

УДК 616.65-006.6:577.218

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-122-130>

Для цитирования: Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Тарасенко Н.В. Экспрессия транскрипционного фактора TRIM16 в ткани рака предстательной железы, связь с экспрессией эстрогеновых и андрогеновых рецепторов и клиничко-морфологическими особенностями заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 122–130.

Экспрессия транскрипционного фактора TRIM16 в ткани рака предстательной железы, связь с экспрессией эстрогеновых и андрогеновых рецепторов и клиничко-морфологическими особенностями заболевания

Спирина Л.В.^{1,2}, Горбунов А.К.¹, Кондакова И.В.¹,
Слонимская Е.М.^{1,2}, Усынин Е.А.¹, Тарасенко Н.В.^{2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 2

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключалась в изучении экспрессии транскрипционного фактора TRIM16, эстрогеновых рецепторов α , β и андрогеновых рецепторов в ткани рака предстательной железы по сравнению с тканью аденомы, а также в связи с клиничко-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 больных местно-распространенным раком предстательной железы (T2-3N0-M0), проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, и 20 пациентов с доброкачественными изменениями предстательной железы. Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня индекса Глисона, характеризующего степень дифференцировки опухоли. Индекс Глисона, равный 6, имели 9 пациентов, 7 – 18 человек, 8 и 9 – по 7 человек. Уровень простат-специфического антигена составлял 4–100 нг/мл.

Определение экспрессии ядерного фактора TRIM16, эстрогеновых рецепторов α , β и андрогеновых рецепторов в ткани проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Рост экспрессии TRIM16 в ткани рака предстательной железы сопровождал увеличение экспрессии андрогеновых рецепторов и эстрогеновых рецепторов α на фоне отсутствия изменений онкосупрессора – эстрогенового рецептора β . Таким образом, к молекулярным маркерам, связанным с индексом Глисона, можно отнести соотношение уровня экспрессии андрогеновых рецепторов к эстрогеновым рецепторам β . Выявлены ассоциации между величиной простат-специфического антигена и уровнем экспрессии андрогеновых рецепторов, эстрогеновых рецепторов β и ядерного фактора TRIM16.

✉ Спирина Людмила Викторовна, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru.

Заключение. Показано значение транскрипционного фактора TRIM16 в развитии рака предстательной железы. Выявлена связь эстрогеновых и андрогеновых рецепторов с клинико-морфологическими параметрами заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, транскрипционный фактор TRIM16, AR, ER α , ER β .

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является распространенной опухолью у мужчин [1, 2]. Неуклонный прирост заболеваемости, отсутствие 100%-й эффективности классической депривационной терапии являются факторами, способствующими поиску молекулярных маркеров развития рака предстательной железы [3].

Изучение молекулярных механизмов развития гормонозависимых опухолей в настоящее время связывают с действием белка TRIM16. TRIM16, или estrogen-responsive B box protein (EBBP) протеин, относится к семейству белков TRIM, состоящему из 65 членов. Они активируются в ответ на действие интерферонов и обладают широким спектром действия [4].

Молекулярные механизмы, в которых принимает участие данный белок, до сих пор полностью не изучены. Подтверждена его онкосупрессорная роль, изучается его участие в регуляции значимых внутриклеточных процессов, связанных с онкогенезом. К ним относят регуляцию апоптоза, клеточного цикла [5–7], деградацию собственных белков [8]. Кроме того, TRIM16 известен как EBBP протеин, ответственный за регуляцию экспрессии эстрогеновых рецепторов [9].

Значение имеют исследования, в которых оценивается связь данного маркера с особенностями течения заболевания, а именно с общей и безметастатической выживаемостью. В работе L. Qi и соавт. показано, что высокий уровень экспрессии TRIM16 в опухоли простаты является благоприятным признаком в отношении общей выживаемости больных [10, 11]. Снижение содержания белка связано с прогрессированием заболевания, поражением регионарных лимфоузлов, что показано в случае меланомы [12]. Противоположные результаты зафиксированы для рака яичников, когда низкое значение показателя является благоприятным прогностическим признаком [13]. Однако связь показателя с клинико-морфологическими параметрами заболевания, такими как уровень простат-специфического антигена (ПСА) и индекс Глисона, практически не изучена.

Основопологающим событием в развитии рака предстательной железы является изменение

экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) на фоне повышения уровня мужских половых гормонов [1, 2]. Кроме того, уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) также может оказывать влияние на течение заболевания. В наших работах показано, что повышение уровня мРНК ER значимо для развития данного заболевания [14, 15].

Эстрогеновые (ER α и ER β) и андрогеновые (AR) относятся к большому семейству рецепторов стероидных гормонов [16], обладающих мощным влиянием на пролиферативный потенциал клетки. Их экспрессия, посттрансляционная модификация могут определять особенности течения заболевания и исход. При этом ER β чаще рассматривается в качестве онкосупрессора [17, 18].

Существующие неоднозначные сведения о роли белка в регуляции онкогенеза определили цель исследования, которая заключалась в изучении экспрессии транскрипционного фактора TRIM16, ER α , ER β и AR в ткани рака предстательной железы по сравнению с тканью аденомы простаты, а также в связи с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 больных местно-распространенным раком предстательной железы (T2-3N0-M0), проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, и 20 пациентов с доброкачественными изменениями предстательной железы. Пациенты со злокачественными новообразованиями были разделены на группы в зависимости от уровня индекса Глисона. Индекс Глисона, равный 6, имели 9 пациентов, 7 – 18 человек, 8 и 9 – по 7 человек. Уровень ПСА 4–100 нг/мл. Объемы диагностики и лечения больных соответствовали рекомендуемым алгоритмам по диагностике и лечению злокачественных новообразований, утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

Материалом исследования являлись образцы опухолевой ткани, полученные при проведении диагностической биопсии. Нормальная ткань простаты для изучения экспрессии молекулярных

показателей получена при оперативном вмешательстве у больных раком мочевого пузыря, которым была проведена цистпростатэктомия.

Для исследования экспрессии молекулярных показателей и выделения мРНК образцы тканей помещали в раствор RNAlater (Ambion, США) и сохраняли при температуре -80°C (после 24-часовой инкубации при 4°C).

РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) оценивали концентрацию и чистоту выделения РНК. Концентрация РНК составила 80–250 нг/мкл, $A_{260}/A_{280} = 1,95\text{--}2,05$; $A_{260}/A_{230} = 1,90\text{--}2,31$. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США). RIN составил 5,6–7,8.

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, США). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала: один цикл (94°C , 10 мин) – предварительная денатурация; 40 циклов (1-й шаг – 94°C , 10 с и 2-й шаг – 60°C , 20 с). Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
T a b l e 1

Последовательность праймеров проб исследованных генов Sequence of primers in samples of the investigated genes		
Показатель Characteristic	Ампликон, пар нуклеотидов Amplicon, base pair	Последовательность Sequence
POU4F1 NM_006237	294	F 5'- CACGCTCTCGCACAA-3' R 5'- ATCCGCTTCTGCTTCTGTCT-3'
AR NM_000044	190	F 5'- GAGGGACAGCAGGCAGA-3' R 5'- GCTATCAGAACACACACACACT-3'
ERS NM_000125	386	F 5'- TCCTGATGATTGGTCTCGTCT-3' R 5'- GATGTGGGAGAGGATGAGGA-3'
ESR2 NM_001040275.1	243	F 5'- GGTCCATCGCCAGTTATCAC-3' R 5'- GCCTTACATCCTTACACAGA-3'
TRIM16 NM_001348119	267	F 5'- CAATGGAACGGGAAGGAG-3' R 5'- GGACGGTGCTGGCTTCT-3'
GAPDH NM_001256799.2	138	F 5'- GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3' R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'

П р и м е ч а н и е. NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); F – прямой праймер; R – обратный праймер.

N o t e. NM is the sequence number of RNA in the NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); F – forward primer; R – reverse primer.

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Результаты определения экспрессии генов представлены как среднее значение и ошибка среднего $M \pm m$. Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Существование

связи между показателями определяли с использованием корреляционного анализа, силу связи между переменными оценивали, рассчитывая коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Сравнение нескольких групп было проведено с помощью медианного теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень мРНК транскрипционного фактора TRIM16, рецепторов гормонов в тканях рака предстательной железы и аденомы предстательной железы представлен в табл. 2.

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Экспрессия транскрипционного фактора TRIM16, AR, ER α , ER β в ткани рака предстательной железы и аденомы предстательной железы Expression of TRIM16, AR, ER α , ER β transcription factors in prostate cancer tissue and prostatic adenoma		
Показатель, УЕ Characteristic, U	Аденома предстательной железы, $n = 18$ Prostatic adenoma	Рак предстательной железы, $n = 51$ Prostate cancer
TRIM16	0,31 (0,07; 0,56)	8,90 (1,00; 8,00)*
AR	117,12 (12,00; 160,00)	166,10 (8,00; 256,00)
ER α	4,90 (1,00; 5,00)	75,97 (0,50; 64,00)*
ER β	0,21 (0,00; 0,37)	4,37 (0,00; 4,00)

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: n – количество пациентов.

* значимость различий по сравнению с тканью аденомы предстательной железы, $p < 0,05$.

N o t e. Here and in table. 2: n - the number of patients.

* the significance of the differences compared to the tissue of the prostate adenoma, $p < 0.05$.

Отмечен рост экспрессии TRIM16 и ER α в 28,7 и 15,5 раза в трансформированной ткани по сравнению с гиперплазией соответственно. При этом выявлено, что в обеих группах больных отмечен высокий уровень мРНК AR. А экспрессия ER β при этом не изменялась.

На следующем этапе исследования были изучены связь молекулярных показателей с показателем Глисона. Известно, что показатель Глисона,

равный 6, свидетельствует о наличии высококодифференцированной, 7 – умеренно дифференцированной, 8 и 9 – низко дифференцированной опухоли. Выявлено увеличение экспрессии ER β у пациентов с РПЖ с ростом показателя Глисона и снижением степени дифференцировки опухоли (табл. 3). Кроме того, увеличение экспрессии AR показано при низком уровне гистологической организации опухоли.

Т а б л и ц а 3
T a b l e 3

Экспрессия транскрипционного фактора TRIM16, AR, ER α , ER β в ткани рака предстательной железы в зависимости от уровня показателя Глисона Expression of TRIM16, AR, ER α , ER β transcription factors in prostate cancer tissue based on the Gleason score level					
Показатель, УЕ Characteristic, U	Глисон 6, $n = 9$ Gleason 6	Глисон 7, $n = 18$ Gleason 7	Глисон 8, $n = 7$ Gleason 8	Глисон 9, $n = 7$ Gleason 9	Median Test, p
TRIM16	5,6 (2,0; 8,0)	2,0 (0,5; 4,0)	6,0 (1,2; 8,0)	2,0 (0,7; 24,0)	0,897
AR	22,63 (0,01; 187,10)	64,0 (8,0; 512,0)	192,0 (48,0; 512,0)	64,0 (32,0; 256,0)	0,025
ER α	2,0 (2,0; 256,0)	64,0 (1,0; 256,0)	2,0 (0,5; 24,0)	1,58 (0,5; 4,0)	0,65
ER β	0,02 (0,00; 0,10)	0,03 (0,00; 4,00)	0,8 (0,2; 4,0)	0,2 (0,0; 8,0)	0,0305

На рис. 1 представлены соотношения между AR/ER α и AR/ER β . Соотношение AR/ER α имело волнообразную динамику изменений от 0,65 до 37 УЕ при возрастании показателя Глисона до 8 и падало до 22,5 при 9. Показатель AR/ER β у пациентов с показателем Глисона, равным 6, соответствовал 7,9 УЕ; 7 – 20,5 УЕ; 8 – 28,0 УЕ; 9 – 37,7 УЕ. Таким образом, рост инвазивного потенциала опухоли сопровождался увеличением соотношения AR/ER β .

Дополнительным свидетельством наличия связи между изучаемыми показателями являются

результаты непараметрического корреляционного анализа. Показано, что повышение коэффициента Глисона ассоциировано с повышением уровня мРНК ER β ($r = 0,3$; $p < 0,05$) и снижением экспрессии ER α ($r = -0,3$; $p < 0,05$), чего не выявлено при анализе межгрупповых различий.

Значимым диагностическим показателем является уровень ПСА. Также выявлены ассоциации между уровнем ПСА и экспрессией TRIM16 ($r = -0,38$; $p < 0,05$), а также экспрессией ER β ($r = -0,73$; $p < 0,05$) и AR ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

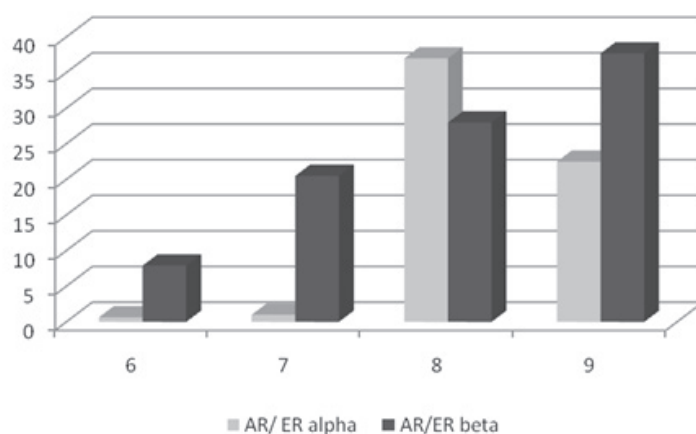


Рис. 1. Соотношение AR к ER α (AR/ER α) и AR к ER β (AR/ER β) в зависимости от уровня индекса Глисона, который составляет 6–9

Fig. 1. AR/ER α ratio and AR/ER β ratio, depending on the Gleason index level, which is 6–9

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие опухоли предстательной железы протекает при увеличении экспрессии транскрипционного фактора TRIM16, что, вероятно, является следствием изменения уровня ER. Известно, что TRIM1 представляет собой EBVP протеин, ответственный за регуляцию экспрессии эстрогеновых рецепторов [9]. Выявлено увеличение экспрессии ER α в ткани РПЖ, которые способны стимулировать пролиферацию и рост клеток [16]. Высокий уровень экспрессии AR в ткани железы, подтвержденный в проведенном исследовании, свидетельствует о наличии молекулярных изменений в предстательной железе [19]. Стоит отметить, что отсутствие изменений ER β также является характерным явлением и связано с его онкосупрессорной ролью [17, 18].

Показатель Глисона – важный прогностический признак, отражающий характер роста опухоли. Однако его связь с молекулярными особенностями заболевания не выявлена [20]. В проведенном исследовании агрессивность заболевания и снижение степени дифференцировки опухолей сопровождалась значимыми изменениями экспрессии AR и ER. Стоит отметить, что линейный характер изменений был подтвержден корреляционным анализом для ER β , когда увеличение его экспрессии происходило при снижении уровня гистологической организации опухоли. При этом противоположная динамика изменений по значению коэффициента Спирмена зафиксирована для ER α . Уменьшение экспрессии данного показателя сопровождало развитие более агрессивных опухолей. Однако прямой зависимости для AR со степенью дифференцировки опухоли

не обнаружено. Возможным объяснением данного явления может быть тот факт, что неблагоприятный исход заболевания на начальном этапе его развития связан с AR и ER β , а точнее с их соотношением.

Для AR/ER α подобной прямой динамики изменений не выявлено. В этом случае снижение ER α является дополнительным признаком, свидетельствующем о неблагоприятном течении заболевания. В работе С.-R. Yen и соавт. показано, что роль ER α может быть различной в зависимости от стадии заболевания [21], в частности, этот рецептор может играть протективную роль и препятствовать развитию заболевания. В то же время в ранее проведенных исследованиях отмечена связь экспрессии ER α с показателем Глисона при максимальной экспрессии рецептора в высокодифференцированных опухолях [22].

В настоящее время уровень ПСА не всегда отражает тяжесть патологических изменений и, в том числе, не может прогнозировать характер течения заболевания и его исход [23, 24]. В проведенном исследовании показано, что повышение уровня ПСА коррелировало с ростом экспрессии AR, снижением экспрессии ER β и TRIM16 (рис. 2). Вероятно, комплексное использование всех показателей может иметь большую диагностическую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост экспрессии TRIM16 в ткани рака предстательной железы сопровождается увеличением экспрессии ER α на фоне отсутствия изменений онкосупрессора ER β и AR. На рис. 2 показаны ассоциации между клиническими, морфологиче-

скими параметрами заболевания и изучаемыми молекулярными маркерами.

Представлены дополнительные показатели, связанные с уровнем ПСА, которые улучшают диагностику заболевания. К ним относят высокую экспрессию AR, низкий уровень мРНК ER β и TRIM16. К молекулярным маркерам, связанным с инвазивным ростом опухоли, уровнем Глисона и определяющими его прогноз, можно отнести со-

отношение AR/ER β . Таким образом, транскрипционный фактор TRIM16 играет важную роль в развитии заболевания, что в большей степени связано с его участием в регуляции экспрессии ER. При этом связи изучаемого показателя с уровнем показателя Глисона, определяющего характер роста опухоли, не обнаружено. В предварительной оценке прогноза заболевания значимые имеют ER α , ER β и соотношение AR/ER β .

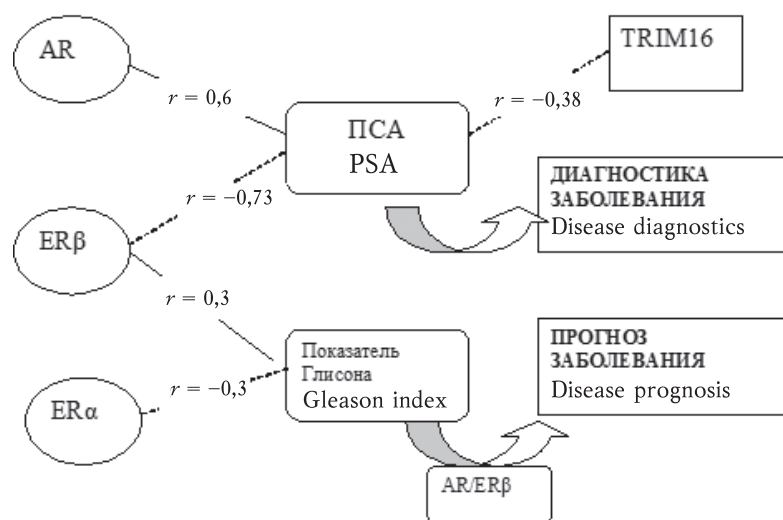


Рис. 2. Ассоциации между молекулярными показателями и уровнем индекса Глисона и ПСА
Fig. 2. Associations between molecular indices and the level of the Gleason index and prostat-specific antigen (PSA)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Спирина Л.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных. Горбунов А.К. – разработка дизайна исследования. Кондакова И.В., Слонимская Е.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Усынин Е.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Тарасенко Н.В. – обоснование рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ онкологии ТНМЦ РАН (протокол № 1 от 20.02.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amiya Y., Yamada Y., Sugiura M., Sasaki M., Shima T., Suzuki N., Nakatsu H., Murakami S., Shimazaki J. Treatment of locally advanced prostate cancer (Stage T3). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2017; 47 (3): 257–261. DOI: 10.1093/jjco/hyw186.
2. Маркова А.С., Поликарпова С.Б., Камолов Б.Ш., Гриднева Я.В., Калинин С.А., Петерс М.В., Матвеев В.Б. Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2015; 11 (2): 77–84. [Markova A.S., Polikarpova S.B., Kamolov B.S., Gridneva Y.V., Kalinin S.A., Peters M.V., Matveev V.B. Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Urology.* 2015; 11 (2): 77–84 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-77-84.
3. D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R., Sun L., Lubeck D., Chen M.H. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Urol.* 2004; 172 (5 Pt 2): 42–46.

4. 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): 849–860. DOI: 10.1038/nri2413.
5. Kim P.Y., Rahmanto A.S., Tan O., Norris M.D., Haber M., Marshall G.M., Cheung B.B. TRIM16 overexpression induces apoptosis through activation of caspase-2 in cancer cells. *Apoptosis.* 2013; 18 (5): 639–651. DOI: 10.1007/s10495-013-0813-y.
6. Kim P.Y., Tan O., Liu B., Trahair T., Liu T., Haber M., Norris M.D., Marshall G.M., Cheung B.B. 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): 315–323. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.021.
7. Kimsa M.W., Strzalka-Mrozik B., Kimsa M.C., Mazurek U., Kruszniewska-Rajs C., Gola J., Adamska J., Twardoch M. Differential expression of tripartite motif-containing family in normal human dermal fibroblasts in response to porcine endogenous retrovirus infection. *Folia Biol (Praba).* 2014; 60 (3): 144–151.
8. Bell J.L., Malyukova A., Holien J.K., Koach J., Parker M.W., Kavallaris M., Marshall G.M., Cheung B.B. 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. Epub 2012 May 21.
9. Raif A., Marshall G.M., Bell J.L., Koach J., Tan O., D'andreti C., Thomas W., Sekyere E., Norris M., Haber M., Kavallaris M., Cheung B.B. 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.
10. Qi L., Lu Z., Sun Y.H., Song H.T., Xu W.K. TRIM16 suppresses the progression of prostate tumors by inhibiting the Snail signaling pathway. *Int J. Mol. Med.* 2016; 38 (6): 1734–1742. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2774.
11. Cheung B.B., Koach J., Tan O., Kim P., Bell J.L., D'andreti C., Sutton S., Malyukova A., Sekyere E., Norris M., Haber M., Kavallaris M., Cunningham A.M., Proby C., Leigh I., Wilmott J.S., Cooper C.L., Halliday G.M., Scolyer R.A., Marshall G.M. 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; Feb; 226 (3): 451–462. DOI: 10.1002/path.2986.
12. Sutton S.K., Koach J., Tan O., Liu B., Carter D.R., Wilmott J.S., Yosufi B., Haydu L.E., Mann G.J., Thompson J.F., Long G.V., Liu T., McArthur G., Zhang X.D., Scolyer R.A., Cheung B.B., Marshall G.M. TRIM16 inhibits proliferation and migration through regulation of interferon beta 1 in melanomacells. *Oncotarget.* 2014; 5 (20): 10127–10139.
13. 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): 551–558. DOI: 10.3727/096504016X14758370595285.
14. Горбунов А.К., Спирина Л.В., Усынин Е.А., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. Роль транскрипционного фактора в развитии рака предстательной железы, связь с особенностями гормональной рецепции и уровнем активации АКТ/м-TOR-сигнального пути. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016; 3 (3): 54. [Gorbunov A.K., Spirina L.V., Usynin E.A., Slonimskaya E.M. Role of transcription factor Brn-3a in prostate cancer, connection with hormone reception and AKT/m-TOR signaling pathway activation. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii – Success of Molecular Oncology.* 2016; 3 (3): 54 (in Russ.).]
15. Spirina L.V., Gorbunov A.K., Chigevskaya S.Y., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Choinzonov E.L., Zaitseva O.S. Transcription factor Brn-3a mRNA in cancers, relationship with AR, ER receptors and AKT/m-TOR pathway components. *AIP Conference Proceedings.* 2017; 1882, 02007. DOI: 10.1063/1.5001650.
16. Vamesu S. Angiogenesis and ER/PR status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2007; 48: 25–31.
17. Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Letters.* 2011; 300: 1–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
18. Nelson A.W., Tilley W.D., Neal D.E., Carroll J.S. Estrogen receptor beta in prostate cancer: friend or foe? *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21 (4): T219–234. DOI: 10.1530/ERC-13-0508.
19. Izumi K., Mizokami A., Lin W.J., Lai K.P., Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 1942–1949. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028. Epub 2013 Apr 6.
20. Dunsmuir W.D., Gillett C.E., Meyer L.C., Young M.P., Corbishley C., Eeles R.A., Kirby R.S. Molecular markers for predicting prostate cancer stage and survival. *BJU Int.* 2000; 86 (7): 869–878.
21. Yeh C.-R., Da J., Song W., Fazili A., Yeh S. Estrogen receptors in prostate development and cancer. *American Journal of Clinical and Experimental Urology.* 2014; 2 (2): 161–168.
22. Latil A., Bièche I., Vidaud D., Lidereau R., Berthon P., Cussenot O., Vidaud M. Evaluation of androgen, estrogen (ER alpha and ER beta), and progesterone receptor expression in human prostate cancer by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assays. *Cancer Res.* 2001; 61 (5): 1919–1926.
23. Bedarshi B., Mohamad I.B., Harsh K., Tushar K., Rupali B. Correlation between prostate specific antigen levels and various prostatic pathologies. *Journal of Medical Society.* 2016; 30: 172–175. DOI: 10.4103/0972-4958.191184.
24. Mizokami A., Izumi K., Konaka H., Kitagawa Y., Kado-no Y., Narimoto K., Nohara T., Bahl A.K., Namiki M. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. *Asian. J. Androl.* 2017; 19 (2): 143–148. DOI: 10.4103/1008-682X.179159.

Спирина Людмила Викторовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория биохимии опухолей, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск.

Горбунов Алексей Константинович, мл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Кондакова Ирина Викторовна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии опухолей, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Слонимская Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН; профессор кафедры онкологии, СибГМУ, г. Томск.

Усынин Евгений Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН; доцент кафедры онкологии, СибГМУ, г. Томск.

Тарасенко Наталия Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра медицинской генетики, СибГМУ; науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Спирина Людмила Викторовна, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru.

УДК 616.65-006.6:577.218

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-122-130>

For citation: Spirina L.V., Gorbunov A.K., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Tarasenko N.V. TRIM16 transcription factor in prostate cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (3): 122–130.

TRIM16 transcription factor in prostate cancer

Spirina L.V.^{1,2}, Gorbunov A.K.¹, Kondakova I.V.¹,
Slonimskaya E.M.^{1,2}, Usynin E.A.¹, Tarasenko N.V.^{2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Science (RAS) 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Science (RAS) 10, Naberezhnaya r. Ushayki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this investigation was to reveal the expression TRIM16, ER α , ER β and AR in prostate cancer tissues compared to benign hyperplasia and clinical and morphological parameters.

Materials and methods. Fifty patients with locally advanced prostate cancer with T2-3N0M0 and twenty patients with benign hyperplasia were included in the study. Prostate cancer patients were divided into subgroups according the Gleason score. Nine patients had Gleason score of 6, eighteen patients had 7 Gleason score, seven patients got 8 Gleason score and seven patients got 9 Gleason score. PSA level was from 4 to 100 ng/ml. TRIM16, ER α , ER β and AR expression was determined by PCR in real time.

Results. Increase of TRIM16 expression in prostate cancers was accompanied by high AR and ER α expression. The onco-suppressor ER β was not changed in cancer tissues compared to benign hyperplasia. The Gleason score level was dependent on AR/ER β relation. Associations between the PSA, AR, ER β and TRIM16 were found in prostate cancers

Conclusion. Transcription factor TRIM16 participated in prostate cancer development. The connection between the ER and AR expression and clinical and morphological factors was found.

Key words: prostate cancer, transcription factor TRIM16, AR, ER α , ER β .

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the named after Cancer Research Institute, TNRMC RAS (Protocol No. 1 of 20.02.2017).

Received 11.11.2017

Accepted 05.05.2018

Spirina Liudmila V., DM, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, TNRMC of RAS; Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Gorbunov Alexey K., Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, TNRMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Kondakova Irina V., DM, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, TNRMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Slonimskaya Elena M., DM, Professor, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, TNRMC of RAS; Professor, Department of Oncology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Usynin Evgeny A., PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, TNRMC of RAS; Assistant Professor, Department of Oncology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Tarassenko Natalia V., PhD, Associated Professor, Department of Medical Genetics, SSMU; Institute of Medical Genetics, TNRMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Spirina Liudmila V.**, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru.