

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН Чердынцевой Надежды Викторовны на диссертацию Даниловой Анны Борисовны «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационного исследования

Иммунотерапия злокачественных новообразований – быстро развивающаяся область онкологии, а именно – как терапевтическая модальность, которая базируется на достижениях молекулярной биологии, иммунологии и прошла определенные этапы своего развития. Если в начале предполагалось, что для инактивации опухолевого роста достаточно лишь пополнить в организме человека субпопуляцию Т-лимфоцитов, реактивных по отношению к клеткам опухоли, то затем пришло понимание, что при разработке методов иммунотерапии должны быть учтены механизмы, регулирующие процессы иммунного распознавания, толерантности, супрессии и «ускользания» от контроля иммунной системы.

Открытие возможности создавать условия для иммунной системы уничтожать клетки опухоли, - путем инактивации регуляторных иммунных клеток или устранения клеток, способных инициировать программируемую гибель цитотоксических лимфоцитов. Признание этого подхода отмечено Нобелевской премией по физиологии и медицине в 2018 году. Первые результаты казались очень обещающими, однако низкий процент пациентов, отвечающих на лечение, и наличие побочных эффектов, поставили очередные вопросы оптимизации критериев назначения и предикторов эффективности.

В частности, высоко востребованные ингибиторы «контрольных точек», демонстрируют большой потенциал, но эффективны только для ограниченной когорты пациентов. Применение технологий CAR-T, которые произвели

революцию в лечении больных лимфоидными злокачественными новообразованиями, резистентными к стандартным методам терапии, также имеет ограничения, так как у большинства пациентов со временем развивается рецидив заболевания. Эти данные отражают объективное биологическое поведение опухоли, которая характеризуется высокой гетерогенностью, как клеток опухоли, так и компонентов микроокружения. Понимание механизмов первичной и индуцированной иммунорезистентности необходимо для дальнейшего прогресса иммунотерапии. Выявленные патогенетически значимые факторы, продуцируемые опухолевыми клетками, могут служить в перспективе предиктивными и прогностическими маркерами, определяющими эффективность лечения и исход заболевания.

В настоящее время достигнуто понимание, что опухолевое микроокружение является сложной динамической системой, все компоненты которой находятся в реципрокном взаимодействии. Здесь уместно напомнить высказанное еще в 20-м веке суждение об опухоли, как незаживающей ране, поскольку клетки хозяина работают на регенерацию, и фактически способствуют опухолевому росту. Факторы микроокружения регулируют такие процессы, как индукция ангиогенеза, поддержание пролиферации опухолевых клеток, активация инвазии и метастазирования, запуск воспалительных реакций, способствующих развитию опухоли, иммунорезистентность за счет разных механизмов, включая низкую иммуногенность опухоли, ингибицию эффекторных лимфоцитов. Успех применения антигенспецифических терапевтических клеточных вакцин связан с разработкой платформ, основанных на выборе оптимальных целевых антигенов и улучшения способов их доставки. В этом контексте имеет значение изучение спектра экспрессии антигенов в клетках злокачественных новообразований и индивидуального иммуносупрессивного ландшафта опухолей. Данные исследования тесно связаны с использованием разнообразных клеточных моделей *in vitro*, позволяющих оценить

эффективность иммунологических реакций и персонализировать иммунотерапевтические подходы.

Таким образом, диссертационная работа Даниловой А.Б., целью которой явилось изучение закономерностей биологической изменчивости свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, и их экспериментальное обоснование как основа для развития перспективной методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин, представляет собой своевременное и актуальное научное исследование.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследований, представленных в диссертационной работе Даниловой А.Б., определяется следующим:

Во-первых, автором создана коллекция уникальных хорошо научно охарактеризованных клеточных линий меланомы кожи (МК), сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС) и опухолей эпителиального происхождения (ЭО), которые могут быть использованы в качестве экспериментальных моделей в доклинических исследованиях. Оригинальность полученных результатов подтверждается патентами на изобретение.

Во-вторых, автором выявлено сходство изменений антигенного фенотипа клеток солидных опухолей в процессе длительного культивирования, с теми изменениями, которые наблюдаются в реальной клинической практике, и обнаружена способность культивируемых клеток солидных опухолей синтезировать и секретировать в окружающую среду широкий спектр факторов, ассоциированных с иммуносупрессией (ИСФ). Доказано, что свойства малигнизированных клеток зависят от пространственной организации клеточной модели.

В-третьих, обнаружено сходство профиля экспрессии раково-тестикулярных генов (РТГ) в клетках солидных опухолей разного гистогенеза,

что позволяет использовать культивируемые клетки МК как источник раково-тестикулярных антигенов (РТА) в клеточной иммунотерапии. Создан новый универсальный клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток (ДК) *in vitro* (патент № 2714208 от 13.02.2020).

В-четвертых, создана клеточная модель, которая позволяет визуализировать процесс киллинга и выживаемости клеток солидных опухолей после взаимодействия с цитотоксическими Т-лимфоцитами *in vitro*, проводить количественный и качественный анализ эффективности этого взаимодействия. Данная модель может быть использована для предварительного тестирования и выбора наиболее эффективного для пациента метода клеточной противоопухолевой иммунотерапии.

Далее, получены приоритетные данные о высокой предиктивной и прогностической ценности ряда иммуносупрессорных факторов, обладающие высоким трансляционным потенциалом для клеточной иммунотерапии, которые могут применяться при планировании лекарственного лечения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Даниловой А.Б., имеют как теоретическое, так и практическое значение. Полученные данные о свойствах клеток солидных опухолей способствуют расширению теоретических представлений о биологии злокачественных новообразований. Коллекция охарактеризованных клеточных культур солидных опухолей, над которой работал автор, стала составной частью Банка биологических образцов однотипно пролеченных больных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Использование опухолевых клеточных культур с известными свойствами, в том числе тех, на которые получены свидетельства интеллектуальной собственности, позволяет проводить клеточное моделирование *in vitro* в рамках фундаментальных и прикладных доклинических исследований.

Обнаруженные закономерности эволюции антигенного профиля и метаболических особенностей клеток солидных опухолей в процессе длительного культивирования, зависимость секреторных свойств опухолевых клеток от пространственной организации модели позволяют также более адекватно подходить к вопросу клеточного моделирования с целью воспроизведения процессов, протекающих в опухолевой ткани.

Данные о сходстве профиля экспрессии РТГ клетками различных солидных опухолей позволили разработать клеточные модели, с помощью которых была показана принципиальная возможность универсального использования лизатов культивируемых клеток МК для нагрузки и активации ДК. Был создан и запатентован для внедрения в клиническую практику новый клеточный продукт для активации вакцинных ДК.

В результате проведенных исследований Даниловой А.Б. были выявлены потенциальные мишени для терапевтических технологий, нацеленных на метастатическую болезнь.

Выявленная прогностическая и предиктивная значимость продукции ИСФ культивируемыми опухолевыми клетками пациентов послужит основой для создания новой медицинской технологии, направленной на персонализацию выбора способа клеточной иммунотерапии для пациентов со злокачественными новообразованиями.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ «ФИЦ КНЦ СО РАН», КНЦ СО РАН (акты внедрения от 22.03.2023 и 05.03.2023).

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертация Даниловой А.Б. является завершенным самостоятельным научным исследованием, в котором достоверность и обоснованность

полученных результатов обеспечена тщательной теоретической проработкой проблемы, постановкой адекватных задач, достаточным объемом изученного материала (исследование основано на биологическом материале 826 пациентов), применением комплекса современных методов исследования с использованием высокотехнологичного оборудования и обработки полученных данных с использованием современных методов статистического анализа.

Полученные автором результаты, обладающие новизной, являются убедительными, сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированными. Практические рекомендации, созданные на основании полученных результатов и выводов, могут быть использованы в дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях.

По теме диссертации опубликовано 75 печатных работ, из них 29 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора биологических наук, из которых 27 — в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования. Получено 13 патентов на изобретение РФ, два свидетельства о регистрации баз данных. Подготовлено одно учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Результаты диссертационной работы были неоднократно доложены на российских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации, оценка ее завершенности в целом

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», где описаны использованный материал и применяемые автором методики, главы по результатам собственных исследований и обсуждения полученных результатов, которая состоит из семи

разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела «Перспективы разработки темы», списка сокращений и списка литературы.

Библиографический указатель включает 832 источника, из которых 818 – на английском языке. Большинство источников датированы последними 5 - 10 годами. Объем диссертации – 368 стр., текст проиллюстрирован 45 таблицами и 84 рисунками.

Во введении автор дает обоснование актуальности исследования, освещает степень разработанности темы, формулирует цель и задачи, описывает методологию и методы исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, определяет степень достоверности диссертационной работы, представляет апробацию результатов и положения, выносимые на защиту. Также во введении представлены данные о внедрении результатов исследования, о личном вкладе автора в представленную работу, соответствие диссертации паспорту научных специальностей, практические рекомендации и перспективы дальнейших исследований по данной тематике.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена рассмотрению всех накопленных знаний, освещающих особенности взаимоотношений иммунной системы и злокачественного новообразования. Эту главу отличает фундаментальный подход к рассматриваемым проблемам, демонстрирующий эволюцию научных знаний, которая привела к созданию концепции «иммуноредактирования» опухоли. Автор уделяет большое внимание феномену «ускользания» опухоли от иммунного надзора, тем механизмам, которые используют опухолевые клетки для формирования микроокружения, благоприятного для их пролиферации и диссеминации, известным на сегодняшний день. В контексте этих теоретических представлений автор рассматривает существующие стратегии подходов иммунотерапии злокачественных новообразований и роль опухолевого микроокружения для выбора тактики иммунотерапевтического лечения.

Обзор литературы занимает 57 стр., написан хорошим языком, легко читается. Изложенные данные указывают на значимость предпринятого исследования в свете уже существующих научных положений. Однако следует заметить, что это довольно объемное изложение велико даже по меркам докторской диссертации.

Глава 2 «Материалы и методы», которая занимает 39 стр., содержит подробное описание материала исследования и методов, использованных для достижения результатов диссертационной работы. В исследование включен биологический материал 826 больных злокачественными новообразованиями различного гистогенеза: образцы опухолевой ткани (826), супернатанты культур нормальных и опухолевых клеток (1912), образцы периферической крови пациентов (84), фракции клеток крови после лейкофереза (32). Дана подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование ИСФ, продуцируемых культивируемыми опухолевыми клетками как возможных прогностических и предиктивных факторов, влияющих на прогноз заболевания и эффективность клеточной иммунотерапии. В ретроспективное исследование были включены данные 99 пациентов, из них 77 больных МК, 10 пациентов с раком почки, 12 – с саркомами мягких тканей и остеогенными саркомами (СМТ/ОС), при этом 56 (56,6%) больных получило вакцинотерапию на основе аутологичных активированных ДК, 43 пациента (43,4%) – вакцинотерапию на основе аутологичных опухолевых клеток, модифицированных геном *tag7/PGRP-S*.

Автор использовала широкий спектр методов для достижения задач, поставленных в исследовании. Все методы систематизированы, подробно описаны и снабжены собственными иллюстрациями, облегчающими понимание методических нюансов. Были использованы методы культивирования клеток, иммуноферментного и мультиплексного анализа, иммуноцито- и гистохимии, проточной цитофлуорометрии, молекулярно-генетические методы. В данном разделе описаны также методы построения экспериментальных клеточных моделей для изучения свойств

малигнизированных клеток в трехмерной системе культивирования и влияния на активность и подвижность клеток иммунной системы. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программы IBM SPSS 23, R v.3.5.2. Для проведения иерархического кластерного анализа, результаты которого визуализировали в формате тепловой карты, был использован программный пакет «gplots» (v. 3.0.1.1). Объем изученного материала и избранные методы статистической обработки не вызывают сомнений в значимости и достоверности полученных результатов. Такой большой параграф, посвященный описанию материалов и методов, хорош в плане обучения на нем молодых исследователей, и с точки зрения воспроизводимости проведенных научных исследований. Обобщение является необходимым атрибутом при написании диссертаций и других крупных научных трудов.

Третья глава (201 стр.) посвящена результатам собственных исследований и их обсуждению и содержит семь разделов, что само за себя говорит о большом объеме экспериментальной работы, проведенной автором, с учетом имеющихся в мире методических подходов.

Автором создана коллекция культур клеток солидных опухолей, куда вошли клеточные линии МК, СМТ/ОС и опухолей эпителиального происхождения, таких как рак почки, колоректальный рак, рак молочной железы и рак яичников. В результате длительного культивирования получено 110 клеточных линий солидных опухолей, обладающих стабильными пролиферативными характеристиками, из которых запатентовано 12 клеточных линий, представляющих интерес в качестве клеточных моделей для экспериментальных и клинических исследований.

Второй раздел посвящен результатам изучения экспрессии опухолеассоциированных антигенов опухолевыми клетками в процессе опухолевой прогрессии. Были исследованы антигенные профили культивируемых опухолевых клеток, выделенных на разных стадиях развития солидных опухолей различного гистогенеза. Продемонстрировано, что только

на ранних пассажах клетки солидных опухолей сохраняют антигенные свойства исходной ткани. Вполне очевидно, что при длительном культивировании происходят изменения, связанные с обеднением специфического антигенного профиля и антигенов HLA I класса, появления молекул HLA II класса, усиления презентации антигенов, ассоциированных с процессами пролиферации, инвазии и метастазирования. Выявлены различия в антигенном профиле культивируемых клеток МК, полученных из первичных опухолей, рецидивов и метастазов: метастатические клетки характеризовались более выраженной презентацией антигенов HLA DP/DQ/DR, меньшим количеством S100⁺-клеток, усилением пролиферативной активности, определяемой по экспрессии молекул Ki-67, а также повышенной транскрипционной активностью РТГ *MAGEA1* и *SLLP1*. Экспрессия генов *GAGE* и *PASD1* различалась у мужчин и женщин.

На основании результатов о сходстве профилей экспрессии 10 РТГ клетками разных опухолей - МК, СМТ/ОС и злокачественных новообразований эпителиального происхождения, лизаты культивируемых клеток МК рассматривали как источник раково-тестикулярных антигенов в клеточной иммунотерапии на основе активированных ДК. При этом разработан новый клеточный препарат для нагрузки и активации ДК на основе равных долей лизатов 9 клеточных линий МК, обладающих гиперэкспрессией 10 РТГ.

В третьем разделе установлен факт повышенной продукции культивируемыми клетками солидных опухолей факторов, ассоциированных с иммуносупрессией, ангиогенезом, инвазией, метастазированием (всего около 80 субстанций), при этом количественные характеристики секреторного профиля были ассоциированы с типом опухоли. Оказалось, что процесс длительного культивирования (>20 пассажей) связан с усилением секреторной активности опухолевых клеток в отношении лиганда MICA, фактора TGF-β1, цитокина IL-10, независимо от типа злокачественного новообразования.

Интересным фактом явилось выявление изменений секреторного профиля опухолевых клеток в зависимости от условий культивирования. Оказалось, что трехмерная организация клеточной модели *in vitro* меняет секреторные функции клеток солидных опухолей в сторону наработки продуктов, связанных с формированием микроокружения, благоприятного для пролиферации и метастазирования.

Четвертый раздел посвящен сравнительной характеристике пролиферативного и метастатического потенциала культивируемых клеток солидных опухолей. В рамках этих исследований установлено, что инвазивный потенциал 2D-культивируемых клеток МК и СМТ/ОС коррелирует с экспрессией РТГ *PRAME*, *PASD1*, *SSX1*, продукцией HB-EGF, IGFBR, PLGF, PECAM-1, FST, SCF, IL-8. Существует зависимость изменения скорости инвазии опухолевых клеток в 3D-модельной системе, включающей стромальный компонент, от продукции факторов IL-8, HGF, SCF, FST, Prolactin, PECAM-1. Автор полагает, что полученные результаты дают предпосылки для дальнейшего изучения роли данных факторов как мишеней при разработке терапевтических технологий, имеющих целью воздействовать на метастатическую болезнь. Однако хотелось бы заметить, что инвазивные свойства клеток – далеко не весь набор способностей клеток, готовых выполнять роль «семян», ответственных за метастазирование.

Последующие разделы результатов диссертационного исследования представляют создание экспериментальных моделей, позволяющих оценить воздействие факторов, способствующих избеганию иммунного ответа, на функциональное состояние клеточных элементов иммунной системы, обеспечивающих эффективный противоопухолевый иммунитет: антиген-презентирующих клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов. С помощью этих экспериментов автору удалось показать влияние ИСФ, продуцируемых опухолевыми клетками, на миграционную активность ДК и принципиальную возможность универсального подхода к использованию ДК-вакцинотерапии, базирующегося на данных об экспрессии РТА.

В последнем разделе автор, основываясь на результатах экспериментальных исследований, выдвигает гипотезу, что свойства клеток злокачественных новообразований, способствующие созданию иммуносупрессивного микроокружения, в условиях которого осуществляется дальнейшая прогрессия опухоли в организме, являются универсальным механизмом, способным существенно ограничивать клиническую эффективность клеточной иммунотерапии.

Автору удается установить факт высокой предиктивной и прогностической ценности продукции опухолевыми клетками пациентов ИСФ для специфической клеточной иммунотерапии. Выявлен в супернатантах опухолевых клеток пациентов диапазон концентраций TGF- β 1, пороговые концентрации MICA и IL-10, определяющие благоприятный прогноз. Уровни TGF- β 1 и MICA оказались значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости пациентов с МК. При анализе времени до прогрессирования значимым фактором являлся VEGF. Таким образом, была подтверждена принципиальная возможность использования культуры опухолевых клеток пациента как источник информации, помогающей в планировании лекарственного лечения.

Каждый раздел данной главы сопровождается детальным обсуждением полученных результатов, где автор демонстрирует глубокое знание проблемы и умение критически анализировать полученные данные, с формулировкой промежуточных выводов.

Глава по результатам собственных исследований логично выстроена, достаточно информативна, наукоемка и хорошо иллюстрирована. В целом, исследование отличается хорошо продуманным дизайном, отражающим все этапы работы и согласующийся с поставленными целью и задачами.

Выводы хорошо обоснованы полученными данными и соответствуют поставленной цели и задачам.

Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, который соответствует требованиям ВАК РФ.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Даниловой А.Б. могут быть использованы в качестве дополнения к сведениям о пластичности клеток злокачественных новообразований в рамках теоретических циклов обучения в высших учебных заведениях соответствующего профиля.

Банк клеточных линий опухолей различного гистогенеза, созданный в ходе исследований в рамках диссертационной работы, должен получить дальнейшее развитие как источник культивируемых опухолевых клеток ЧЕЛОВЕКА с заданными свойствами для клеточного моделирования при проведении доклинических исследований, скрининга новых лекарственных препаратов, разработки новых терапевтических подходов.

Автор получил результаты, свидетельствующие о высокой предиктивной и прогностической ценности продукции опухолевыми клетками пациентов ИСФ для специфической клеточной иммунотерапии. Выявлен в супернатантах опухолевых клеток пациентов диапазон концентраций TGF- β 1, пороговые концентрации MICA и IL-10, ассоциированные с благоприятным прогнозом. Уровни TGF- β 1 и MICA оказались значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости пациентов с МК. При анализе времени до прогрессирования значимым фактором являлся VEGF. Таким образом, была подтверждена принципиальная возможность использования культуры опухолевых клеток пациента как источник информации, помогающей в планировании лекарственного лечения.

Обнаруженная потенциальная прогностическая и предиктивная ценность показателей количественного содержания ИСФ в культурах опухолевых клеток пациентов, может быть использована как дополнительный критерий пациента при планировании дальнейших исследований клеточных методов иммунотерапии, направленных на оптимизацию презентации

опухолеассоциированных антигенов клеткам иммунной системы. Для внедрения находки о прогностическом и предсказательном потенциале ряда ИСФ в клинической практике необходимо проведение проспективных исследований для валидации полученных результатов.

Вопросы и замечания

Принципиальные замечания по существу и оформлению работы отсутствуют. Есть вопрос:

1. Решение поставленных в работе задач направлено на снятие супрессии иммунного ответа под действием факторов злокачественной опухоли, которое должно привести к гибели опухолевых клеток. Как Вы считаете, можно ли предложить подход, дающий возможность цитостатического действия на опухоль.

Заключение

Актуальность, научная новизна, объем и глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах позволяют заключить, что диссертационная работа Даниловой Анны Борисовны является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы – выявление и экспериментально-клиническое обоснование закономерностей биологической изменчивости антигенных и метаболических свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, что имеет существенное теоретическое и практическое значение для онкологии и иммунологии.

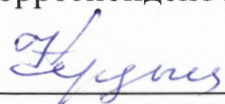
По актуальности избранной темы, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов диссертационная работа Даниловой А.Б. соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в п.9 «Положения

о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 11.09.2021 г. №1539). Автор Данилова Анна Борисовна достойна присуждения ей ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Официальный оппонент

заведующий лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии,
заместитель директора по научной работе
Научно-исследовательского института онкологии -
филиала федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент Российской Академии наук



Н.В. Чердынцева

«10» октябре 2023 г.

Подпись д.б.н., профессора, чл.-корр. РАН Чердынцевой Н.В. заверяю

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
к.б.н.



И.Ю. Хитринская

Контактные данные: Тел.: 8 (3822) 51-53-42; e-mail: nvch@tnimc.ru

Адрес места работы: 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тел.: 8 (3822) 51-10-39; e-mail: onco@tnimc.ru