

## Роль белка TRIM16 в развитии злокачественных новообразований

Л.В. Спирина<sup>1,2</sup>, И.В. Кондакова<sup>1</sup>, Н.В. Тарасенко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;

Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный 5;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

<sup>3</sup>НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;

Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 3

**Контакты:** Людмила Викторовна Спирина spirinalv@oncology.tomsk.ru

Белок TRIM16 участвует в ключевых внутриклеточных процессах, таких как пролиферация, дифференцировка клеток и программированная гибель клеток, включающая апоптоз по внутреннему и внешнему пути, аутофагию и иммуногенную гибель клеток. Действие TRIM16 по прямым и опосредованным механизмам касается белков TPD43, Gli-1, RAR $\beta$ , компонентов Snail-и MAPK-сигнального пути, кадгеринов, каспаз, а также связано с регуляцией действия иммунной системы. В настоящее время выявлено значение белка TRIM16 в патогенезе гормонозависимых опухолей. Дальнейшее изучение роли белка TRIM16 в развитии и прогрессии злокачественных новообразований создаст основу для разработки новых методов прогноза течения злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** TRIM16, эстроген, злокачественная опухоль, регулятор клеточного цикла, апоптоз, убиквитин-протеасомная система

**Для цитирования:** Спирина Л.В., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В. Роль белка TRIM16 в развитии злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):72–7.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-72-77

### Role of TRIM16 in cancers development

L.V. Spirina<sup>1,2</sup>, I.V. Kondakova<sup>1</sup>, N.V. Tarasenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

3 Moskovskiy Tract, Tomsk 634050, Russia

The protein TRIM16 is involved in key intracellular processes, such as proliferation, cell differentiation and programmed death, including intrinsic and extrinsic apoptosis, autophagy-dependent cell death and immunogenic cell death. The TRIM16 protein acts the proteins TPD43, Gli-1, RAR $\beta$ , Snail components and MAPK signaling pathway, cadherins, caspases and is also associated with the regulation of the immune system via direct and indirect mechanisms. The influence of TRIM16 protein on the pathogenesis of hormone-dependent tumors is well-known. Further study of the TRIM16 role in the development and progression of malignant neoplasms will form the basis for the development of new methods for predicting the course of the malignant process.

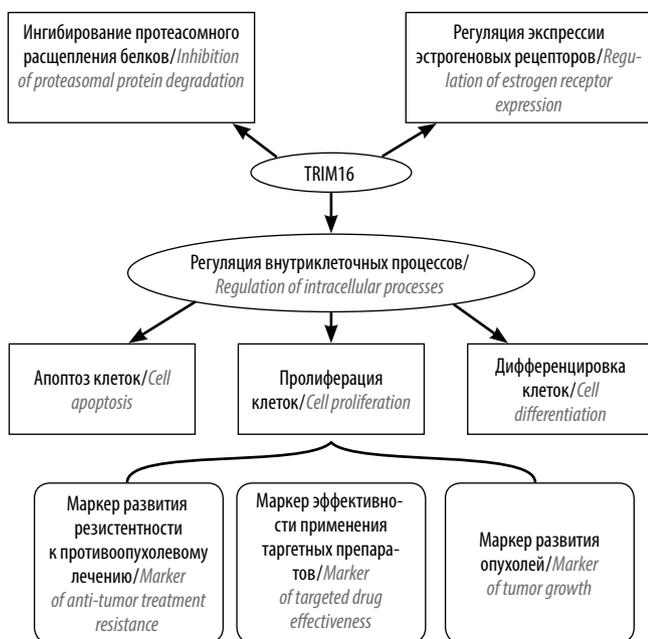
**Key words:** TRIM16, estrogen, malignant tumor, regulator of the cell cycle, apoptosis, ubiquitin-proteasome system

**For citation:** Spirina L.V., Kondakova I.V., Tarasenko N.V. Role of TRIM16 in cancers development. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(4):72–7.

### Введение

Белок TRIM16 (tripartite motif 16), или ЕВВР (estrogen-responsive V box protein), состоящий из 564 аминокислот, относится к семейству TRIM-белков, включающему 65 членов. Они активируются интерферонами и обладают широким спектром действия, затрагивающим различные процессы жизнедеятельности

клетки [1]. Высокое содержание данного белка наблюдается на эмбриональных стадиях развития, в тканях мужских и женских половых желез, тонкой и толстой кишки, плаценте, сердце, молочных железах взрослого человека [2]. С учетом того, что TRIM16 может снижать содержание эстрогеновых рецепторов (ER) в клетках предстательной железы, матки и яичников, полагают, что он обладает антиэстрогенным действием



**Рис. 1.** Значение *TRIM16* в развитии злокачественных новообразований  
 Fig. 1. The role of *TRIM16* in development of malignant tumors

[3]. Также существуют сведения о его E3-убиквитинлигазной активности [4] и способности влиять на течение процесса аутофагии [5].

Развитие гормонозависимых опухолей, в первую очередь опухолей яичников, молочной железы, предстательной железы, в настоящее время связывают с действием *TRIM16* [6]. Этот белок вовлечен в патогенез и других злокачественных новообразований, к которым относят плоскоклеточные опухоли области головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, опухоли легкого, кишечника [7].

Онкосупрессорная роль этого белка подтверждается многими существующими исследованиями [8]. Считается, что роль *TRIM16* в онкогенезе определяется участием в регуляции значимых внутриклеточных процессов, хотя детальные молекулярные механизмы такого участия до сих пор плохо изучены (рис. 1).

### Роль *TRIM16* в регуляции внутриклеточных процессов

Функциональная значимость *TRIM16* в развитии опухолей связана с ингибированием пролиферации клеток, поэтому нередко его относят к категории опухолевых супрессоров. Данный белок способен ингибировать экспрессию регуляторов клеточного цикла E2F1 и pRb [2], что отражается на митотической активности опухолевых клеток. Сходный механизм наблюдается при изучении влияния его на дифференцировку кератиноцитов [9].

Полагают, что *TRIM16* взаимодействует с молекулярными комплексами, определяющими распространение опухоли в организме. Так, при гиперэкспрессии *TRIM16* в клеточных линиях рака яичника (SKOV3, ЗАО, и OVCAR3) наблюдается ингибирование белков,

задействованных в Shh-сигнальном пути (Sonic hedgehog), – Shh, Smo, Ptc, Gli-1, MMP2 и MMP9, которые играют важную роль в механизмах инвазии опухолей [6]. С другой стороны, при прогрессировании рака предстательной железы происходит снижение экспрессии *TRIM16* за счет ингибирования транскрипционного фактора Snail [10].

В настоящее время в качестве ключевого события, определяющего процессы онкогенеза, рассматривается изменение содержания виментина [10], белка промежуточных филаментов, играющего роль в манифестации локомоторного фенотипа клетки и формировании эпителиально-мезенхимального перехода. Этот процесс происходит при участии белка *TRIM16*. Так, в работе X. Нюо и соавт. на культуре клеток немелкоклеточного рака легкого (ATCC) показано снижение локомоторных свойств клеток в случае повышения экспрессии *TRIM16*. При этом уровень матричной РНК (мРНК) гена *TRIM16* и количество белка были снижены у больных раком легкого с наличием метастазов по сравнению с пациентами без них [11]. Сходные результаты получены при исследовании больных гепатоцеллюлярным раком [12]. Надо отметить, что зафиксированы противоположные данные по отношению к культуре опухолевых клеток яичника, где гиперэкспрессия *TRIM16* способствует снижению уровня мРНК N-кадгерина и виментина, являющихся мезенхимальными маркерами, и повышению уровня мРНК белка E-кадгерина, относящегося к эпителиальным маркерам [6]. Последний факт является свидетельством того, что клетки не прошли эпителиально-мезенхимальный переход, и *TRIM16* выступает в качестве онкосупрессора. Вероятно, такие различия, связанные с белком *TRIM16*, могут определять особенности патогенеза злокачественных новообразований различного происхождения.

Следует отметить, что помимо влияния *TRIM16* на процессы клеточной миграции, показано его участие в активации апоптоза в клетках злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы (MDA-MB-231), рак толстой кишки (SW480) и нейробластома (BE (2) – C), но в клетках светлоклеточного рака почки COS-1 подобного эффекта не продемонстрировано [13]. Участие белка в активации апоптоза опосредовано увеличением экспрессии прокаспазы 2, неактивного предшественника каспазы 2, которая вызывает деполяризацию митохондрий и способствует выделению цитохрома C [13].

В настоящее время изучается участие *TRIM16* в регуляции процесса аутофагии – одного из способов избавления клеток от ненужных органелл, а также и организма от ненужных клеток [5]. Этот процесс иногда называют каспаза-независимым апоптозом. Нарушения процессов апоптоза и аутофагии являются причиной развития многих заболеваний, в том числе злокачественных опухолей [14].

Влияние TRIM16 на активность убиквитин-протеасомной системы рассматривается как наиболее значимое. Известно, что в большинстве опухолей человека по сравнению с неизменными тканями наблюдается активация протеасомального расщепления белков [15], выраженность которого влияет на развитие заболевания. Влияние TRIM16 на продолжительность жизни белков опосредовано тем, что он может запускать процесс протеасомального расщепления белков [4]. Показано участие TRIM16 в расщеплении белков TPD43 [4], а также Gli-1, основного регулятора Hedgehog пути (данный сигнальный каскад назван в честь основной сигнальной молекулы Hedgehog (*Hh*)), выявляемое в ткани опухоли молочной железы, в стволовых клетках глиобластомы и CD34-положительных лейкоэмических клетках [16].

Кроме того, TRIM16 известен также как EBVP, ответственный за регуляцию экспрессии ER в эпителиальных клетках [3]. Под влиянием данного белка может происходить снижение экспрессии ER. Известен факт эстрогензависимой активации экспрессии EBVP в ER-положительных клетках [17]. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь активности протеасом, системы деградации собственных белков в клетке, с содержанием ER [18]. Это имеет особое значение в развитии гормонозависимых опухолей человека с учетом влияния TRIM16 на протеасомальную систему.

Еще одним важным фактором, способным регулировать экспрессию эстрогензависимых генов, к которым относят фактор TRIM16, является гипоксия. Показано увеличение его экспрессии в условиях гипоксии на клетках глиомы U87 [19], что считается значимым этапом в развитии опухолей.

В последнее время онкосупрессорная роль TRIM16 рассматривается с учетом его связи с ретиноидными рецепторами (retinoid acid receptor, RAR), которые участвуют в важных противоопухолевых механизмах. Обнаружено, что EBVP является также RARE $\beta$ -связывающим протеином (retinoid acid response element  $\beta$ ). При этом RARE $\beta$  – незаменимая ДНК-последовательность, необходимая для ретиноидиндуцированной RAR $\beta$ -транскрипции [20].

### **Роль белка TRIM16 в развитии злокачественных новообразований**

Влияние TRIM16 на основные процессы клеточного метаболизма определяет его значение в онкогенезе. В настоящее время накоплено много фактов, свидетельствующих о вовлеченности данного фактора в патогенез опухолей человека. Уровень белка существенно ниже в опухолевой ткани предстательной железы по сравнению с нормальной [21]. Показана связь TRIM16 с развитием и прогрессированием рака яичника [6], плоскоклеточных карцином области головы и шеи [7], рака легкого [11], гепатоцеллюлярного рака [12]. Эти факты позволяют рассматривать высокую

экспрессию данного белка в качестве маркера благоприятного исхода заболевания [4, 15].

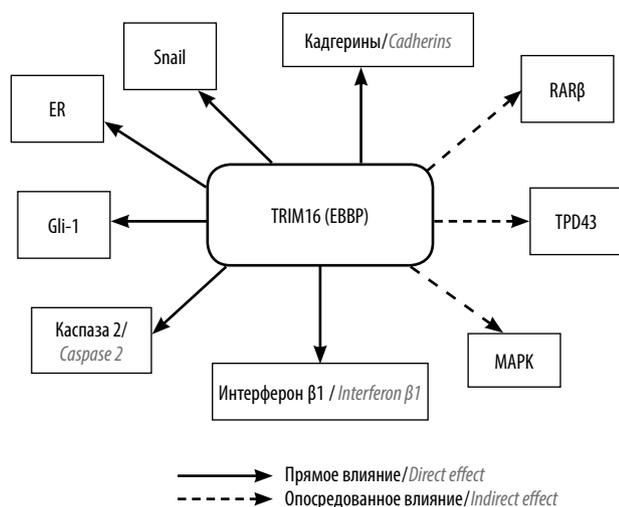
Важное значение имеют клинические работы, в которых оценивается связь данного маркера с прогнозом заболевания. L. Qi и соавт. показали, что высокий уровень экспрессии TRIM16 в опухоли предстательной железы является благоприятным признаком в отношении показателей общей выживаемости больных [21]. Такой же факт выявлен и для пациентов с плоскоклеточным раком кожи [7]. Снижение содержания белка связано с прогрессированием меланомы, поражением регионарных лимфатических узлов и плохим прогнозом заболевания [8].

С другой стороны, для рака яичника низкое значение показателя является благоприятным прогностическим признаком [6]. Отмечено также, что быстрое прогрессирование рака предстательной железы связано с гиперэкспрессией ER, что выявлено в наших исследованиях [22, 23]. Это согласуется с тем, что кодируемый геном *TRIM16* белок обладает антиэстрогенной активностью, снижая экспрессию ER в клетке.

Существенное значение имеет поиск мишеней данного белка, значимых для основных сигнальных систем, опосредующих развитие опухолей (рис. 2). В экспериментальных работах как мишень действия TRIM16 выявлен белок DNA-binding protein 43 (TDP43) [2], необходимый для TRIM16-индуцированного онкосупрессорного эффекта, который наблюдается в клетках линий нейробластомы (BE(2)-C) [10] и рака молочной железы (MCF7) [2, 10]. Подобный механизм связан с влиянием фактора на уровень белка pRB и фактора транскрипции E2F1, регулирующих клеточный цикл [2], а также за счет снижения уровня цитоплазматического виментина [10]. Дополнительным свидетельством участия TRIM16 в регуляции сигнальных каскадов является тот факт, что деградация Gli-1, ключевой молекулы Shh-сигнального пути в стволовых клетках рака молочной железы, происходит при участии TRIM16 [16]. TRIM16 играет роль в реализации врожденного иммунитета [24]. Его экспрессия в кератиноцитах под влиянием каспазы 1 возрастает, еще больше усиливаясь при действии интерлейкина 1 $\beta$ .

Известен ряд исследований, посвященных поиску потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии, в которых показано, что применение ингибитора BRAF (тирозинкиназы, связанной с сигнальным каскадом MAPK) способствует увеличению экспрессии TRIM16, что приводит к снижению размера меланомных очагов [25]. Кроме того, уменьшение количества TRIM16 в данной опухоли опосредовано интерфероном  $\beta$  1 (провоспалительным цитокином, применяемым в ее лечении) [24]. Известно, что следствием воздействия вышеописанных препаратов, затрагивающих изменение экспрессии EBVP, является снижение локомоторных свойств опухолевых клеток меланомы.

Применение гормональных препаратов в лечении опухолей также сопровождается изменением



**Рис. 2.** Сигнальные пути, связанные с белком TRIM16 (EBBP). TPD43 – DNA-binding protein 43; Gli-1 – основной регулятор Hedgehog пути; Shh – сигнальный путь Sonic hedgehog; ER – эстрогеновые рецепторы; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; Snail – сигнальный путь; RARβ – рецептор ретиноидной кислоты (retinoid acid receptor).  
 Fig. 2. Signaling pathways associated with the TRIM16 (EBBP) protein. TPD43 – DNA-binding protein 43; Gli-1 – main regulator of the Hedgehog pathway; Shh – Sonic hedgehog signaling pathway; ER – estrogen receptors; MAPK – mitogen-activated protein kinase; Snail – signaling pathway; RARβ – retinoid acid receptor

экспрессии TRIM16. Стоит отметить, что при трансфекции в культуру клеток молочной железы человека (human mammary epithelial cells, HMEC) мутантного ER влияние лигандов, к которым относят тамоксифен и эстрогены, различно. Экспрессия TRIM16 при воздействии эстрогенов снижается, а при действии тамоксифена, напротив, увеличивается [17], что, вероятно, связано с антиэстрогенным действием изучаемого ядерного фактора. Если принимать во внимание эстрогензависимую стимуляцию TRIM16 в случае неизменных ER, эти данные позволяют охарактеризовать его как эстроген и антиэстроген регулируемый ген.

В настоящее время обсуждается связь TRIM16 с микроРНК-135, потенциальной мишенью таргетного препарата gefitinib. Полагают, что увеличенный уровень данной микроРНК связан с чувствительностью к таргетному препарату [26]. При этом супрессия микроРНК-135 в клетках немелкоклеточного рака легкого (H1650 и H1975) приводит к росту экспрессии TRIM16, блокирование которого, в свою очередь, повышает чувствительность опухоли к gefitinibu.

За последнее десятилетие результаты основных и клинических исследований продемонстрировали терапевтическую роль ретиноидов, производных витамина А, в лечении злокачественных новообразований. При этом наблюдается как первичная, так и приобретенная резистентность к воздействию ретиноидов на опухолевые клетки. В работе В.В. Cheung и соавт. продемонстрировано влияние TRIM16 на продвижение ретиноид-опосредованного противоопухолевого сигнала в чувствительных к ретиноидам клетках

и на восстановление чувствительности к ним в резистентных [20]. Известно, что TRIM16 является регулятором транскрипции фактора RARβ2. Применение гистон ацетилазы в ретиноид нечувствительных опухолевых клетках молочной железы и легкого в монорежиме или в комбинации с ретиноидами способствует восстановлению их чувствительности к данным препаратам, что сопровождается гиперэкспрессией TRIM16 [3]. Противоопухолевый эффект EBBP со снижением жизнеспособности клеток связан с воздействием на циклин D1 и pRB, что наблюдалось в трансформированных клетках в отличие от нетрансформированных, где данный эффект отсутствовал. Следовательно, представленные факты свидетельствуют о влиянии TRIM16 на транскрипционную активность генов RARβ2 и CYP26A1, также относящегося к RAREβ-регуляторным последовательностям.

Развитие резистентных к лечению опухолей – следствие применения противоопухолевой терапии. Изучение молекулярных механизмов развития подобной резистентности, а также поиск предикторов ее формирования являются актуальными проблемами в онкологии [27]. Таким образом, эти данные вносят существенный вклад в развитие представлений о потенциальном применении TRIM16 как прогностического фактора и предиктора эффективности терапии злокачественных новообразований.

### Заключение

Роль белка TRIM16 в развитии опухолей обусловлена его участием в ключевых внутриклеточных процессах, таких как пролиферация, дифференцировка клеток, а также их запрограммированная гибель, включающая апоптоз по внутреннему и внешнему пути, аутофагию и иммуногенную гибель клеток. Эти явления лежат в основе патогенеза онкологических заболеваний, что указывает на значение маркера в регуляции развития большинства опухолей. Снижение экспрессии мРНК и количества белка TRIM16 в тканях опухолей зачастую приводит к прогрессированию заболевания вследствие активации инвазивного роста и метастазирования злокачественных новообразований. В то же время существуют опухоли, такие как рак яичника и рак почки, опухолевая прогрессия которых не связана с повышением уровня TRIM16, что требует дополнительных исследований.

Роль белка TRIM16 в регуляции внутриклеточных процессов имеет решающее значение. Его E3-убиквитин-лигазная активность опосредует процесс дегградации основных белков, участвующих в регуляции пролиферации клеток, блокирующих апоптоз и активирующих дифференцировку клеток. Кроме того, обладая эстрогензависимыми свойствами и имея антиэстрогенное влияние, он способен снижать прогрессирование гормонозависимых опухолей (рак яичника), может опосредовать действие таргетных препаратов (меланома, немелкоклеточный рак легкого)

и участвовать в развитии резистентности к гормональной терапии (рак молочной железы).

Среди основных мишеней выделяют белки TPD43, Gli-1 (основной регулятор Hedgehog пути), RAR $\beta$  (рецепторы ретиноидной кислоты), компоненты Snail-и MAPK-сигнального пути, а также кадгерин

и каспазы. Кроме того, важным для развития опухолей является влияние TRIM16 на иммунную систему. Стоит отметить, что дальнейшее изучение белка TRIM16 в развитии и прогрессии злокачественных новообразований создаст основу для разработки новых методов прогноза течения злокачественного процесса.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ozato K., Shin D.M., Chang T.H., Morse H.C. 3rd. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2008;8(11):849–60. DOI: 10.1038/nri2413. PMID: 18836477.
- Kim P.Y., Tan O., Liu B. et al. High TDP43 expression is required for TRIM16-induced inhibition of cancer cell growth and correlated with good prognosis of neuroblastoma and breast cancer patients. *Cancer Lett* 2016;374(2):315–23. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.021. PMID: 26902425.
- Raif A., Marshall G.M., Bell J.L. et al. The estrogen-responsive B box protein (EBBP) restores retinoid sensitivity in retinoid-resistant cancer cells via effects on histone acetylation. *Cancer Lett* 2009;277(1):82–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.030. PMID: 19147277.
- Bell J.L., Malyukova A., Holien J.K. et al. TRIM16 acts as an E3 ubiquitin ligase and can heterodimerize with other TRIM family members. *PLoS One* 2012;7(5):37470. DOI: 10.1371/journal.pone.0037470. PMID: 22629402.
- Chauhan S., Kumar S., Jain A. et al. TRIMs and galectins globally cooperate and TRIM16 and galectin-3 co-direct autophagy in endomembrane damage homeostasis. *Dev Cell* 2016;39(1):13–27. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.08.003. PMID: 27693506.
- Tan H., Liu Z., Qi J., Chu G. Tripartite motif 16 inhibits the migration and invasion in ovarian cancer cells. *Oncol Res* 2017;25(4):551–8. DOI: 10.3727/096504016X14758370595285. PMID: 27737724.
- Cheung B.B., Koach J., Tan O. et al. The retinoid signalling molecule, TRIM16, is repressed during squamous cell carcinoma skin carcinogenesis *in vivo* and reduces skin cancer cell migration *in vitro*. *J Pathol* 2012;226(3):451–62. DOI: 10.1002/path.2986. PMID: 22009481.
- Sutton S.K., Carter D.R., Kim P. et al. A novel compound which sensitizes BRAF wild-type melanoma cells to vemurafenib in a TRIM16-dependent manner. *Oncotarget*. 2016;7(32):52166–78. DOI: 10.18632/oncotarget.10700. PMID: 27447557.
- Kimsa M.W., Strzalka-Mrozik B., Kimsa M.C. et al. Differential expression of tripartite motif-containing family in normal human dermal fibroblasts in response to porcine endogenous retrovirus infection. *Folia Biol (Praha)* 2014;60(3):144–51. PMID: 25056437.
- Marshall G.M., Bell J.L., Koach J. et al. TRIM16 acts as a tumour suppressor by inhibitory effects on cytoplasmic vimentin and nuclear E2F1 in neuroblastoma cells. *Oncogene* 2010;29(46):6172–83. DOI: 10.1038/onc.2010.340. PMID: 20729920.
- Huo X., Li S., Shi T. et al. Tripartite motif 16 inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis by down-regulating sonic hedgehog pathway in non-small cell lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(4):1021–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.144. PMID: 25843803.
- Li L., Dong L., Qu X. et al. Tripartite motif 16 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion. *Int J Oncol* 2016;48(4):1639–49. DOI: 10.3892/ijo.2016.3398. PMID: 26892350.
- Kim P.Y., Rahmanto A.S., Tan O. et al. TRIM16 overexpression induces apoptosis through activation of caspase-2 in cancer cells. *Apoptosis* 2013;18(5):639–51. DOI: 10.1007/s10495-013-0813-y. PMID: 23404198.
- Radogna F., Dicato M., Diederich M. Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target. *Biochem Pharmacol* 2015;94(1):1–11. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.12.018. PMID: 25562745.
- Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Mol Biol* 2014;48(3):444–51. PMID: 25831894.
- Yao J., Xu T., Tian T. et al. Tripartite motif 16 suppresses breast cancer stem cell properties through regulation of Gli-1 degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. *Oncol Rep* 2016;35(2):1204–12. DOI: 10.3892/or.2015.4437. PMID: 26718507.
- Liu H.L.C., Golder-Novoselsky E., Seto Marian H. et al. The Novel Estrogen-Responsive B Box Protein (EBBP) Gene Is Tamoxifen Regulated in Cells Expressing an Estrogen Receptor DNA-Binding Do-
- main Mutant. *Mol Endocrinol* 1998;12(11):1733–48. DOI: 10.1210/mend.12.11.0193. PMID: 9817599.
- Shashova E.E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., et al. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors. *PLoS One* 2014;9(10):109933. DOI: 10.1371/journal.pone.0109933. PMID: 25329802.
- Minchenko D.O., Riabovo O.O., Ratushna O.O. et al. Hypoxic regulation of the expression of genes encoded estrogen related proteins in U87 glioma cells: effect of IRE1 inhibition. *Endocr Regul* 2017;51(1):8–19. DOI: 10.1515/enr-2017-0002. PMID: 28222026.
- Cheung B.B., Bell J., Raif A. et al. The estrogen-responsive B box protein is a novel regulator of the retinoid signal. *J Bio Chem* 2006;281(26):18246–56. DOI: 10.1074/jbc.M600879200. PMID: 16636064.
- Qi L., Lu Z., Sun Y.H. et al. TRIM16 suppresses the progression of prostate tumors by inhibiting the Snail signaling pathway. *Int J Mol Med* 2016;38(6):1734–42. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2774. PMID: 27748839.
- Spirina L.V., Gorbunov A.K., Chigevskaya S.Y. et al. Transcription factor Brn-3a mRNA in cancers, relationship with AR, ER receptors and AKT/m-TOR pathway components. *AIP Conference Proceedings*, 2017;1882:020071.
- Spirina L.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. et al. Activity and subunit composition of proteasomes in head and cervical squamous cell carcinomas. *Bull Exp Biol Med* 2010;149(1):82–5. PMID: 21113465.
- Munding C., Keller M., Niklaus G. et al. The estrogen-responsive B box protein: a novel enhancer of interleukin-1beta secretion. *Cell Death Differ* 2006;13(11):1938–49. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401896. PMID: 16575408.
- Sutton S.K., Koach J., Tan O. et al. TRIM16 inhibits proliferation and migration through regulation of interferon beta 1 in melanoma cells. *Oncotarget* 2014;5(20):10127–39. DOI: 10.18632/oncotarget.2466. PMID: 25333256.
- Wang N., Zhang T. Down-regulation of microRNA-135 promotes sensitivity of non-small cell lung cancer to gefitinib

- by targeting TRIM16. *Oncol Res* 2018;26(7):1005–14.  
DOI: 10.3727/096504017X15144755633680.  
PMID: 29295721.
27. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018;25(3):486–541.  
DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.  
PMID: 29362479.

**Вклад авторов**

Л. В. Спирина: написание текста обзора, анализ данных литературы;  
И. В. Кондакова: обзор публикаций по теме статьи;  
Н. В. Тарасенко: оформление списка литературы, подготовка рисунков.

**Authors' contributions**

L. V. Spirina: review preparation, literature data analysis;  
I. V. Kondakova: reviewing of publications of the article's theme;  
N. V. Tarasenko: reference formatting, figure preparation.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л. В. Спирина/L. V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>  
И. В. Кондакова/I. V. Kondakova: <http://orcid.org/0000-0003-0907-4615>  
Н. В. Тарасенко/N. V. Tarasenko: <https://orcid.org/0000-0002-3605-5009>

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

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН».

**Financing.** The study was performed by the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

**Статья поступила:** 18.12.2017. **Принята к публикации:** 31.10.2018.

**Article received:** 18.12.2017. **Accepted for publication:** 31.10.2018.