

Tribbles假激酶家族在肝癌中的研究进展

陈继磊^{1,2}, 韩旭³, 修鹏^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东省千佛山医院肝胆外科, 山东 济南

³淄博市中心医院肝胆外科, 山东 淄博

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘要

肝癌是全球癌症相关死亡的第三大原因, 存在早期诊断困难、治疗选择受限及复发率高的问题。因此, 深入研究肝癌的分子机制, 发现新的治疗靶点和方法, 对改善肝癌诊断和预后具有重要意义。Tribbles假激酶(TRIB1、TRIB2、TRIB3)因其在调节炎症、代谢和癌症中的独特作用已经成为研究热点。它们通过调控细胞周期在肝癌中起关键作用, 并可能影响治疗抵抗性和免疫逃逸机制。文章总结近年来Tribbles假激酶家族在肝癌中作用机制的研究进展, 旨在为肝癌的诊断、治疗和预后提供新的思路 and 策略。

关键词

Tribbles假激酶, 肝癌, 作用机制, 研究进展

Research Progress on the Tribbles Pseudokinase Family in Liver Cancer

Jilei Chen^{1,2}, Xu Han³, Peng Xiu^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

³Department of Hepatobiliary Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo Shandong

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Liver cancer is the third leading cause of cancer-related deaths globally, characterized by difficulties in early diagnosis, limited treatment options, and high recurrence rates. Therefore, in-depth research on the molecular mechanisms of liver cancer to discover new therapeutic targets and

*通讯作者。

文章引用: 陈继磊, 韩旭, 修鹏. Tribbles 假激酶家族在肝癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1295-1301.
DOI: 10.12677/acm.2025.153741

methods is crucial for improving liver cancer diagnosis and prognosis. Tribbles pseudokinases (TRIB1, TRIB2, TRIB3) have become research hotspots due to their unique roles in regulating inflammation, metabolism, and cancer. They play a key role in liver cancer by regulating the cell cycle and may also influence treatment resistance and immune evasion mechanisms. This paper summarizes recent research progress on the mechanisms of the Tribbles pseudokinase family in liver cancer, aiming to provide new ideas and strategies for liver cancer diagnosis, treatment, and prognosis.

Keywords

Tribbles Pseudokinase, Liver Cancer, Mechanism, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是全球第六大最常见的癌症，同时也是癌症相关死亡的第三大原因[1][2]。在中国，原发性肝癌位居癌症新发人数第四位，发病率位居第五位，死亡率更是位居第二位，2022 年肝癌死亡人数为 31.65 万，严重威胁我国人民的生命健康[1][3]。尽管现代医学在肝癌的诊断和治疗方面取得了显著进展，但由于该病的特点，起病比较隐匿，大部分患者在初诊时已经属于中晚期，其中绝大多数患者已不适合首选手术切除，预后较差[4][5]。近年来，肝癌的非手术治疗进步迅速，尤其是系统治疗联合局部治疗在晚期肝癌的治疗中取得突飞猛进的效果，中位生存时间已超过 20 个月，但肝癌本身具有异质性，且其原发性耐药和获得性耐药的特点使其在治疗过程中仍面临耐药问题。因此，探索肝癌靶向治疗的原理及其耐药的分子机制对于提高患者预后，改善肝癌患者的长期生存具有十分重要的临床意义。

在多种信号通路和分子机制中，假激酶(Pseudokinases)因其在细胞信号传导中的独特作用受到越来越多的关注。假激酶虽然缺乏传统激酶的催化活性，但通过与其他蛋白质相互作用，调节重要的细胞过程，包括细胞增殖、凋亡和代谢[6]。近年来，Tribbles 假激酶(Tribbles Pseudokinases, TRIB)家族，包括 TRIB1、TRIB2 和 TRIB3，因其控制关键信号通路调节炎症、代谢和癌症的能力被广泛研究[7]。Tribbles 假激酶通过调控细胞周期、内质网应激反应以及细胞凋亡，在肝癌的发生和发展中扮演着关键角色[8]。Tribbles 假激酶不仅在肝癌细胞的生长和存活中发挥重要作用，还可能影响肝癌对治疗的抵抗性和免疫逃逸机制[9]。因此，深入了解 Tribbles 假激酶家族在肝癌中的具体作用机制，对于开发新的诊断和治疗策略具有重要意义。

本综述旨在系统总结 Tribbles 假激酶家族在肝癌中的研究进展，特别关注其在细胞增殖、凋亡、迁徙、侵袭过程中的调控作用，为肝癌的诊断、治疗和预后提供理论支持和临床策略，并为未来的研究提供新的思路。

2. Tribbles 假激酶的结构与功能特性

Tribbles 假激酶尽管缺乏传统激酶活性的关键氨基酸残基，无法进行典型的磷酸化反应，但它们在细胞信号传导中扮演着重要角色：作为信号调节剂和支架蛋白，参与细胞增殖、凋亡、代谢和分化等多种细胞过程。

Tribbles 假激酶家族最显著的结构特点是其伪激酶结构域(Pseudokinase Domain)，这一区域与典型的丝氨酸/苏氨酸激酶结构高度相似，但其催化位点中关键的氨基酸残基发生了变异或缺失，导致其无法进

行常规的磷酸化反应[10]。例如,传统的激酶拥有 ATP 结合位点和关键的催化残基(如 D166 位点),这些在 Tribbles 假激酶中通常不保守或已经变异,失去了催化活性[11]。尽管缺乏催化活性,伪激酶结构域依然能够通过与其他蛋白相互作用,充当“分子支架”调控信号传递过程[12]。例如,研究表明 Tribbles 假激酶通过与 MAPK 通路中的激酶或转录因子结合,影响细胞增殖和存活[13]。

Tribbles 假激酶在 C 末端拥有一个保守的 TRB 框架(Tribbles Box),这是与 E3 泛素连接酶互作的重要结构[7]。通过该结构, Tribbles 假激酶可以将特定的靶蛋白引导至 E3 泛素连接酶,促进这些蛋白质的泛素化降解过程,这一功能赋予了 Tribbles 假激酶在细胞内蛋白质稳态维护中的重要作用。

3 种 Tribbles 假激酶的 N 端在结构上存在差异,它们通过特异的 N 末端序列与不同的蛋白质相互作用,在细胞调控中发挥不同的功能。TRIB1 的 N 端序列相对较短,富含 β -折叠,这有助于其形成稳定的结构,与 COP1 紧密结合,从而实现对 C/EBP α 等转录因子的降解[14]。TRIB2 的 N 端序列稍长于 TRIB1,除了 β -折叠结构外,还有一些螺旋区域,这些螺旋结构赋予其与更广泛蛋白质相互作用的能力,特别是在调控 Akt 和 FOXO 通路时具有重要作用[15]。TRIB3 的 N 端不仅包含 β -折叠和螺旋结构,还具有更为灵活的无序区域。这些无序区域赋予 TRIB3 在应激反应中的动态调节能力,使其能够与多种应激相关蛋白(如 CHOP)进行有效结合,使 TRIB3 在应激反应和代谢平衡中扮演更重要的角色[16]。

如上所述, Tribbles 假激酶的 3 个家族成员尽管在结构和功能上有共同的特征与特性,但是仍然存在部分结构差异,TRIB1 与 TRIB2 的同源性较高(约 71%),但与 TRIB3 的同源性较低(约 53%)[17],因此,它们在特定功能上表现出差异,现有的研究方向也略有不同。TRIB1 和 TRIB2 的主要功能与调控髓系发育、细胞增殖和癌症相关。TRIB2 还与细胞凋亡调控、抗癌机制以及某些癌症中显示的促癌作用相关[18]。TRIB3 则在细胞的应激反应中发挥多方面的调控作用,尤其是在代谢应激、内质网应激和氧化应激等环境下,它对细胞的生存、凋亡以及自噬等过程有着重要影响[16] [19]。

3. Tribbles 假激酶在肝癌中的研究进展

3.1. TRIB1 在肝癌中的研究进展

TRIB1 通过多种机制促进肝癌细胞的增殖和迁移。Ye 等人[20]探讨了 TRIB1 在肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)中的潜在机制。研究发现, TRIB1 在 HCC 组织和细胞系中的过表达能够抑制肿瘤抑制因子 p53 的表达,从而下调其抑制因子 miR-23a 的表达,使自己保持在高水平的状态,促进 HCC 细胞的增殖和侵袭。同时, TRIB1 上调激活 β -catenin 及其效应物,并且促进上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) [21],增强了肝癌细胞的侵袭和转移能力。此外, TRIB1 还可以与细胞骨架相关蛋白(如 Vimentin)相互作用,促进细胞骨架重组,从而增强癌症细胞的迁移和侵袭能力[22]。

鉴于 TRIB1 在 HCC 中的关键作用,其可以作为潜在治疗靶点[23]。通过抑制 TRIB1 的表达或阻断其与其他信号分子的相互作用,有望开发出新的抗癌疗法,这对于提高 HCC 的治疗效果具有重要意义。然而目前关于 TRIB1 在肝癌中的作用机制的研究十分有限,其更多潜在机制和更广泛的生物学功能仍需进一步探索。例如,在急性髓性白血病(Acute Myelogenous Leukemia, AML)中, TRIB1 上调 BCL2 基因表达,增加了细胞对凋亡的耐受性[24],其在肝癌中可能也具有相似的作用。

3.2. TRIB2 在肝癌中的研究进展

TRIB2 在肝癌细胞的增殖与迁移中发挥关键作用。研究发现, TRIB2 能够与 COP1 和 Smurf1 等 E3 连接酶结合并相互作用,调控多个细胞信号通路中关键蛋白的降解和稳定性,从而促进细胞的增殖和生存[15] [25]。TRIB2 可以与 β TrCP 相互作用,稳定 Yes 相关蛋白(YAP),而 YAP 是 Hippo 信号通路的一个重要效应分子, YAP 的稳定和活化能够促进细胞增殖、抑制细胞凋亡并增强肿瘤的侵袭性[26]。Wnt/ β -

catenin 信号通路的异常激活与肝癌的增殖、侵袭、转移和治疗抵抗密切相关。研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活能够上调 TRIB2 的表达, 从而促进肝癌细胞的增殖和侵袭[27]。然而, TRIB2 又促使其相关的泛素 E3 连接酶(如 β TrCP、COP1 和 Smurf1)抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 说明 TRIB2-Wnt 存在负反馈调节, 其中 TRIB2 在肝脏肿瘤发生过程中既是致癌因子又是抑癌因子[26]。另外, 在肝细胞癌中, TRIB2 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 上调 BCL2 表达, 抑制细胞凋亡, 这一机制被认为是 HCC 细胞对化疗药物耐受的重要原因之一[28]。

另外, TRIB2 通过调节泛素-蛋白酶体系统的活性, 影响蛋白质的降解和细胞内环境的稳定, 从而在一定程度上增强了肝癌细胞的化疗抵抗性[15]。Guo 等人[29][30]的研究显示, TRIB2 与 PSMB5 和 PCBP2 的相互作用, 增强了蛋白酶体活性, 降低了泛素水平, 从而保护肝癌细胞免受氧化应激。同时, TRIB2 通过 β TrCP 介导的转铁蛋白受体(TFRC)泛素化, 减弱了铁死亡过程, 显著减少了氧化应激对肝癌细胞的损害, 从而保护肝癌细胞。

基于这些研究, 发现 TRIB2 在肝癌中是一把双刃剑。一方面, 它通过多种信号通路促进肝癌细胞的增殖、迁移和生存, 同时通过调节泛素-蛋白酶体系统的活性增强了肝癌细胞对化疗的耐受性。另一方面, TRIB2 在某些情况下也通过负反馈机制抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 显示出潜在的抑癌作用。未来的研究应继续挖掘 TRIB2 的复杂作用机制, 平衡其致癌和抑癌功能, 为肝癌治疗提供新的思路 and 手段。

3.3. TRIB3 在肝癌中的研究进展

TRIB3 的高表达显著促进 HCC 细胞的增殖和迁移能力。Wang 等人[31]研究表明, TRIB3 在 HCC 组织中的表达上调, 并且与肿瘤直径和预后不良正相关。持续表达 TRIB3 显著促进了 HCC 细胞的生长, 而下调 TRIB3 则抑制了肿瘤生长。同时, TRIB3 的上调能够抑制细胞凋亡。Li 等人[32]的研究显示, TRIB3 在 HCC 组织中的表达显著上调, 抑制 TRIB3 的表达会使 HCC 细胞的凋亡比例增加, 而高表达 TRIB3 则能够抑制细胞凋亡, 促进肿瘤生长, 这一机制可能涉及 TRIB3 与凋亡相关蛋白的相互作用, 通过抑制凋亡通路, 促进细胞存活。RBCK1 是一种重要的 E3 泛素连接酶, 在 HCC 中高表达, 并通过影响微血管浸润、细胞迁移和凋亡促进 HCC 的进展。Yu 等人[33]发现 TRIB3 是与 RBCK1 相互作用的关键蛋白之一, TRIB3 可能通过与 RBCK1 的相互作用来影响 HCC 细胞的增殖、凋亡和迁移。

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)通路是一类高度保守的信号转导途径, 涉及细胞增殖、分化、存活和凋亡等多种细胞过程, 与多种其他信号通路(如 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin)存在交互作用, 共同调控肿瘤的生长和进展。Wang 等人[34]的研究表明, TRIB3 可以激活 MAPK 信号通路和其关键信号分子 MEK 和 ERK, 从而加速 HCC 细胞的增殖和生长。该研究还发现 TRIB3 与 SMARCD3(一种 SWI/SNF 复合物的转录因子)相互作用, 在调节基因表达中发挥作用, 表明它们可能共同调节肿瘤的进展。另外, 该研究强调, 各种应激条件(包括氧化应激)可以导致 TRIB3 表达的上调, TRIB3 进而激活 MARK 信号通路促进细胞周期, 这使 TRIB3 成为应激反应调节开关中的关键角色, 这与 Zhou 等人[35]的研究结果一致, 抑制 TRIB3 可以下调 MAPK 通路的活性来增强索拉非尼的抑癌效果。

TRIB3 在细胞的内质网应激(ER Stress)中也扮演了重要的角色。内质网应激是细胞应对蛋白质错误折叠和积累的一种保护机制, 细胞通过激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)来恢复内质网的稳态。然而持续的 ER 应激会导致细胞凋亡和疾病进展[36]。TRIB3 可以与 ER 应激传感器相互作用, 调控下游的 UPR 信号通路, 这对于恢复 ER 稳态和保护细胞免受持续应激至关重要[37]。Örd 等人[38]的研究证明, 在肝癌细胞中, TRIB3 通过抑制 ATF4 的转录活性, 减少 UPR 诱导的细胞死亡, 从而增强肝癌细胞对 Bortezomib 的耐药性, 使得肝癌细胞在内质网应激条件下具有更高的生存能力。因此, 靶向 TRIB3 可能是克服肝癌耐药性的新策略。

TRIB3 还可能影响肝癌细胞对治疗的抵抗性和免疫逃逸机制。Shen 等人[39]的研究表明,高表达的 TRIB3 显著降低了 CD8⁺ T 细胞和滤泡辅助 T 细胞的浸润水平,并且 TRIB3 的表达与 M2 型巨噬细胞呈正相关,而与 B 细胞、CD4⁺ T 细胞和内皮细胞呈负相关。同时,TRIB3 的高表达与多个免疫检查点(如 CTLA4、LAG3 和 TIGIT)呈负相关,表明 TRIB3 可能通过抑制免疫细胞的浸润和免疫检查点的活性,促进肿瘤的免疫逃逸。此外,TRIB3 的高表达与几种药物(如 FMK、Veliparib、Methotrexate 等)的耐药性正相关,而与其他一些药物(如 AZD8931、Trametinib 等)的敏感性正相关,因此,TRIB3 可以作为胆管癌的潜在治疗靶点以及预测胆管癌的高精度标志物(AUC = 0.876)。

TRIB3 还可以通过调控脂质代谢,间接影响 HCC 细胞的增殖和生存。研究表明,TRIB3 通过调节脂质代谢和脂滴形成,促进 HCC 细胞的增殖和存活。具体而言,TRIB3 能够通过激活脂肪酸合成酶(FASN)和其他脂质代谢相关酶,增加细胞内的脂质储存,从而为肿瘤细胞提供必要的能量和物质支持[40]。此外,TRIB3 在脂质代谢中的作用还包括调控胆固醇代谢,进一步促进肿瘤细胞的生长和存活[41] [42]。

上述研究表明,TRIB3 在肝癌的发生发展中表现出多重作用,既能通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡和调控免疫逃逸推动肿瘤的进展,又能通过调节脂质代谢和应激反应增强肿瘤对治疗的抵抗性。这些发现提示 TRIB3 不仅可作为肝癌发展的关键驱动因子,也是肝癌治疗耐药性的重要调节者。因此,靶向 TRIB3 可能成为治疗肝癌的新策略,尤其是针对 TRIB3 高表达并且对传统肝癌治疗产生耐药性的患者。未来的研究应继续深入探索 TRIB3 在肝癌中的复杂作用,以期开发更加有效的治疗方法,并提高患者的生存率。

4. 结语

综上所述,Tribbles 假激酶家族,包括 TRIB1、TRIB2 和 TRIB3,在肝癌的发生和发展中发挥着至关重要的调控作用,它们通过与其他蛋白质相互作用,调控多种信号通路,影响细胞的增殖、凋亡、代谢、迁移、侵袭、免疫逃逸等过程,从而影响肝癌的生长和进展。鉴于这些关键调控作用,Tribbles 假激酶可以作为肝癌的潜在治疗靶点。同时,Tribbles 假激酶在肝癌组织中表现出显著的高表达,且与肿瘤的侵袭性和患者预后密切相关,因此,Tribbles 假激酶的高表达不仅可以作为肝癌的早期诊断标志物,还可以用于预测患者的预后。

未来的研究仍需进一步探索其具体机制及临床应用潜力:一是进一步研究 3 个家族成员在肿瘤微环境中的作用及其与其他信号通路的相互作用,揭示其在肝癌发生和发展中的具体调控机制;二是基于 Tribbles 假激酶的结构和功能,开发高效、特异性的抑制剂,并评估其在体内外模型中的抗肝癌效果;三是研究 Tribbles 假激酶抑制剂与现有治疗手段(如化疗、靶向治疗和免疫治疗)的协同作用,寻找最佳的联合治疗策略,以提高肝癌的治疗效果;四是寻找与 Tribbles 假激酶互作的关键蛋白和 RNA 分子,构建完整的调控网络,为肝癌的早期诊断和治疗提供新的靶点和策略。

致 谢

在此由衷地感谢我的恩师李杰教授及师兄修鹏教授对我思想修养、专业技能、科研业务以及日常生活中的帮助与支持,也在此对文章中所转载和引用的文献资料所有者表示由衷的感谢。

参考文献

- [1] (2024) Global Cancer Observatory: Cancer Today. <https://gco.iarc.who.int/today/en>
- [2] (2022) Number of New Cases and Deaths from Liver Cancer Predicted to Rise by More than 55% by 2040. <https://www.iarc.who.int/pressrelease/number-of-new-cases-and-deaths-from-liver-cancer-predicted-to-rise-by-more-than-55-by-2040/>
- [3] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022.

- Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [4] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
- [5] Llovet, J.M., Montal, R., Sia, D. and Finn, R.S. (2018) Molecular Therapies and Precision Medicine for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 599-616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>
- [6] Murphy, J.M., Farhan, H. and Evers, P.A. (2017) Bio-Zombie: The Rise of Pseudoenzymes in Biology. *Biochemical Society Transactions*, **45**, 537-544. <https://doi.org/10.1042/bst20160400>
- [7] Evers, P.A., Keeshan, K. and Kannan, N. (2017) Tribbles in the 21st Century: The Evolving Roles of Tribbles Pseudokinases in Biology and Disease. *Trends in Cell Biology*, **27**, 284-298. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.11.002>
- [8] Salazar, M., Lorente, M., García-Taboada, E., Hernández-Tiedra, S., Davila, D., Francis, S.E., *et al.* (2013) The Pseudokinase Tribbles Homologue-3 Plays a Crucial Role in Cannabinoid Anticancer Action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1831**, 1573-1578. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.03.014>
- [9] Velasco, G. and Link, W. (2023) Pseudokinases, Tribbles Proteins and Cancer. *Cancers*, **15**, Article No. 3547. <https://doi.org/10.3390/cancers15143547>
- [10] Hammarén, H.M., Virtanen, A.T. and Silvennoinen, O. (2016) Nucleotide-Binding Mechanisms in Pseudokinases. *Bio-science Reports*, **36**, e00282. <https://doi.org/10.1042/bsr20150226>
- [11] Evers, P.A. and Murphy, J.M. (2016) The Evolving World of Pseudoenzymes: Proteins, Prejudice and Zombies. *BMC Biology*, **14**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0322-x>
- [12] Nauman, C.E. (2020) Structure-Function Analysis of the Tribbles Pseudokinase. University of Missouri-Kansas City.
- [13] Dobens, L.L., Nauman, C., Fischer, Z. and Yao, X. (2021) Control of Cell Growth and Proliferation by the Tribbles Pseudokinase: Lessons from Drosophila. *Cancers*, **13**, Article No. 883. <https://doi.org/10.3390/cancers13040883>
- [14] Sunami, Y., Yoshino, S., Yamazaki, Y., Iwamoto, T. and Nakamura, T. (2024) Rapid Increase of C/EBP α P42 Induces Growth Arrest of Acute Myeloid Leukemia (AML) Cells by Cop1 Deletion in Trib1-Expressing AML. *Leukemia*, **38**, 2585-2597. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02430-4>
- [15] Fang, Y., Zekiy, A.O., Ghaedrahmati, F., Timoshin, A., Farzaneh, M., Anbiyaiee, A., *et al.* (2021) Tribbles Homolog 2 (Trib2), a Pseudo Serine/Threonine Kinase in Tumorigenesis and Stem Cell Fate Decisions. *Cell Communication and Signaling*, **19**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00725-y>
- [16] Ohoka, N., Yoshii, S., Hattori, T., Onozaki, K. and Hayashi, H. (2005) TRB3, a Novel ER Stress-Inducible Gene, Is Induced via ATF4-CHOP Pathway and Is Involved in Cell Death. *The EMBO Journal*, **24**, 1243-1255. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600596>
- [17] McMillan, H.D., Keeshan, K., Dunbier, A.K. and Mace, P.D. (2021) Structure vs. Function of Trib1—Myeloid Neoplasms and Beyond. *Cancers*, **13**, Article No. 3060. <https://doi.org/10.3390/cancers13123060>
- [18] Yokoyama, T. and Nakamura, T. (2011) Tribbles in Disease: Signaling Pathways Important for Cellular Function and Neoplastic Transformation. *Cancer Science*, **102**, 1115-1122. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01914.x>
- [19] Du, K., Herzig, S., Kulkarni, R.N. and Montminy, M. (2003) TRB3: A tribbles Homolog That Inhibits Akt/PKB Activation by Insulin in Liver. *Science*, **300**, 1574-1577. <https://doi.org/10.1126/science.1079817>
- [20] Ye, Y., Wang, G., Wang, G., Zhuang, J., He, S., Song, Y., *et al.* (2017) The Oncogenic Role of Tribbles 1 in Hepatocellular Carcinoma Is Mediated by a Feedback Loop Involving MicroRNA-23a and p53. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article No. 789. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00789>
- [21] Huang, D., Cao, L. and Zheng, S. (2017) CAPZA1 Modulates EMT by Regulating Actin Cytoskeleton Remodelling in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0474-0>
- [22] Huang, X., Xiang, L., Wang, B., Hu, J., Liu, C., Ren, A., *et al.* (2021) CMTM6 Promotes Migration, Invasion, and EMT by Interacting with and Stabilizing Vimentin in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02787-5>
- [23] Singh, K., Showalter, C.A., Manring, H.R., Haque, S.J. and Chakravarti, A. (2024) “Oh, Dear We Are in Tribble”: An Overview of the Oncogenic Functions of Tribbles 1. *Cancers*, **16**, Article No. 1889. <https://doi.org/10.3390/cancers16101889>
- [24] Keeshan, K. (2021) Superenhancing AML with Trib1. *Blood*, **137**, 8-9. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008315>
- [25] Liu, Z., Wu, K., Gu, S., Wang, W., Xie, S., Lu, T., *et al.* (2021) A Methyltransferase-Like 14/mir-99a-5p/Tribble 2 Positive Feedback Circuit Promotes Cancer Stem Cell Persistence and Radioresistance via Histone Deacetylase 2-Mediated Epigenetic Modulation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e545. <https://doi.org/10.1002/ctm2.545>
- [26] Mayoral-Varo, V., Jiménez, L. and Link, W. (2021) The Critical Role of TRIB2 in Cancer and Therapy Resistance. *Cancers*,

- 13, Article No. 2701. <https://doi.org/10.3390/cancers13112701>
- [27] Leung, R.W.H. and Lee, T.K.W. (2022) Wnt/ β -Catenin Signaling as a Driver of Stemness and Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **14**, Article No. 5468. <https://doi.org/10.3390/cancers14215468>
- [28] Lohitesh, K., Chowdhury, R. and Mukherjee, S. (2018) Resistance a Major Hindrance to Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma: An Insight. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0538-7>
- [29] Guo, S., Chen, Y., Xue, X., Yang, Y., Wang, Y., Qiu, S., *et al.* (2021) TRIB2 Desensitizes Ferroptosis via β TrCP-Mediated TFRC Ubiquitination in Liver Cancer Cells. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00574-1>
- [30] Guo, S., Chen, Y., Yang, Y., Zhang, X., Ma, L., Xue, X., *et al.* (2021) TRIB2 Modulates Proteasome Function to Reduce Ubiquitin Stability and Protect Liver Cancer Cells against Oxidative Stress. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03299-8>
- [31] Wang, X., Li, F., Zhang, Y., Jiang, M. and Ren, W. (2020) TRIB3 Promotes Hepatocellular Carcinoma Growth and Predicts Poor Prognosis. *Cancer Biomarkers*, **29**, 307-315. <https://doi.org/10.3233/cbm-201577>
- [32] Li, J., Tan, Q.F., Huang, Q., *et al.* (2021) Effectiveness of TRB3 on Human Hepatocellular Carcinoma Cells Proliferation, Apoptosis and Migration. *Chinese Journal of Hepatology*, **29**, 439-445.
- [33] Yu, J., Liu, T., Liu, M., Jin, H. and Wei, Z. (2024) RBCK1 Overexpression Is Associated with Immune Cell Infiltration and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Aging*, **16**, 538-549. <https://doi.org/10.18632/aging.205393>
- [34] Wang, R., He, F., Meng, Q., Lin, W., Dong, J., Yang, H., *et al.* (2021) Tribbles Pseudokinase 3 (TRIB3) Contributes to the Progression of Hepatocellular Carcinoma by Activating the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1253-1253. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2820>
- [35] Zhou, S., Xu, H. and Wei, T. (2023) Inhibition of Stress Proteins TRIB3 and STC2 Potentiates Sorafenib Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma. *Heliyon*, **9**, e17295. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17295>
- [36] Pavlović, N. and Heindryckx, F. (2021) Exploring the Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocellular Carcinoma through Mining of the Human Protein Atlas. *Biology*, **10**, Article No. 640. <https://doi.org/10.3390/biology10070640>
- [37] Batel, A., Polović, M., Glumac, M., Šuman, O., Jadrijević, S., Lozić, B., *et al.* (2023) SPRTN Is Involved in Hepatocellular Carcinoma Development through the ER Stress Response. *Cancer Gene Therapy*, **31**, 376-386. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00708-w>
- [38] Örd, T., Örd, D., Kaikkonen, M.U. and Örd, T. (2021) Pharmacological or Trib3-Mediated Suppression of ATF4 Transcriptional Activity Promotes Hepatoma Cell Resistance to Proteasome Inhibitor Bortezomib. *Cancers*, **13**, Article No. 2341. <https://doi.org/10.3390/cancers13102341>
- [39] Chen, S., Jiao, Y., Lai, Y., *et al.* (2024) TRIB3 As an Emerging Biomarker and Potential Target for Cholangiocarcinoma: Evidence from Experiments and Bioinformatics.
- [40] Sangineto, M., Villani, R., Cavallone, F., Romano, A., Loizzi, D. and Serviddio, G. (2020) Lipid Metabolism in Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article No. 1419. <https://doi.org/10.3390/cancers12061419>
- [41] Mayengbam, S.S., Singh, A., Yaduvanshi, H., Bhati, F.K., Deshmukh, B., Athavale, D., *et al.* (2023) Cholesterol Reprograms Glucose and Lipid Metabolism to Promote Proliferation in Colon Cancer Cells. *Cancer & Metabolism*, **11**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s40170-023-00315-1>
- [42] Li, C., Wang, F., Cui, L., Li, S., Zhao, J. and Liao, L. (2023) Association between Abnormal Lipid Metabolism and Tumor. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1134154. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134154>