

Научная статья  
УДК 618.19-006.6-036.17:577.2  
doi: 10.17223/19988591/69/9

## Роль TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt опосредованного сигнального пути в прогрессировании эстроген-позитивного рака молочной железы

Татьяна Анатольевна Дронова<sup>1</sup>, Наталия Николаевна Бабышкина<sup>2</sup>,  
Сергей Владимирович Вторушин<sup>3</sup>, Надежда Викторовна Чердынцева<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>, [tanyadronova@mail.ru](mailto:tanyadronova@mail.ru)

<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0562-3878>, [nbabyshkina@mail.ru](mailto:nbabyshkina@mail.ru)

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, [wtorushin@rambler.ru](mailto:wtorushin@rambler.ru)

<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1526-901>, [nvch@tnimc.ru](mailto:nvch@tnimc.ru)

**Аннотация.** Изучение факторов, способствующих формированию резистентности к адьювантной гормонотерапии при эстроген-позитивном раке молочной железы (РМЖ) является важным аспектом научных исследований. В данной работе с использованием метода проточной цитофлуориметрии изучено содержание белковых продуктов ключевых генов TGF- $\beta$ 1 и PI3K/Akt – сигнальных каскадов. Работа проведена среди 65 пациенток с первично верифицированным диагнозом эстроген-позитивный РМЖ (T1-4N0-3M0). Показано, что наличие клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ R1 и TGF- $\beta$ R2, а также высокое содержание клеточных популяций pAkt1-/TGF- $\beta$ R2+ и циклин D1+/TGF $\beta$ R2+, ассоциировано с благоприятным прогнозом заболевания. Пациентки, в опухолевой ткани которых отмечено высокое содержание белка pAkt1, pAkt1+/TGF- $\beta$ R2+ и циклин D1+/TGF $\beta$ R2- клеток, не отвечали на терапию тамоксифеном в адьювантном режиме. Полученные результаты открывают перспективу поиска новых молекулярно-генетических маркеров, вовлеченных в механизмы развития резистентного к гормонотерапии фенотипа опухоли.

**Ключевые слова:** эстроген-позитивный рак молочной железы, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), PI3K/Akt – сигнальный каскад, тамоксифен, резистентность, проточная цитофлуориметрия

**Для цитирования:** Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Чердынцева Н.В. Роль TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt опосредованного сигнального пути в прогрессировании эстроген-позитивного рака молочной железы // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 76–82. doi: 10.17223/19988591/69/9

Original article

doi: 10.17223/19988591/69/9

## The role of the TGF-β1/PI3K/Akt mediated signaling pathway in the progression of estrogen-positive breast cancer

Tatyana A. Dronova<sup>1</sup>, Nataliya N. Babyshkina<sup>2</sup>, Sergey V. Vtorushin<sup>3</sup>,  
Nadezhda V. Cherdyntseva<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> *Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>, [tanyadronova@mail.ru](mailto:tanyadronova@mail.ru)

<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0562-3878>, [nbabyskhina@mail.ru](mailto:nbabyskhina@mail.ru)

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, [vtorushin@rambler.ru](mailto:vtorushin@rambler.ru)

<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1526-901>, [nvch@tnimc.ru](mailto:nvch@tnimc.ru)

**Summary.** The study of factors contributing to the adjuvant hormone therapy resistance in estrogen-positive breast cancer (BC) is an important aspect of scientific research. Tamoxifen resistance can be determined by the regulation of the estrogen receptor signaling pathway via membrane tyrosine kinases. Among the various membrane kinases, the activation of the transforming growth factor β1 (TGF-β1) and the triggering of alternative PI3K/Akt signaling can be critical in the hormonal resistance. The aim of the study was to analyze the protein expression of TGF-β1, TGF-βR1, TGF-βR2, pAkt1, cyclin D1 as well as the cell populations of TGF-β1/TGF-βR2, TGF-βR1/TGF-βR2, pAkt1/TGF-βR2 and cyclin D1/TGF-βR2 in tumor tissue depending on the response to tamoxifen treatment. This study included 65 BC patients (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>) who received breast-conserving surgery or radical mastectomy, radiation and/or chemotherapy (if indications) and adjuvant hormonal therapy with tamoxifen (5 years, 20 mg/day). Patients without any recurrence or metastasis the adjuvant tamoxifen therapy were classified as a tamoxifen-sensitive subgroup ((TS), *N* = 55 (84.6%)); patients with distant metastasis or recurrence were classified as resistant to tamoxifen ((TR), *N* = 10 (15.4%)). Proteins expression as well as cell population expression was assessed using a CytofLEX flow cytometer (Beckman Coulter, USA). Progression-free survival (PFS) was estimated according to the Kaplan–Meier method, and survival differences between groups were determined using the log-rank test. *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Tumors with high of TGF-βR1 and TGF-βR2 protein expression were more prevalent among TS patients (*p* = 0.036 and *p* = 0.006; respectively. See Fig. 1). Increased risk of breast cancer progression was associated with a high pAkt1 expression in tumor cells (*p* = 0.024, See Fig. 1). Patients with the high pAkt1+/TGF-βR2+ and cyclin D1+/TGFβR2- expression in tumor tissue were less sensitive to tamoxifen treatment (*p* = 0.006 and *p* = 0.000; respectively). However, a high percentage of pAkt1-/TGF-βR2+ and cyclin D1+/TGFβR2+ cells was detected in the tumor tissue of patients with the response to treatment (*p* = 0.001 and *p* = 0.003, respectively). High TGF-βR2 and pAkt1-/TGF-βR2+ expression was associated with longer progression-free survival (*log-rank p* = 0.006 and *log-rank p* = 0.008). Moreover, we demonstrated a significant relationship of both high pAkt1 and pAkt1+/TGF-βR2+, pAkt1+/TGF-βR2- expression with poor survival of breast cancer patients (*log-rank p* = 0.002 and *log-rank p* = 0.001, respectively). Our data indicate the possible use of the identified parameters as markers associated with the efficacy of adjuvant tamoxifen therapy.

*The article contains 1 Figure, 10 References.*

**Keywords:** estrogen-positive breast cancer, transforming growth factor β-1 (TGF-β1), PI3K/Akt - signaling, tamoxifen, resistance, flow cytometry

**For citation:** Dronova TA, Babyshkina NN, Vtorushin SV, Cherdyntseva NV. The role of the TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt mediated signaling pathway in the progression of estrogen-positive breast cancer. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:76-82. doi: 10.17223/19988591/69/9

## Введение

Согласно практическим рекомендациям RUSSCO 2023 и NCCN 2023, всем больным гормонзависимым раком молочной железы (РМЖ) независимо от возраста, функции яичников, а также стадии заболевания показано проведение гормонотерапии в адъювантном режиме [1, 2]. Однако на данное лечение отвечает лишь часть пациенток (60–70%), у остальных (30–40%) возникает прогрессирование в виде отдаленных метастазов либо рецидива заболевания [3]. Развитию резистентности к гормонотерапии способствуют различные факторы, среди которых нарушение внутриклеточных сигналов трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и дальнейшая активация альтернативных сигнальных каскадов, таких как PI3K/Akt [4, 5]. Целью исследования явился анализ содержания белков TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ R1, TGF- $\beta$ R2, pAkt1, циклин D1 и субпопуляций опухолевых клеток, коэкспрессирующих TGF- $\beta$ 1/TGF- $\beta$ R2, TGF- $\beta$ R1/TGF- $\beta$ R2, pAkt1/TGF- $\beta$ R2 и циклин D1/TGF- $\beta$ R2 в зависимости от ответа на проводимое лечение тамоксифеном.

## Материалы и методы

Исследование проведено среди 65 пациенток с первично верифицированным диагнозом эстроген-позитивный рак молочной железы стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>. Схема лечения включала оперативное хирургическое вмешательство, лучевую и/или химиотерапию по показаниям, а также курс адъювантной гормонотерапии тамоксифеном (5 лет, 20 мг/сут). На стадии операционного вмешательства (радикальная мастэктомия/ограносохраняющая операция) у каждой из пациенток взят образец опухолевой ткани молочной железы. Исходя из отдаленных результатов лечения, все пациентки разделены на 2 группы – чувствительная и резистентная к тамоксифену. В группе, чувствительной к тамоксифену, не отмечено прогрессирования заболевания ( $N = 55$  (84,6%)); в группе, резистентной к проведенной терапии, отмечено наличие рецидива либо отдаленного метастазирования ( $N = 10$  (15,4%)). Среднее время до прогрессирования РМЖ на фоне приема тамоксифена –  $29,2 \pm 3,26$  месяца. Содержание белков и фенотипирование субпопуляций опухолевых клеток изучено с использованием проточного цитофлуориметра CytFLEX (Beckman Coulter, США). Визуализация и количественная оценка исследуемых клеток проведены с помощью пакета программ CytExpert 2.0.0.152 (Becton Dickinson, США). Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программ «STATISTICA 9.0» и SPSS 21.0. Проверка соответствия анализируемых признаков нормальному закону распределения осуществлена при помощи

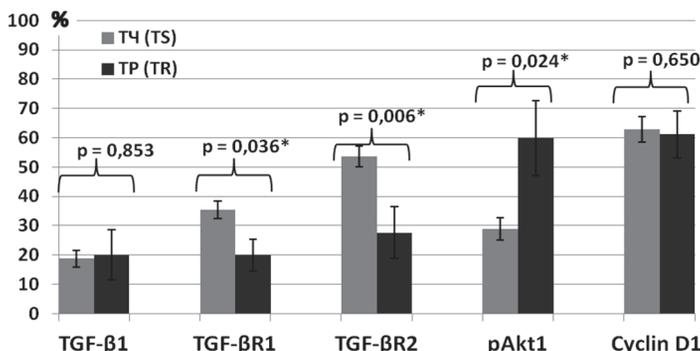
критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Т-критерий Стьюдента (для выборок с нормальным распределением) и U-критерий Манна–Уитни (для выборок, не соответствующих нормальному закону) использованы для анализа количественных данных. Выживаемость без прогрессирования анализировали с использованием кривых Каплана–Мейера и log-rank-теста. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

В ходе проведенного исследования проведен анализ содержания белков и субпопуляций опухолевых клеток, коэкспрессирующих анализируемые маркеры в зависимости от ответа на проводимое лечение препаратом тамоксифен.

Анализ содержания белков показал, что опухоли с высоким содержанием TGF-βR1 и TGF-βR2 преобладали среди пациенток, чувствительных к гормонотерапии ( $p = 0,036$  и  $p = 0,006$ ; соответственно, рис. 1). Высокий риск прогрессирования РМЖ на фоне тамоксифена связан с высоким содержанием в опухолевых клетках pAkt1 ( $p = 0,024$ , рис. 1).

Второй этап работы включал исследование популяций опухолевых клеток, коэкспрессирующих изучаемые маркеры, а именно: TGF-β1+/TGF-βR2+, TGF-β1-/TGF-βR2+, TGF-β1-/TGF-βR2-, TGF-β1+/TGF-βR2-, TGF-βR1+/TGF-βR2+, TGF-βR1-/TGF-βR2+, TGF-βR1-/TGF-βR2-, TGF-βR1+/TGF-βR2-, pAkt1+/TGF-βR2+, pAkt1-/TGF-βR2+, pAkt1-/TGF-βR2-, pAkt1+/TGF-βR2-, циклин D1+/TGF-βR2+, циклин D1-/TGF-βR2+, циклин D1-/TGF-βR2- и циклин D1+/TGF-βR2-. Наличие субпопуляций pAkt1+/TGF-βR2+ и циклин D1+/TGF-βR2- было связано с отсутствием ответа на гормонотерапию тамоксифеном ( $p = 0,006$  и  $p = 0,000$  соответственно). Напротив, высокое процентное содержание клеток pAkt1-/TGF-βR2+ и циклин D1+/TGF-βR2+ выявлено в опухолевой ткани пациенток с благоприятным ответом на лечение ( $p = 0,001$  и  $p = 0,003$  соответственно).



**Рис. 1.** Содержание TGF-β1, TGF-βR1, TGF-βR2, pAkt1 и циклина D1 в опухолевой ткани в зависимости от эффективности тамоксифена.

ТЧ – тамоксифен-чувствительная группа, ТР – тамоксифен-резистентная группа  
 [Fig. 1. On the X-axis - Proteins, on the Y-axis - Protein expression levels (percent). TGF-β1, TGF-βR1, TGF-βR2, pAkt1 and cyclin D1 expression in tumor tissue depending on the efficacy of tamoxifen.  
 TR - tamoxifen resistant, TS - tamoxifen sensitive groups]

На последнем этапе работы проведен анализ выживаемости без прогрессирования. Высокое процентное содержание клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ R2 и pAkt1-/TGF- $\beta$ R2+, отмечено среди больных с более длительным периодом выживаемости без прогрессирования (log-rank,  $p = 0,006$  и log-rank,  $p = 0,008$ ). Низкие показатели выживаемости наблюдались среди пациенток, имеющих высокий уровень белка pAkt1 и популяций pAkt1+/TGF- $\beta$ R2+, pAkt1+/TGF- $\beta$ R2- клеток в опухоли (log-rank,  $p = 0,002$  и log-rank,  $p = 0,001$  соответственно). Таким образом, показано, что обнаруженные маркеры обладают не только предсказательным, но и прогностическим потенциалом.

Согласно литературным данным, исследования, посвященные анализу связи белковых продуктов TGF- $\beta$ R1, TGF- $\beta$ R2, pAkt1 с ответом на адъювантную гормонотерапию тамоксифеном, немногочисленны. Отмечено низкое содержание TGF- $\beta$ R2 среди пациенток, резистентных к терапии, находящихся в пременопаузе [6]. Напротив, высокий процент экспрессии TGF- $\beta$ R1 ассоциирован с эффективностью гормонотерапии среди пациенток с диагнозом эстроген-позитивный РМЖ [7]. Большая часть исследований, представленных в мировой литературе, посвящена изучению белка pAkt1, которые подтверждают его значимость как предсказательного, так и прогностического маркера. Так, неблагоприятный ответ на гормонотерапию отмечен среди пациенток, имеющих в опухолевой ткани молочной железы высокое содержание pAkt1, что полностью соответствует результатам нашей работы [8]. Кроме того, в работах других авторов подтверждена ассоциация между активацией pAkt1 и снижением общей выживаемости на фоне терапии тамоксифеном [9, 10]. Наиболее ценным из полученных нами результатов является предсказательная значимость процентного содержания циклин D1/TGF $\beta$ R2 и pAkt1/TGF- $\beta$ R2 клеток в опухолевой ткани РМЖ. Стоит отметить, что исследований об изучении субпопуляции клеток, коэкспрессирующих данные маркеры, в литературных источниках не представлено.

### **Заключение**

Полученные результаты указывают на возможное использование выявленных параметров в качестве маркеров, ассоциированных с эффективностью адъювантной терапии тамоксифеном. Данными потенциальными маркерами являются: содержание белковых продуктов TGF- $\beta$ R1, TGF- $\beta$ R2, pAkt1, а также субпопуляции клеток, коэкспрессирующие pAkt1/TGF- $\beta$ R2 и циклин D1/TGF- $\beta$ R2.

### **Список источников**

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 // Злокачественные опухоли. 2023. Т. 13, № 3s2. С. 157–200. doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for patient. 2023. URL: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=30> (accessed: 12.10.2024).
3. Mishra A., Srivastava A., Pateriya A., Tomar M.S., Mishra A.K., Shrivastava A. Metabolic reprogramming confers tamoxifen resistance in breast cancer // *Chemico-Biological Interactions*. 2021. Vol. 347. 109602.

- Deng Z., Fan T., Xiao C., Tian H., Zheng Y., Li Ch., He J. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics // *Sig Transduct Target Ther.* 2024. Vol. 9, № 61. PP. 1–40. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109602
- Zamanian M.Y., Golmohammadi M., Alalak A., Kamiab Z., Obaid R., Ramirez-Coronel A.A., Hjazhi A., Abosaooda M., Mustafa Y., Heidari M., Verma A., Nazari Y., Bazmondegan Ch. STAT3 Signaling Axis and Tamoxifen in Breast Cancer: A Promising Target for Treatment Resistance // *Anticancer Agents Med Chem.* 2022. Vol. 23, № 16. PP. 1819–1828. doi: 10.2174/1871520623666230713101119
- Busch S., Sims A.H., Stal O., Ferno M., Landberg G. Loss of TGFβ receptor type 2 expression impairs estrogen response and confers tamoxifen resistance // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75, № 7. PP. 1457–1469. doi: 10.2174/1871520623666230713101119
- Babyskhina N., Dronova T., Vtorushin S., Patalyak S., Cherdyntseva N. ERα heterogeneous expression and the TGF-βRI status in the tumour predicted tamoxifen resistance // *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32, № 1. S18–S19. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.061
- Bostner J., Karlsson E., Pandiyan M.J., Westman H., Skoog L., Fornander T., Nordensjöld D., Stal O. Activation of Akt, mTOR, and the estrogen receptor as a signature to predict tamoxifen treatment benefit // *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 137, № 2. PP. 397–406. doi: 10.1007/s10549-012-2376-y
- Kirkegaard T., Witton C.J., McGlynn L.M., Tovey S.M., Dunne B., Lyon A., Bartlett J.M.S. AKT activation predicts outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen // *J Pathol.* 2005. Vol. 207, № 2. PP. 139–146. doi: 10.1002/path.1829
- Agthoven T., Godinho M.F., Wulfkühle J.D., Petricoin E.F., Dorsses L.C.J. Protein pathway activation mapping reveals molecular networks associated with antiestrogen resistance in breast cancer cell lines // *Int J Cancer.* 2012. Vol. 131, № 9. PP. 1998–2007.

#### References

- Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoj zhelezy. Prakticheskie rekomendacii RUSSCO, chast' 1 [Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1]. *Zlokačestvennye opuholi.* 2023;13(3s2):157-200. doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200. In Russian
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for patient. 2023 [Electronic resource]. Available at: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=30> (accessed 12.10.2024).
- Mishra A, Srivastava A, Pateriya A, Tomar MS, Mishra AK, Shrivastava A. Metabolic reprogramming confers tamoxifen resistance in breast cancer. *Chemico-Biological Interactions.* 2021;347:109602.
- Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li Ch, He J. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9(61):1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109602
- Zamanian MY, Golmohammadi M, Alalak A, Kamiab Z, Obaid R, Ramirez-Coronel AA, Hjazhi A, Abosaooda M, Mustafa Y, Heidari M, Verma A, Nazari Y, Bazmondegan Ch. STAT3 Signaling Axis and Tamoxifen in Breast Cancer: A Promising Target for Treatment Resistance. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;23(16):1819-1828. doi: 10.2174/1871520623666230713101119
- Busch S, Sims AH, Stal O, Ferno M, Landberg G. Loss of TGFβ receptor type 2 expression impairs estrogen response and confers tamoxifen resistance. *Cancer Res.* 2015;75(7):1457-1469. doi: 10.2174/1871520623666230713101119
- Babyskhina N, Dronova T, Vtorushin S, Patalyak S, Cherdyntseva N. ERα heterogeneous expression and the TGF-βRI status in the tumour predicted tamoxifen resistance. *Ann. Oncol.* 2021;32(1): S18-S19. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.061
- Bostner J, Karlsson E, Pandiyan MJ, Westman H, Skoog L, Fornander T, Nordensjöld D, Stal O. Activation of Akt, mTOR, and the estrogen receptor as a signature to predict

- tamoxifen treatment benefit. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):397-406. doi: 10.1007/s10549-012-2376-y
9. Kirkegaard T, Witton CJ, McGlynn LM, Tovey SM, Dunne B, Lyon A, Bartlett JMS. AKT activation predicts outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Pathol.* 2005;207(2):139-146. doi: 10.1002/path.1829
  10. Agthoven T, Godinho MF, Wulfkuhle JD, Petricoin EF, Dorsses LCJ. Protein pathway activation mapping reveals molecular networks associated with antiestrogen resistance in breast cancer cell lines. *Int J Cancer.* 2012;131(9):1998-2007.

**Информация об авторах:**

**Дронова Татьяна Анатольевна**, м.н.с. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>

E-mail: [tanyadronova@mail.ru](mailto:tanyadronova@mail.ru)

**Бабышкина Наталия Николаевна**, д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-3878>

E-mail: [nbabyshkina@mail.ru](mailto:nbabyshkina@mail.ru)

**Вторушин Сергей Владимирович**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

E-mail: [wtorushin@rambler.ru](mailto:wtorushin@rambler.ru)

**Чердынцева Надежда Викторовна**, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН, заведующий лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1526-901>

E-mail: [nvch@tnimc.ru](mailto:nvch@tnimc.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Information about the authors:**

**Tatyana A. Dronova**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>

E-mail: [tanyadronova@mail.ru](mailto:tanyadronova@mail.ru)

**Nataliya N. Babyshkina**, Dr.Sci (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-3878>

E-mail: [nbabyshkina@mail.ru](mailto:nbabyshkina@mail.ru)

**Sergey V. Vtorushin**, Dr.Sci (Med.), Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

E-mail: [wtorushin@rambler.ru](mailto:wtorushin@rambler.ru)

**Nadezhda V. Cherdyntseva**, Dr.Sci (Biol.), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1526-901>

E-mail: [nvch@tnimc.ru](mailto:nvch@tnimc.ru)

*The Authors declare no conflict of interest.*

*Статья поступила в редакцию 16.10.2024;  
одобрена после рецензирования 25.10.2024; принята к публикации 03.03.2025.*

*The article was submitted 16.10.2024;  
approved after reviewing 25.10.2024; accepted for publication 03.03.2025.*