и метастатический потенциал [5, 6].

Уникальностью изучаемого белка является то, что в норме он практически не экспрессируется в эпителиальных клетках, и лишь в незначительных количествах регистрируется в меланоцитах, нейронах, макрофагах и эндотелиоцитах [1]. По существу, это опухоль-ассоциированный белок, который, согласно большому числу фундаментальных исследований, может являться прогностическим маркером агрессивности опухоли и резистентности к противоопухолевым лекарствам, воздействующим на микротрубочки цитоскелета [7, 8].

Однако до настоящего времени результаты оценок показателей экспрессии TUBB3 в ткани разных опухолей, и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания остаются противоречивыми. В частности, это относится и к немелкоклеточному раку лёгкого, который несмотря на безусловные достижения таргетной и иммунотерапии, по-прежнему, остаётся

агрессивным, непредсказуемым по исходу заболеванием, которое требует новых подходов к выбору мотивированной тактики ведения пациентов.

Данные литературы об экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого немногочисленны и противоречивы. В ряде работ подтверждена ассоциативная связь экспрессии TUBB3 в опухоли с агрессивностью течения НМРЛ и с чувствительностью к таксанам, в других — корреляции не выявлены [9–14]. Противоречивые результаты показывают и исследования прогностической значимости маркера: в одних работах она выявляется, в других — связь экспрессии TUBB3 с продолжительностью жизни пациентов не обнаружена [15–17]. По мнению многих исследователей, которое разделяют и авторы настоящего исследования, причиной этого могут являться недостатки использованного в этих исследованиях полуколичественного метода иммуногистохимии.

Учитывая это, в настоящем исследовании анализ уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ для оценки значимости маркера в прогнозе агрессивности течения этого заболевания проведён количественным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией.

Материал и методы

В работе исследованы образцы ткани немелкоклеточного рака лёгкого ($n=120$), полученные в ходе хирургических операций в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Образцы опухолей фиксировали в 4% растворе формальдегида (Carl Roth, Германия) рН=7,4. Спустя минимум двое суток фиксации каждый образец подвергали многоступенчатой процедуре подготовки одноклеточной суспензии, пригодной для работы на проточном цитометре.

Кратко, образцы опухолей измельчали острыми ножницами и инкубировали в растворе Версена (ПанЭко, Россия) в течение 30 мин при 37°C. Затем ткань гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе пятикратным осторожным движением пестика и фильтровали через фильтр (BD Falcon) с диаметром пор 40 мкм. Суспензию клеток центрифугировали в течение 5 мин на скорости 3000 об/мин, ресуспендировали в 4% растворе формальдегида pH=7,4 и хранили в холодильнике.

Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с использованием 100 мкл суспензии с концентрацией 200 тыс. кл/мл. Клетки инкубировали с первичными антителами в течение 1 ч при комнатной температуре. После отмывки клеток 20-кратным объемом 0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Biosera, Франция) к клеткам добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов суспензию клеток в течение 15 мин инкубировали с красителем ДНК Hoechst 33258 (Sigma, США) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего два раза проводили отмывку 20-кратным объемом 0,5% раствора BSA.

В работе использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к TUBB3 (клон EP1569Y, Abscam, Великобритания) в разведении 1:200. В качестве вторичных использованы антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (Abcam, Великобритания) в конечном разведении 1:25.

Для перманентного контроля активности антител при проведении каждого иммунофлуоресцентного анализа использовали монослойную культуру клеток аденокарциномы протоков молочной железы человека линии MCF-7 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), США).

Измерение флуоресценции проведено на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Регистрацию сигнала флуоресценции красителей DyLight650 и Hoechst 33258 проводили в каналах FL-6 и FL-9 соответственно. Количество окрашенных клеток определяли в программе FlowJo 10.0.8 с помощью метода Колмогорова–Смирнова. В работе использован количественный показатель уровня экспрессии маркера — процент клеток в образце, экспрессирующих данный белок.

Статистический анализ данных проведен в программе GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, США). Сравнительный анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии ERα в ткани опухоли проведен при построении кривых Каплана–Майера (критерий log-rank) и оценки отношения рисков (Hazard Ratio, HR). Статистически значимыми признавали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-морфологические характеристики НМРЛ 120 включённых в анализ пациентов подробно описаны ранее при иммунофлуоресцентной оценке количественных показателей экс-

прессии TUBB3 с меньшими концентрациями моноклональных антител к этому маркеру [18]. При этом было показано, что когорта является адекватной, так как встречаемость важнейших показателей НМРЛ соответствует характеристике этого заболевания в целом. В частности, количество больных мужского пола практически в 4 раза выше, чем женщин; более чем в 2 раза выше число курильщиков по сравнению с некурящими; значительно чаще и со сходной частотой диагностируются умеренно и низко дифференцированные опухоли по сравнению с высокодифференцированным НМРЛ.

Показатели иммунофлуоресцентной оценки уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ этих пациентов представлены в табл. 1.

Первое, что необходимо отметить, — экспрессия TUBB3 выявлена в 100% исследованных образцов НМРЛ, однако выраженность экспрессии в опухоли этого молекулярного маркера метастатической активности у разных больных варьировала значительно. Так, при медиане уровня экспрессии TUBB3 40% различие между минимальным и максимальным значением показателя в группе образцов НМРЛ исследованной когорты пациентов составило 69%. Характер распределения выявленных показателей экспрессии маркера носил нормальный характер ($p=0,07$), поэтому в дальнейшем при оценке прогностической значимости влияния уровня экспрессии в опухоли TUBB3 на агрессивность течения НМРЛ использована медиана уровня экспрессии TUBB3.

Исследование прогностической значимости экспрессии в опухоли TUBB3 проведено методом Каплана–Майера при сроке наблюдения за больными в течение 96 мес. после радикальной хирургической операции по поводу НМРЛ. Анализ выполнен при оценке различий между медианами продолжительности жизни и соотношения рисков наступления летального исхода (HR — Hazard Ratio) в группах больных с разным уровнем экспрессии в опухоли TUBB3.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, может ли TUBB3, маркер метастатической актив-

Таблица 1. Характеристика уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ (n=120)

Table 1. Characteristics of the level and intensity of TUBB3 expression in NSCLC (N=120)

Медиана [Q1; Q3] ¹	Минимум	Максимум	Размах	Среднее значение ± стандартное отклонение	Нормальность распределения ²
40% [30;49]	9%	78%	69%	39±15,7%	Нормальное ($p=0,07$)

Примечание. ¹ — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; ² — при оценке характера распределения показателей уровня экспрессии TUBB3 в исследованной группе образцов опухолей принимали «0» гипотезу: характер распределения показателей не подчиняется закону нормального распределения (p — статистическая значимость).

Note. ¹ — the median [lower quartile; upper quartile]. ² — when assessing the distribution of TUBB3 expression levels in the studied group of tumor samples, the «0» hypothesis was adopted: the distribution of indicators does not follow the law of normal distribution (p — statistical significance).

ности опухолевых клеток, прогнозировать исход НМРЛ, деление на группы сравнения проведено по медиане уровня экспрессии маркера, а именно, <40% (низкая экспрессия TUBB3) vs ≥40% (высокая экспрессия TUBB3). С другой стороны, чтобы определить надёжность прогноза агрессивности течения НМРЛ дополнительно проведено сравнение показателей кривых Каплана–Майера при границах деления на группы сравнения на 5–10% выше и ниже значения медианы 40%. Показатели кривых общей выживаемости Каплана–Майера больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения суммированы в табл. 2.

При границе деления на группы сравнения по показателю медианы уровня экспрессии TUBB3 40% видно достоверное снижение продолжительности жизни больных ($p=0,05$) в группе с высокой экспрессией маркера ≥40% по сравнению с группой с низкой экспрессией TUBB3 <40% в 1,5 раза — 41 против 58 мес., и увеличение риска наступления летального исхода (HR) также в 1,5 раза. При повышении границы деления на группы с высокой и низкой экспрессией TUBB3 до 45 и 50% различия в продолжительности жизни пациентов между группами сравнения сохранились ($p=0,04$ и $p<0,01$ соответственно), при этом в группе с высокой экспрессией маркера

≥50% отмечено существенно более выраженное (в 2,6 раза) снижение медианы продолжительности жизни больных по сравнению с низкой экспрессией TUBB3 <50% при существенном повышении статистической достоверности различия ($<0,01$). Более того, повысился и риск наступления летального исхода в группе пациентов с уровнем экспрессии маркера ≥50% — до 2,7 раз по сравнению с 1,5–1,6 раз при границе деления 40% или 45%. Этот факт позволил заключить, что уровень экспрессии в опухоли TUBB3 ≥50% является безусловно достоверным неблагоприятным фактором прогноза НМРЛ.

Для определения надёжного уровня экспрессии TUBB3 как прогностического маркера благоприятного течения НМРЛ проведено сравнение кривых Каплана–Майера при границах деления на 5–10% ниже значения медианы показателя 40%. Оказалось, что в группах с низким уровнем экспрессии TUBB3 <35% и <30% медиана продолжительности жизни повышена (53% vs 28%), а вероятность наступления летального исхода, напротив, снижена в 1,9–1,6 раз при сходной статистической достоверности различий ($p=0,01$ vs $p=0,05$). Аналогично, при делении на группы сравнения по уровню экспрессии в опухоли TUBB3 35 и 40%, разница между низким и высоким уровнем экспрессии TUBB3 оказалась более значимой при 35% ($p=0,01$), нежели при 40% ($p=0,05$). Вероятность на-

Таблица 2. Показатели кривых общей выживаемости Каплана–Майера больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения

Table 2. Indicators of Kaplan–Meier overall survival curves in patients with NSCLC with high and low levels of TUBB3 expression at different boundaries of division into comparison groups

Уровень экспрессии TUBB3	n (%)	Медиана, мес. ¹		p^3	HR [95% CI]
		мес.	</≥ ²		
<40%	58	41	1,5	0,05	1,5 [0,92–2,3]
≥40%	62	28			
<45%	75	41	1,6	0,04	1,6 [1,0–2,6]
≥45%	45 (38)	25			
<50%	91	47	2,6	<0,01	2,7 [1,6–4,3]
≥50%	29 (24)	18			
<35%	47 (39)	53	1,9	0,01	1,9 [1,1–3,1]
≥35%	73	28			
<30%	29 (24)	53	1,8	0,05	1,8 [1,0–3,3]
≥30%	91	29			
<25%	23 (19)	53	1,6	0,35	1,6 [0,89–3,0]
≥25%	97	33			
<20%	17 (14)	41	1,2	0,55	1,2 [0,63–2,4]
≥20%	103	34			

Примечание. n — количество больных в группе; ¹ — медиана продолжительности жизни, мес.; ² — отношение медиан продолжительности жизни в группах сравнения; ³ — статистическая значимость различий значений медианы продолжительности жизни, рассчитанная тестом log-rank; HR [95% CI] — соотношение рисков (Hazard Ratio) [95% доверительный интервал]; выделение в таблице — границы деления на группы с высокой и низкой экспрессией TUBB3, при которых достигаются максимально значимые различия между группами сравнения.

Note. N — number of patients in the group; ¹ — median of life duration, mos; ² — the ratio of life duration medians in the comparison groups; ³ — the statistical significance of differences in life duration median values was calculated using the log-rank criterion; HR [95% CI] is the hazard ratio [95% confidence interval]; the highlighting in the table shows the boundaries of division into groups with high and low TUBB3 expression, at which the most significant differences between the comparison groups are achieved.

ступления летального исхода у пациентов с низким уровнем экспрессии маркера $<35\%$ оказалась ниже почти в два раза в сравнении с высоким — $\geq 35\%$, тогда как при границе 40% — в 1,5 раза. Эти факты указывают на высокую достоверность благоприятной прогностически низкой экспрессии TUBB3 при показателе 35% .

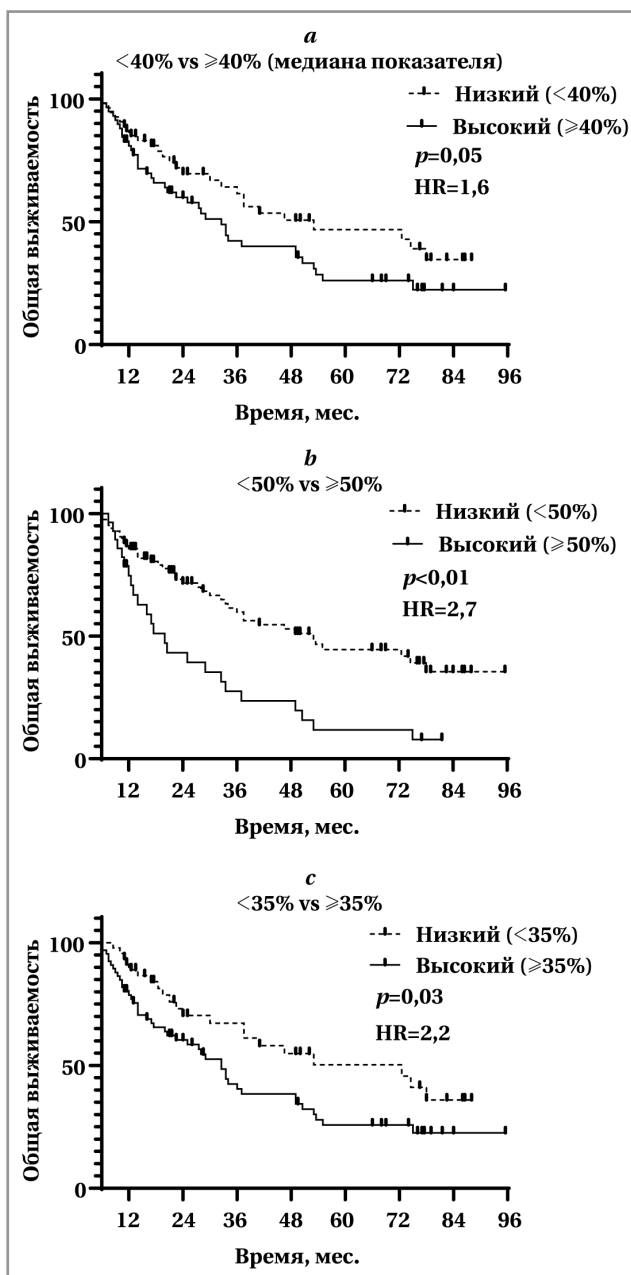
Кривые Каплана–Майера, представленные на рисунке (a–c), позволяют визуализировать показатели общей выживаемости и рисков летального исхода больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения.

Не возвращаясь вновь к количественным показателям анализа Каплана–Майера, можно отметить, что визуально разница между кривыми продолжительности жизни, подтверждающая прогностическую значимость экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ, отчётливо видна при делении когорты исследованных пациентов на группы с высокой и низкой экспрессией по медиане уровня экспрессии маркера 40% (см. рисунок, a). Сравнение кривых Каплана–Майера групп пациентов с высокой и низкой экспрессией в опухоли TUBB3 выше и ниже 50% и 35% (см. рисунок, b и c) визуализирует данные о том, что эти показатели экспрессии TUBB3 с высокой достоверностью прогнозируют более агрессивное и менее агрессивное течение болезни соответственно в первом и втором случае.

Заключение

Результат оценки выживаемости больных НМРЛ в течение 96 мес. наблюдения после хирургической операции показал, что уровень экспрессии молекулярного маркера метастатического потенциала эпителиальных опухолевых клеток TUBB3 является фактором прогноза агрессивности течения этого заболевания. Риск наступления летального исхода в полтора раза выше в группе с уровнем экспрессии TUBB3 $\geq 40\%$, что соответствует медиане показателя в группе исследованных образцов НМРЛ.

Анализ кривых Каплана–Майера больных НМРЛ с разным уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 показал, что надёжным молекулярным показателем агрессивного течения НМРЛ следует признать уровень экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, так как риск наступления летального исхода в группе с уровнем экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, оказался в 2,7 раз выше, что значительно превышает данный показатель при других границах деления на группы сравнения. С другой стороны, совокупность полученных результатов указывает, что надёжным клиническим показателем благоприятного течения НМРЛ является уровень экспрессии TUBB3 в опухоли $\leq 35\%$, так как про-



Выживаемость больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения (кривые Каплана–Майера, $n=120$).

Примечание. p — статистическая значимость различий; HR (Hazard Ratio) — соотношение рисков наступления летального исхода в группах сравнения при разных границах деления на группы с высоким и низким уровнем экспрессии TUBB3: a — $<40\% \text{ vs } \geq 40\%$; b — $<50\% \text{ vs } \geq 50\%$; c — $<35\% \text{ vs } \geq 35\%$.

Fig. Overall survival of patients with NSCLC with high and low levels of TUBB3 expression in the tumor at different boundaries of division into comparison groups (Kaplan–Meier curves, $N=120$).

Note. P — the level of statistical significance of the differences; HR (Hazard Ratio) — the ratio of the risks of death in the comparison groups at different boundaries of division into subgroups with high and low levels of TUBB3 expression: a — $<40\% \text{ vs } \geq 40\%$; b — $<50\% \text{ vs } \geq 50\%$; c — $<35\% \text{ vs } \geq 35\%$.

должительность жизни и соотношение рисков наступления летального исхода болезни статистически значимо практически в 2 раза превышает таковые показатели по сравнению с пациентами с более высокой экспрессией в опухоли TUBB3.

И наконец, результаты исследования позволяют рассматривать НМРЛ не только как опухоль с высоким уровнем экспрессии TUBB3, но и как заболевание, в патогенез которого этот белок микротрубочек вносит существенный вклад, а показатель экспрессии TUBB3 в опухоли — как ориентир при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с НМРЛ.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного

фонда (проект № 24-25-20080, <https://rscf.ru/project/24-25-20080/>).

Соблюдение этических стандартов. Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу.

Литература/References

1. Мамичев И. А., Бозуш Т. А., Бозуш Е. А., Терентьева Н. С., Полоцкий Б. Е., Давыдов М. М. Белок микротрубочек β III-тубулин: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (7–8): 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. [Mamichev I. A., Bogush T. A., Bogush E. A., Terentyeva N. S., Kirsanov V. Yu., Davydov M. M. Microtubule protein β III-tubulin: structure, expression and functions in normal and tumor cells. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63 (7–8): 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. (in Russian)]
2. Pernar Kovac M., Tadic V., Kralj J., Duran G. E., Stefanelli A., Stupin Polanec D. et al. Carboplatin-induced upregulation of pan β -tubulin and class III β -tubulin is implicated in acquired resistance and cross-resistance of ovarian cancer. Cell Mol Life Sci. 2023; 80 (10): 294. doi: 10.1007/s00018-023-04943-0.
3. Quan P. M., Ngoc B. V., Ngan V. T., Trung N. T., Anh N. Q. Molecular docking studies of Vinca alkaloid derivatives on Tubulin. Vietnam Journal of Chemistry. 2019; 57 (6): 702–706. doi: [vjch.201900087](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04943-0).
4. Wang Y., Zhou Y., Zheng Z., Li J., Yan Y., Wu W. Sulforaphane metabolites reduce resistance to paclitaxel via microtubule disruption. Cell Death Dis. 2018; 9 (11): 1134. doi: 10.1038/s41419-018-1174-9.
5. Altonsy M. O., Ganguly A., Amrein M., Surmanowicz P., Li Sh. Sh., Lauzon G. J. et al. Beta3-tubulin is critical for microtubule dynamics, cell cycle regulation, and spontaneous release of microvesicles in human malignant melanoma cells (A375). Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1656. doi: 10.3390/ijms21051656.
6. Ferlini C., Raspaglio G., Cicchillitti L., Mozzetti S., Prislei S., Bartollino S. et al. Looking at drug resistance mechanisms for microtubule interacting drugs: does TUBB3 work? Curr Cancer Drug Targets. 2007; 7 (8): 704–712. doi: 10.2174/156800907783220453.
7. Duran G. E., Wang Y. C., Moisan F., Francisco E. B., Sikic B. I. Decreased levels of baseline and drug-induced tubulin polymerisation are hallmarks of resistance to taxanes in ovarian cancer cells and are associated with epithelial-to-mesenchymal transition. Br J Cancer. 2017; 116 (10): 1318–1328. doi: 10.1038/bjc.2017.102.
8. Kaira K., Takahashi T., Murakami H., Shukuya T., Kenmotsu H., Ono A. et al. The role of III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2013; 18: 371–379. doi: 10.1007/s10147-012-0386-8.
9. Bogush T. A., Basharina A. A., Eliseeva B. K., Kaliuzhny S. A., Bogush E. A., Kirsanov V. Y. et al. A new approach to epithelial–mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. Biotechniques. 2020; 69 (4): 257–263. doi: 10.2144/btn-2020-0024.
10. Huang Z. L., Cao X., Luo R. Z., Chen Y. F., Zhu L. C., Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncol Lett. 2016; 11 (1): 299–305. doi: 10.3892/ol.2015.3894.
11. Raungrut P., Tanyapatrapong S., Jirapongsak J., Geater S. L., Thongsuksai P. Predictive and prognostic value of TUBB3, RRM1, APE1, and survivin expression in chemotherapy-receiving patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev: APJCP. 2023; 24 (9): 3003. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3003.
12. Wallerik S., Sørensen J. B. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I–IIIA. Eur Respir Rev. 2015; 24 (136): 340–355. doi: 10.1183/16000617.00005814.
13. Yang Y. L., Luo X. P., Xian L. The prognostic role of the class III β -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (4): e93997. doi: 10.1371/journal.pone.0093997.
14. Zhang H. L., Ruan L., Zheng L., Whyte D., Tzeng C. M., Zhou X. W. Association between class III β -tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2012; 77 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.01.005.
15. Bussink J., Kaanders J., Rijken P. E., Martindale C. A., Kogel A. J. Multi-parameter analysis of vasculature, perfusion and proliferation in human tumour xenografts. Br J Cancer. 1998; 77 (1): 57–64. doi: 10.1038/bjc.1998.9.
16. Seve P., Mackey J., Isaac S., Trédan O., Souquet P. J., Péro M. et al. Class III β -tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. Mol Cancer Ther. 2005; 4 (12): 2001–2007. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0244.
17. Vilmar A. C., Santoni-Rugiu E., Sørensen J. B. Class III β -tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial. Clin Cancer Res. 2011; 17 (15): 5205–5214. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0658.
18. Ли А., Бозуш Т. А., Гришанина А. Н., Романов И. П., Бозуш Е. А., Калюжный С. А. и др. Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии β -тубулина III класса. Антибиотики и химиотер. 2024; 69 (5–6): 28–34. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. [Lee A., Bogush T. A., Grishanina A. N., Romanov I. P., Bogush E. A., Kalyuzhny S. A. et al. Characterization of non-small cell lung cancer tissue by quantitative assessment of class III β -tubulin expression. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2024; 69 (5–6): 28–34. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. (in Russian)]

Поступила / Received 09.04.2025

Принята в печать / Accepted 24.05.2025

Информация об авторах

Бозуш Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

About the authors

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry

ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Гришанина Анна Николаевна — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Ли Алексей — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024.

Щербаков Александр Михайлович — к. б. н., зав. лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Капура-Бреховских Евгения Михайловна — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Доржиева Сурена Сергеевна — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4043-1652

Богущ Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Anna N. Grishanina — Researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Alexey Lee — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Department of Experimental Tumor Biology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Evgeniya M. Kapura-Brekhovskikh — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Surena S. Dorzhieva — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4043-1652

Elena A. Bogush — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Oncology, N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801