

TRIM蛋白在特发性肺纤维化中的研究进展

朱俞星, 赵姝文, 王伟*

山东大学第二医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月11日

摘要

特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性且最终致命的纤维化肺病, 可以导致进行性的肺功能下降, 其发展被认为与遗传、环境、免疫、炎症、自噬、衰老等因素有关。TRIM蛋白是一个高度保守的E3泛素连接酶家族, 参与多个过程: 包括细胞内信号传导、发育、细胞凋亡、蛋白质质量控制、先天免疫、自噬和致癌作用, 近年来, 有关TRIM蛋白在疾病中的研究越来越多, 研究表明它们可以参与细胞内信号传导、发育、细胞凋亡、蛋白质质量控制、先天免疫、自噬和致癌等多个过程, 它们的失调会导致癌症、免疫疾病或发育障碍等疾病, 参考肺纤维化所涉及的发生发展机制, TRIM蛋白在各器官纤维化中的研究也逐渐展开, 本文将主要论述TRIM蛋白在肺纤维化中的研究进展。

关键词

特发性肺纤维化, 上皮-间充质转化, 泛素蛋白酶体系, TRIM蛋白, 发病机制, 研究进展

Research Progress of TRIM Protein in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yuxing Zhu, Shuwen Zhao, Wei Wang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 11th, 2025

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and ultimately fatal fibrotic lung disease that can lead to progressive decline in lung function, and its development is thought to be related to genetic, environmental, immune, inflammatory, autophagy, aging and other factors. TRIM proteins are a highly conserved family of E3 ubiquitin ligases involved in several processes: It includes

*通讯作者。

文章引用: 朱俞星, 赵姝文, 王伟. TRIM 蛋白在特发性肺纤维化中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 77-83.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41013

intracellular signaling, development, apoptosis, protein quality control, innate immunity, autophagy and carcinogenesis. In recent years, more and more studies on TRIM proteins in diseases have shown that they can participate in many processes such as intracellular signaling, development, apoptosis, protein quality control, innate immunity, autophagy and carcinogenesis. Their disorders can lead to cancer, immune diseases or developmental disorders and other diseases, referring to the occurrence and development mechanism involved in pulmonary fibrosis, the study of TRIM protein in various organ fibrosis is also gradually launched, this paper will mainly discuss the research progress of TRIM protein in pulmonary fibrosis.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Pithelial-Mesenchymal Transformation, Ubiquitin-Proteasome System, Tripartite Motif-Containing Proteins, Pathogenesis, 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. 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性且最终致命的纤维化肺病,主要发病人群为中老年人。其组织病理学特征包括细胞外基质的过度沉积和肺组织修复异常,进而导致组织瘢痕形成、正常肺泡结构扭曲和肺功能不可逆的丧失,临床表现为进行性呼吸困难和肺顺应性显著降低[1]。大多数情况下,确诊 IPF 的患者 2~5 年的时间里会因呼吸衰竭而死亡[2], IPF 的确切病因尚不清楚,其发病机制也十分复杂,它的发展被认为与遗传、环境、免疫、炎症、自噬、衰老等因素有关,目前没有根治的药物和方法,现用于控制病情进展的药物分别为吡非尼酮和尼达尼布,这两种药物已被证明可以减少肺功能下降和减缓疾病进展,但它们也会产生一些副作用以及耐受性问题,治疗效果有限,不能阻止或逆转疾病进展或降低死亡率,因此进一步探究肺纤维化机制及其所涉及的通路、靶点,寻找新的治疗策略刻不容缓。

目前有关 IPF 机制的研究,主要围绕炎症反应、上皮-间质转化(EMT)过程、内质网应激等多个过程,其主要涉及的信号转导通路包括转化生长因子- β (TGF- β)、核因子 κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL-17)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/AKT 等信号通路。

1.1. 免疫炎症与 IPF

IPF 的组织病理学标志是细胞外基质的过度沉积和肺组织修复异常,正常的伤口愈合涉及结缔组织如胶原蛋白通过成纤维细胞在损伤部位的沉积,这通常是一种自限性局部反应,然而在纤维化过程中,这种伤口愈合反应是广泛的、持续的,它可以导致慢性炎症,并最终导致纤维化[3]。免疫与炎症在肺纤维化中的作用可以由多种免疫细胞和因子介导。

有研究观察到 IPF 患者肺中存在轻度的炎症浸润[4],并发现了一些促炎因子(如 TNF- α 、IL-8)水平的增高[5][6]。除炎症因子外,先天性免疫细胞也在肺纤维化中发挥着重要作用,中性粒细胞作为炎症急性期的关键参与者,在肺损伤后聚集的积累可能导致肺组织的重塑和纤维化,其过程可能通过中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)介导,NE 同时具有促纤维化和抗纤维化特性,它可以分解胶原蛋白 IV 和弹性蛋白,从而缓解纤维化,相反,它又可以通过促进成纤维细胞增殖、肌成纤维细胞分化以及 TGF- β 活化促进纤维化过程[7]。有研究者在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中,使用 NE 抑制剂后,可以缓解小鼠肺纤维

化水平, 结果提示 NE 促纤维化的作用可能大于其缓解纤维化的作用[8]。巨噬细胞作为一种高度可塑性细胞, 在组织修复和免疫中起着核心作用, 其中 M1 型巨噬细胞可产生促炎因子(如 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 和 IL-6)从而促进组织炎症, 相反, M2 型巨噬细胞可以产生抑炎因子, 具有抗炎和促进纤维化的特性, 其广泛存在于纤维化肺组织中, M2 巨噬细胞可分泌 $\text{TGF-}\beta$ 、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子- α ($\text{PDGF}\alpha$)、胰岛素样生长因子 1 (IGF1)和血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子, 其中 $\text{TGF-}\beta$ 作为肺纤维化的经典途径中的重要因子在肺纤维化中发挥重要作用, VEGF 血清浓度也被证明与 IPF 患者疾病严重程度有关[9]。纤维细胞是成纤维细胞的前体, 可以产生几种基质蛋白(胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、波形蛋白和纤连蛋白)及细胞因子和生长因子(如 IL-8、IL-6、 $\text{TGF-}\beta$ 和 PDGF、GM-CSF、VEGF), 并且诱导成纤维细胞分化、新血管生成和炎症细胞的募集, 有助于成纤维细胞活化、ECM 产生并表现出多种旁分泌功能, 进而导致组织重塑和持续的纤维化。单核细胞作为巨噬细胞及纤维细胞的前体, 在纤维化条件下高度激活, 并释放促纤维化的炎症细胞因子, 在纤维化过程中起关键细胞的作用。除上述先天免疫细胞外, 适应性免疫细胞在肺纤维化中同样发挥着举足轻重的作用, 其中涉及 Th17 细胞、Treg 细胞、Th1/Th2 细胞、Th9 细胞、B 细胞等, 各适应性细胞之间的平衡在肺纤维化的发生发展中至关重要, 它们涉及自身免疫、慢性炎症的发生、炎症的抑制及组织修复等多个过程[10]。

1.2. 上皮 - 间充质转化与 IPF

上皮 - 间充质转化(EMT)是一种病理生理过程, 其中上皮细胞失去一些上皮特征并获得间充质特征[11], 它是肺间质纤维化的一个经典过程。在 EMT 期间, 细胞会失去上皮标志物, 包括 E-钙粘蛋白和细胞角蛋白, 改变表面活性剂的产生, 获得间充质标志物, 如 N-钙粘蛋白、波形蛋白、平滑肌肌动蛋白和纤连蛋白, 并增加细胞外基质或金属蛋白酶的分泌。 $\text{TGF-}\beta$ -Smad 信号通路作为 EMT 过程的经典信号通路, 在肺纤维化中发挥着重要作用, 其中 $\text{TGF-}\beta$ 作为该通路的关键因子在 IPF 的发生中呈内源性上调, 被认为是纤维化反应的中枢介质之一[12]。

1.3. 内质网应激与 IPF

近年来, 许多研究发现, 内质网应激(ERS)与肺纤维化发生发展密切相关。内质网作为分布于哺乳动物成熟红细胞外的各种真核细胞中的细胞器, 与蛋白的形成具有密切关系, 当内质网功能异常时, 容易导致内质网中堆积过多的错误折叠蛋白和未折叠蛋白, 进而使其稳态遭到破坏, 这种内质网稳态失衡的现象称为内质网应激(ERS), 许多研究发现 ERS 与肺纤维化密切相关, 是肺纤维化发病的重要机制之一, 它可以导致肺上皮细胞发生 EMT 并加快肺纤维化发展过程, 当 ERS 受到抑制时则可减缓 PF 的进展[13]。

1.4. 泛素蛋白酶体系与 IPF

泛素 - 蛋白酶体途径也可以调节 EMT 参与肺纤维化, 泛素介导的蛋白质降解在控制细胞蛋白的数量方面起着至关重要的作用, 并参与各种细胞过程, 如发育、细胞增殖、分化、信号转导和细胞凋亡, 其中多种 E3 泛素连接酶可以通过对 $\text{TGF-}\beta$ 的作用, 调节 EMT 及肺纤维化[12]。

TRIM 蛋白家族作为最大 E3 泛素连接酶家族之一, 在肺纤维化的过程中可以通过调节 EMT、免疫炎症、相关信号转导通路及内质网应激影响肺纤维化进程。

2. TRIM 蛋白家族在肺纤维化中的研究进展

2.1. TRIM 蛋白的结构与功能

TRIM 蛋白是一个高度保守的 E3 泛素连接酶家族, 它们是由同源基因编码, 并具有以 TRIM 基序为

特征的共同结构域结构,该基序包括一个 RING 结构域、一个或两个 B-box 结构域和一个卷曲螺旋区域。由于 C 末端结构域可能介导底物识别和调节蛋白质相互作用,TRIM 蛋白根据 C 末端结构的不同分为 11 个亚家族。RING 结构域,则赋予它们 E3 连接酶催化活性,大多数 TRIM 蛋白都具有该结构[14],因此大多数 TRIM 蛋白都具有 E3 泛素连接酶活性,参与多个过程:包括细胞内信号传导、发育、细胞凋亡、蛋白质质量控制、先天免疫、自噬和致癌作用,它们的失调会导致癌症、免疫疾病或发育障碍的疾病。

2.2. TRIM 蛋白在肺纤维化中的研究进展

目前有关 TRIM 蛋白家族在肺纤维化中的研究较少,关于 TRIM 与纤维化的研究多集中于相关途径或细胞因子的研究。本节搜集了一些现有的 TRIM 蛋白有关肺纤维化疾病中作用的研究,并基于肺纤维化机制对可能参与肺纤维化的 TRIM 蛋白进行分析。

有研究者基于 GEO 数据库分析了在肺纤维化中表达前 6 名的 TRIM 蛋白,分别是 TRIM2、TRIM6、TRIM8、TRIM22、TRIM36 和 TRIM47,随后基于此进行了临床实验筛选,通过采集 15 份 IPF 患者的外周血样本和健康人群相同数量的外周血样本,使用 qRT-PCR 分析从各血样中分离出的单核细胞的 TRIM2、TRIM6、TRIM8、TRIM22、TRIM36 和 TRIM47 的表达水平,发现 IPF 组中 TRIM6、TRIM8 和 TRIM47 的 mRNA 表达显著增加。随后该研究进一步研究了 TRIM47 在肺纤维化中的作用,发现 TRIM47 可以通过促进 Smad2/3 磷酸化来加重肺纤维化,TRIM47 的干扰可以抑制波形蛋白、 α -SMA 和 CTGF 的蛋白表达,表明降低 TRIM47 的表达可以抑制肺纤维化[15]。另外一项基于对支气管肺泡灌洗细胞和来自基因表达综合(GEO)数据库的临床研究通过分析发现,TRIM7 和 TRIM47 可被视为 IPF 患者生存的危险基因,而 TRIM45 可能是保护基因,因此研究者们得出结论:TRIM 家族基因对 IPF 的预后具有重要意义,可以帮助预测 IPF 患者的生存[16]。

既往有研究证明 TRIM33 可以负调控 TGF- β /SMAD 信号传导,而 TGF- β /SMAD 信号传导通路在肺纤维化中发挥重要的作用。一研究小组基于此进一步探索了 TRIM33 在肺纤维化中的作用,研究发现 TRIM33 在 IPF 患者和啮齿动物纤维化肺的肺泡巨噬细胞和成纤维细胞中过表达。并发现 TRIM33 的抑制可以增加 TGF- β 1 的分泌和表达,敲除 TRIM33 使小鼠对 BLM 诱导的纤维化敏感。在动物实验中发现,TRIM33 的抑制加重了 BLM 诱导的纤维化。该实验研究结果表明 TRIM33 作为肺纤维化的负调节因子的关键作用[17]。

TRIM2 可调节肺鳞状细胞癌细胞系中波形蛋白的泛素化[18],并且它也已被证明可通过上皮-间充质转化(EMT)促进结直肠癌细胞的生长、侵袭和转移,基于上述研究结论,研究人员发现在 BLM 诱导的纤维化小鼠的肺组织和 TGF- β 1 刺激的 A549 细胞中,TRIM2 表达增加[19],此研究提示了 TRIM2 与肺纤维化之间存在相关性。

有研究证明 TRIM6 为纤维化易感基因,其在肺纤维化中高表达,并且它可以改变小鼠对博来霉素诱导的肺纤维化的易感性[20]。同时一项关于肾纤维化的研究表明 TRIM6 可以缓解内质网应激,从而达到改善肾纤维化的作用[21],如我们前文所述内质网应激在肺纤维化中同样发挥重要作用,因此可以推测 TRIM6 也可以通过缓解内质网应激改善肺纤维化。

肺纤维化作为一个多细胞过程,涉及肺泡上皮细胞的受损再生和基质的持续激活,主要包括成纤维细胞和免疫细胞,细胞凋亡或非凋亡形式的细胞死亡可能导致肺泡上皮细胞的再生衰竭,有研究发现,TRIM72 在各种损伤后和人类 IPF 肺部中上调,体外研究表明,TRIM72 修复永生化和原代 II 型肺泡上皮的膜损伤,从而抑制应激诱导的 P53 激活并减少细胞凋亡。体内研究表明,TRIM72 可保护肺泡上皮层的完整性并减少肺纤维化。结果证明了 TRIM72 可以通过促进 AEC 的损伤后修复来保护受损的肺部并改善纤维化[22]。

肺泡上皮细胞(AEC)损伤参与特发性肺纤维化期间的纤维化发展过程。AEC 的过度凋亡与 IPF 的发病机制有广泛关系,坏死性凋亡由受体相互作用蛋白激酶(RIPK)-1 和-3 组成的多蛋白复合物在启动坏死性凋亡中起关键调节作用,有研究发现 RIPK3 在 IPF 肺中的表达水平升高,并且作为 IPF 致病序列的一部分参与肺纤维化发展的机制[23]。在一项有关炎症性肠病的研究中,研究者们发现:TSC1/mTOR 可以通过 TRIM11 介导的泛素化和自噬依赖性降解抑制肠道上皮中 RIPK3 的表达和激活。这项研究表明 TRIM11 能够靶向 RIPK3 进行泛素化降解,因此,它在肺纤维化中起着至关重要的作用[24]。

内质网应激(ERS)作为肺纤维化发病机制之一,在肺纤维化过程中起着重要作用。在 ERS 过程中,各种信号通路在细胞中被激活以响应蛋白质错误折叠、未折叠蛋白质聚集和内质网(ER)内钙离子失衡等条件。ERS 可以独立诱导内源性细胞凋亡,最终影响细胞如何通过适应、损伤或凋亡来应对应激,它还可以促进内质网自噬。内质网自噬是调节内质网片段并将其递送至溶酶体进行降解的过程;它用于降解过量的内质网膜,从而维持内质网质量和容量的稳定状态。TRIM13 是一种位于内质网上的新型跨膜 E3 泛素连接酶,参与多种 ER 和蛋白质降解过程,是 ER 维持体内平衡的重要成员[25]。一项慢性阻塞性肺病的研究中,研究者在临床 COPD 患者和大鼠肺气肿模型中测定 TRIM13 表达水平,并使用 A549 细胞开发了香烟烟雾诱导的内质网应激(ERS)和内质网自噬(ER-phagy)模型,并在这些细胞中评估了 TRIM13 基因过表达/敲低对 ERS、ER 自噬和细胞凋亡的影响。该研究发现 TRIM13 在 COPD 患者和肺气肿大鼠肺组织中表达显著降低,TRIM13 基因的过表达降低了 COPD 模型中 ERS 相关分子的表达水平,同时降低了 ER 自噬水平,而 TRIM13 敲低导致了相反的结果。研究者因此得出结论:TRIM13 过表达可以通过减轻 ERS 和 ER 自噬抑制肺泡上皮细胞凋亡[26]。

TGF- β 相关信号通路的关键作用在多种纤维化疾病中已被广泛阐述,它可以增加促纤维化基因的表达和 ECM 的分泌,对几乎所有类型的纤维化都很重要,前文中我们也提到了 TGF- β 及其信号通路在 IPF 中的重要作用。一些 TRIM 蛋白在 TGF- β 通路中起重要作用:TRIM19 通过增加转录因子 Smad2/3 的磷酸化,是 TGF- β 信号转导的重要激活因子,TRIM25、TRIM28、TRIM52 和 TRIM62 均显著调节 TGF- β 下游 Smad2/3 的磷酸化水平,并促进成纤维细胞活化或上皮-间充质转化[16] [27]-[29]。在非经典的 TGF- β 途径中,TRIM8 可以靶向泛素化激活 TGF- β 活化激酶 1 (TAK1)进而调控 TGF- β 非经典途径[30],也有人提出 TRIM21 可能通过靶向内源性蛋白质降解来调节 TGF- β 通路[31],上述多项研究证实,TRIM 在 TGF- β 信号通路的关键因子中起调节作用,因此,理论上可以通过靶向 TRIM 蛋白来调节 TGF- β 信号通路并最终干预纤维化进展。

除 TGF- β 外 NF- κ B 也被认为是免疫反应和纤维化的关键调节因子,目前研究的研究发现,TRIM7、TRIM8、TRIM29、TRIM41、TRIM9、TRIM14、TRIM44、TRIM22、TRIM71 等均参与 NF- κ B 信号转导通路的经典途径或非经典途径[14],除上述所提到的途径,TRIM 蛋白还参与许多有关肺纤维化其他途径及过程,TRIM 蛋白在肺纤维化调节的几个过程中起着至关重要的作用,包括炎症的介导、效应细胞的激活以及 ECM 的合成和分泌。

目前,肺纤维化仍然是一个主要的医疗负担,因此,发现与肺纤维化疾病高度相关的关键治疗靶点以及针对这些靶点的有效抗纤维化治疗仍是研究的重点。TRIM 是决定泛素化系统靶向特异性的最大 E3 家族之一,对体内许多关键分子具有特异性调节作用。在纤维化过程中,许多关键分子,如 TGF- β 下游的 TAK1 和 MAPK 或 NF- κ B 通路,要么依靠泛素化激活发挥作用,要么通过泛素化降解停止发挥作用。一些 TRIM 蛋白已被证明在这些因子的泛素化中具有相应的调节作用。TRIM 蛋白对于肺纤维化的几个重要相关作用机制,如内质网应激、自噬以及肺泡上皮细胞的再生衰竭以及上皮-间充质转化过程均发挥作用。综述讨论了这些肺纤维化,以及 TRIM 蛋白与肺纤维化的关联以及调节肺纤维化的主要过程和信号通路。从机制上讲,TRIM 蛋白可以作为治疗肺纤维化的重要潜在靶标。

参考文献

- [1] Mei, Q., Liu, Z., Zuo, H., Yang, Z. and Qu, J. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 797292. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>
- [2] Noble, P.W., Barkauskas, C.E. and Jiang, D. (2012) Pulmonary Fibrosis: Patterns and Perpetrators. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 2756-2762. <https://doi.org/10.1172/jci60323>
- [3] Shenderov, K., Collins, S.L., Powell, J.D. and Horton, M.R. (2021) Immune Dysregulation as a Driver of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e143226. <https://doi.org/10.1172/jci143226>
- [4] Parra, E.R., Kairalla, R.A., Ribeiro de Carvalho, C.R., Eher, E. and Capelozzi, V.L. (2006) Inflammatory Cell Phenotyping of the Pulmonary Interstitium in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respiration*, **74**, 159-169. <https://doi.org/10.1159/000097133>
- [5] Kapanci, Y., Desmouliere, A., Pache, J.C., Redard, M. and Gabbiani, G. (1995) Cytoskeletal Protein Modulation in Pulmonary Alveolar Myofibroblasts during Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Possible Role of Transforming Growth Factor β and Tumor Necrosis Factor α . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **152**, 2163-2169. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520791>
- [6] Carré, P.C., Mortenson, R.L., King, T.E., Noble, P.W., Sable, C.L. and Riches, D.W. (1991) Increased Expression of the Interleukin-8 Gene by Alveolar Macrophages in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. a Potential Mechanism for the Recruitment and Activation of Neutrophils in Lung Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **88**, 1802-1810. <https://doi.org/10.1172/jci115501>
- [7] Gregory, A.D., Kliment, C.R., Metz, H.E., Kim, K., Kargl, J., Agostini, B.A., et al. (2015) Neutrophil Elastase Promotes Myofibroblast Differentiation in Lung Fibrosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **98**, 143-152. <https://doi.org/10.1189/jlb.3hi1014-493r>
- [8] Takemasa, A., Ishii, Y. and Fukuda, T. (2012) A Neutrophil Elastase Inhibitor Prevents Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *European Respiratory Journal*, **40**, 1475-1482. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127011>
- [9] Ando, M., Miyazaki, E., Ito, T., Hiroshige, S., Nureki, S., Ueno, T., et al. (2010) Significance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor Level in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*, **188**, 247-252. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9223-x>
- [10] Heukels, P., Moor, C.C., von der Thüsen, J.H., Wijsenbeek, M.S. and Kool, M. (2019) Inflammation and Immunity in IPF Pathogenesis and Treatment. *Respiratory Medicine*, **147**, 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.015>
- [11] Wolters, P.J., Collard, H.R. and Jones, K.D. (2014) Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **9**, 157-179. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104706>
- [12] Inui, N., Sakai, S. and Kitagawa, M. (2021) Molecular Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis, with Focus on Pathways Related to TGF- β and the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6107. <https://doi.org/10.3390/ijms22116107>
- [13] Zhu, Y., Yang, M., Li, X., Xu, W., Gao, W., Chen, Y., et al. (2021) NOGO-B Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Fibrosis via PERK Branch of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 563-563. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6143>
- [14] Qian, H. and Chen, L. (2021) TRIM Proteins in Fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **144**, Article ID: 112340. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112340>
- [15] Li, L., Zhang, S., Wei, L., Wang, Z., Ma, W., Liu, F., et al. (2020) Anti-Fibrotic Effect of Melittin on TRIM47 Expression in Human Embryonic Lung Fibroblast through Regulating TRIM47 Pathway. *Life Sciences*, **256**, Article ID: 117893. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117893>
- [16] Zhou, M., Ouyang, J., Zhang, G. and Zhu, X. (2022) Prognostic Value of Tripartite Motif (TRIM) Family Gene Signature from Bronchoalveolar Lavage Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 467. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02269-4>
- [17] Boutanquoi, P., Burgy, O., Beltramo, G., Bellaye, P., Dondaine, L., Marcion, G., et al. (2020) TRIM33 Prevents Pulmonary Fibrosis by Impairing TGF- β 1 Signalling. *European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 1901346. <https://doi.org/10.1183/13993003.01346-2019>
- [18] Lu, M., Chen, W., Zhuang, W. and Zhan, X. (2020) Label-Free Quantitative Identification of Abnormally Ubiquitinated Proteins as Useful Biomarkers for Human Lung Squamous Cell Carcinomas. *EPMA Journal*, **11**, 73-94. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00197-8>
- [19] Yi, H., Luo, D., Xiao, Y. and Jiang, D. (2021) Knockdown of Long Non-coding RNA DLEU2 Suppresses Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Regulating the microRNA-369-3p/TRIM2 Axis. *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 80. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4913>

- [20] Stefanov, A.N., Fox, J. and Haston, C.K. (2013) Positional Cloning Reveals Strain-Dependent Expression of Trim16 to Alter Susceptibility to Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *PLOS Genetics*, **9**, e1003203. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003203>
- [21] Liu, W., Yi, Y., Zhang, C., Zhou, B., Liao, L., Liu, W., *et al.* (2021) The Expression of TRIM6 Activates the mTORC1 Pathway by Regulating the Ubiquitination of TSC1-TSC2 to Promote Renal Fibrosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 616747. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.616747>
- [22] Cong, X., Nagre, N., Herrera, J., Pearson, A.C., Pepper, I., Morehouse, R., *et al.* (2020) TRIM72 Promotes Alveolar Epithelial Cell Membrane Repair and Ameliorates Lung Fibrosis. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01384-2>
- [23] Lee, J., Yoshida, M., Kim, M., Lee, J., Baek, A., Jang, A.S., *et al.* (2018) Involvement of Alveolar Epithelial Cell Necroptosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **59**, 215-224. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0034oc>
- [24] Xie, Y., Zhao, Y., Shi, L., Li, W., Chen, K., Li, M., *et al.* (2020) Gut Epithelial TSC1/mTOR Controls RIPK3-Dependent Necroptosis in Intestinal Inflammation and Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2111-2128. <https://doi.org/10.1172/jci133264>
- [25] Di Rienzo, M., Romagnoli, A., Antonioli, M., Piacentini, M. and Fimia, G.M. (2020) TRIM Proteins in Autophagy: Selective Sensors in Cell Damage and Innate Immune Responses. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 887-902. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0495-2>
- [26] Xiang, Y., Li, C., Wang, Z., Feng, J., Zhang, J., Yang, Y., *et al.* (2024) TRIM13 Reduces Damage to Alveolar Epithelial Cells in COPD by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Er-Phagy. *Lung*, **202**, 821-830. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00753-8>
- [27] El-Asmi, F. and Chelbi-Alix, M.K. (2020) Les Isoformes de PML et la réponse au TGF- β . *Médecine/Sciences*, **36**, 50-56. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019269>
- [28] Bacon, C.W., Challa, A., Hyder, U., Shukla, A., Borkar, A.N., Bayo, J., *et al.* (2020) KAP1 Is a Chromatin Reader That Couples Steps of RNA Polymerase II Transcription to Sustain Oncogenic Programs. *Molecular Cell*, **78**, 1133-1151.e14. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.024>
- [29] Chen, N., Balasenthil, S., Reuther, J. and Killary, A.M. (2014) DEAR1, a Novel Tumor Suppressor That Regulates Cell Polarity and Epithelial Plasticity. *Cancer Research*, **74**, 5683-5689. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-1171>
- [30] Chen, L., Huang, J., Ji, Y., Mei, F., Wang, P., Deng, K., *et al.* (2017) Tripartite Motif 8 Contributes to Pathological Cardiac Hypertrophy through Enhancing Transforming Growth Factor β -Activated Kinase 1-Dependent Signaling Pathways. *Hypertension*, **69**, 249-258. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07741>
- [31] Gallardo-Vara, E., Ruiz-Llorente, L., Casado-Vela, J., Ruiz-Rodríguez, M.J., López-Andrés, N., Pattnaik, A.K., *et al.* (2019) Endoglin Protein Interactome Profiling Identifies TRIM21 and Galectin-3 as New Binding Partners. *Cells*, **8**, Article 1082. <https://doi.org/10.3390/cells8091082>