

肝细胞癌相关内质网应激的研究进展

徐佳怡, 吴 亮

中国药科大学药物科学研究院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年3月10日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月14日

摘 要

内质网应激在癌症中具有多种调节作用。当mRNA翻译速率与蛋白折叠效率之间平衡被破坏, 错误折叠或未折叠的蛋白质在内质网腔中的积累时, 引起内质网应激, 并触发未折叠蛋白质反应, 以恢复蛋白质合成或者诱导细胞死亡。肝细胞癌是全球最常见和最致命的癌症之一, 预后极差。内质网应激为肝细胞癌的关键因素, 与肝细胞癌的发生和发展、耐药性和死亡调节密切相关, 靶向内质网应激已成为潜在的抗肿瘤策略。本文结合近5年的相关文献, 针对内质网应激对肝癌的影响进行概述。

关键词

肝细胞癌, 内质网应激, 未折叠蛋白反应, 抗癌治疗, 耐药

Research Progress of Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocellular Carcinoma

Jiayi Xu, Liang Wu

Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 10th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

ER stress was confirmed to be multiple regulators of cancer. When there are imbalances between the rate of mRNA translation and the efficiency of protein folding and unfolded or incompletely folded proteins accumulating in the ER, the cell experiences ER stress. This process triggers the unfolded protein response in order to restore protein synthesis or induce cell death. Hepatocellular carcinoma is one of the most common and deadly cancers worldwide with an extremely poor prognosis. ER stress has gradually been shown to be a major mechanism of hepatocellular carci-

noma and was associated with tumorigenesis, development, drug resistance and cell death, targeting ER stress has emerged as a potential anti-tumor strategy. We searched for relevant publications in the last five years and present an overview of the current knowledge that links ER stress and HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response, Anti-Cancer Therapy, Drug Resistance

Copyright © 2023 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. 肝细胞癌及其治疗

原发性肝癌为世界发病率第六的癌症[1], 其中肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)占原发性肝癌的 75%~85% [2], 位居全球癌症死亡人数第三, 其相对 5 年生存率仅约为 18% [3], 是仅次于胰腺癌的第二大致命性肿瘤[1]。肝细胞癌早期的治疗方案为局部治疗, 虽然早期发现可提高患者的生存率, 是现阶段改善治疗结果的关键, 但大多数肝癌患者在诊断时就已经处于中晚期, 此时患者则考虑全身化疗[1] [3] [4], 一般通过药物疗效来选择不同的推荐治疗方案, 包括靶向疗法和免疫疗法[3]。然而, 作为一线用药的索拉非尼患者中位生存期仅为 12.3 个月, 尽管其他一线用药仑伐替尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、阿替利珠单抗联合卡博替尼的疾病控制率超过 70%, 显示出良好的治疗效果, 但中位生存率仍不超过 20 个月[3]。肝细胞癌复发和转移频繁, 其潜在机制尚不完全清楚, 亟需解决。

2. 内质网应激和未折叠蛋白反应

分泌蛋白的合成约占整个细胞蛋白合成的三分之一, 内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)负责细胞内几乎所有分泌蛋白的折叠[5]。当翻译速率与折叠效率之间平衡被破坏, ER 上未折叠或错误折叠的蛋白质的累积, 将导致内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS) [5] [6]。细胞可以通过 ER 相关蛋白质降解(ERAD)降解它们, 也可以通过未折叠的蛋白质反应(Unfolded Protein Response, UPR)来恢复正常的蛋白质稳态[5]。UPR 是一种专门的信号通路, 旨在维持蛋白质平衡, 在 ERS 期间扩大 ER 蛋白折叠能力, 降解错误折叠的蛋白质, 并减少新蛋白的合成以减轻对 ER 的负荷[4]。其中 ER 应激传感器——肌醇需求蛋白 1 α (IRE1 α), 激活转录因子 6 (ATF6)和蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK), 这三种 ER 跨膜蛋白共同调节参与 ER 功能控制的数千个基因[5]。

2.1. IRE1 α

IRE1 α 是一种 I 型跨膜蛋白, 在 ERS 期间, ER 伴侣 Bip (又称 GRP78)以更高的亲和力结合未折叠蛋白后, 与 IRE1 α 的管腔内部分解离, 促进 IRE1 α 二聚化和反式自磷酸化, 激活 IRE1 α 的核酸内切酶活性 [5] [6]。ERS 的水平影响 IRE1 α 激活的程度, 当 ERS 处于较低水平时, IRE1 α 从 XBP1 转录本中切除抑制性内含子, 以产生活性蛋白 XBP1s, XBP1s 的转录靶标包括编码 ER 蛋白折叠、分泌、ER 相关降解、ER 生物发生和脂质合成功能的基因[5] [6] [7], 以缓解 ERS。

当 ERS 长期且强烈时, 磷酸化的 IRE1 α 从同源二聚体转变为高阶低聚物, 获得对 XBP1 mRNA 以外

的其他 RNA 底物的亲和力, 以降解 ER 表面的 mRNA, 被称为调节 IRE1 依赖性衰变(RIDD) [5] [6] [7], 这一过程看似可减轻蛋白翻译的负荷, 但可能进一步恶化 ERS。IRE1 α 可直接切割促凋亡靶标的 microRNA, 如 miR-17 [8], 硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP), 导致其快速上调, 以激活炎症小体及其半胱天冬酶-1 依赖性致死途径[7]。另外, 寡聚化的 IRE1 α 还可以激活细胞凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 和 c-Jun NH2-末端激酶(JNK), p38 和 NF- κ B 途径, 从而调节炎症, 自噬和细胞凋亡[6] [9]。

2.2. PERK

PERK 是另一种 ER 驻留的 I 型跨膜蛋白, 与 IRE1 有着相似的激活机制。在 ERS 条件下, Bip 从 PERK 的管腔内部分解离, 随后 PERK 通过同源二聚化和自磷酸化激活, 磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α) [5]。eIF2 复合物是帽依赖性 mRNA 翻译过程中所需的 GTP 结合蛋白。它的功能为将 Met-tRNA 带到核糖体, 因此 eIF2 α 一旦磷酸化, 就会阻止 eIF2-GTP-Met-tRNA 三元复合物的结合, 以减少全局 mRNA 的翻译, 缓解未折叠蛋白的积累[5] [8]。PERK 也可磷酸化核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2), 改善细胞的氧化应激[8]。

虽然 p-eIF2 α 可减少整体蛋白质合成, 但它选择性地上调转录因子 ATF4 的非帽依赖型翻译[8]。ATF4 转移到细胞核中并转录上调几种 UPR 靶基因, 介导抗氧化反应以及氨基酸的合成和转运。ATF4 上调的 PPP1R15A (也称为 GADD34)可与 G-肌动蛋白和蛋白磷酸酶 1 (PP1)组成复合物, 使磷酸化 eIF2 α 去磷酸化以恢复正常的翻译速率。另外, ATF4 上调转录因子 C/EBP 同源蛋白(CHOP, 也称为 GADD153/DDIT3), 诱导相关基因(包括 XBP1 和 ER 伴侣)表达, 使 ER 趋向稳态; 高水平的 CHOP 可诱导生长停滞, 抑制抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达, 并上调促凋亡 BIM 以触发线粒体依赖性凋亡途径的激活, 以加速细胞死亡[4] [5] [6] [7] [8]。

2.3. ATF6

激活转录因子 ATF6 是一种 II 型 ER 跨膜蛋白。在 ER 应激期间, ATF6 与 BiP 解离并离开 ER 转移到高尔基体中, 通过位点 1 蛋白酶(S1P)和位点 2 蛋白酶(S2P)的切割, 产生具有转录因子活性的胞质片段并转运至细胞核, 以促进 XBP1 和参与 ERAD 的基因的表达。此外, ATF6 和 XBP1 形成异二聚体以促进 ERAD, 在没有 XBP1 的情况下, ATF6 促进脂质合成和内质网扩增[10]。ATF6 信号通路主要介导适应性调节, 很少在应激条件下促进细胞死亡, ATF6 可能也有促凋亡靶标, 但这些靶标尚未明确[4] [5] [7] [11]。

已知 ERS 在一系列疾病中起因果作用, 包括肝癌。ERS 与肝癌的发生发展、转移、免疫抑制和耐药性等有关[4] [11]。在这里, 我们回顾了 2018 年到 2023 年的相关文献, 将文献分为三大类, 总结了近 5 年来 ERS 和肝癌的最新研究成果。

3. 内质网应激与肝细胞癌

3.1. ERS 导致肝癌的发生发展

冠层同系物 2 (Canopy homolog 2, CNPY2)是一种 ER 蛋白, 在肝癌中表达上调, 与肝癌患者的存活率呈负相关。CNPY2 可增强 PERK 和 IRE1 α 的活性, 诱导 ATF4 和 CHOP 表达, 导致 p53 的抑制和细胞周期进展, 敲除 CNPY2 可抑制小鼠由二乙基亚硝胺(DEN)诱导的 HCC [12]。暴露于全氟和多氟烷基物质(PFAS)是常见的有机污染物, 可特异性地促进了肝癌细胞的存活, 诱导 TNF α 和 IL-6 炎症标志物的表达, 内源性活性氧(ROS)的产生, 并激活 UPR, 伴随脂肪变性和纤维化标志物表达的上调[13]。Caudatin 在体内减少由 DEN 诱导的大鼠肝结节的数量和大小, 通过抑制 ATF6、PERK/eIF2 α /ATF4 相关通路, 减少毒性的累积[14]。

α -1 抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)与肝细胞癌的发生有关。变异型 PI*Z (Glu342Lys)最常见, 可导致 α 1-抗胰蛋白酶在内质网上异常积累, 触发 UPR, 其中 PERK 和 IRE1 α 分支受到抑制, 而 ATF6 α 分支保持活性, 以促进肝细胞的存活[15]。

CD5-like (CD5L)在肝细胞癌中上调, 可促进细胞增殖和集落形成, 并防止顺铂诱导的细胞凋亡, 其机制与激活肝细胞癌细胞中的 UPR 和自噬有关[16]。增强 α -甘露糖苷酶样蛋白 1 (EDEMI)的沉默可稳定 ATF6 蛋白, 增强 ATF6 转录活性, 从而促进其适应性功能, 有利于癌细胞生长[17]。UNC5 家族是一类死亡受体(DRs), 可促进细胞凋亡, 肝癌患者 UNC5A 表达较低, UPR 可诱导的 UNC5A 翻译抑制, 对肝癌发生发展有潜在的影响[18]。

对肝细胞癌患者的分析显示, 高尔基蛋白 73 (GP73)、GRP78 的表达和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的密度呈正相关。ERS 可增加 GP73 的细胞分泌, 分泌的 GP73 引起邻近巨噬细胞的 ERS 并促进细胞释放细胞因子和趋化因子。在小鼠 HCC 模型中, 下调 GP73 可降低 TAM 的密度, 抑制肿瘤生长[19]。P2Y12 受体是一种 ADP 响应性 G 蛋白偶联受体, P2Y12 可由肝巨噬细胞表达, 该受体通过诱导 ERS 介导巨噬细胞极化和功能, 可能与炎症驱动的肝硬化和肝细胞癌有关[20]。

毛玻璃肝细胞(GGH)是慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的组织学标志, 其在内质网中乙型肝炎表面抗原(HBsAg)过度积累, Bip 染色增加, UPR 的 PERK 途径激活, 可能导致癌前表型的出现[21]。HBV 的 PreS 基因突变可能引起病毒蛋白和颗粒的分泌缺陷, 导致突变的 HBsAg 在内质网上积累, 致使细胞处于 UPR 激活、钙超负荷、线粒体功能障碍, 能量代谢受损, 基因组不稳定的状态, 促使肝纤维化以及肝癌的发生[22]。小表面抗原(SHBs)是 HBV 感染的肝细胞中表达最丰富的 HBV 蛋白, 可诱导内质网 ER 应激, 从而激活 UPR 信号传导以增加 VEGFA 表达和分泌, 增强 HCC 细胞的血管生成能力[23]。上调基因克隆 7 (URG7)是一种 ER 驻留蛋白, 当存在 HBxAg 时表达增加, 能够上调 GRP78 并下调 CHOP 的表达来缓解 ER 应激[24]。在 Huh-7.5 肝细胞的持续性 HCV 感染模型中, UPR 传感器 PERK 通过 NRF2/STAT3 介导促生存信号, 降低肝细胞核因子 4 α (HNF4A)的表达, 导致肝脏特异性 microRNA-122 转录也显著降低, 进而增加了 HCC 的风险[25]。

3.2. ERS 导致肝癌的耐药

在肝细胞癌患者样本中, 自噬相关蛋白 Beclin1 的表达与 UPR 途径蛋白(尤其是 PERK)表达之间存在高度相关性, PERK 和 Beclin1 联合表达往往处于疾病更晚期阶段。ER 应激相关的自噬在细胞凋亡抵抗中起关键作用, 低浓度的褪黑激素通过 PERK-ATF4-Beclin1 途径抑制自噬, 增加了 HCC 对索拉非尼的敏感性[26]。lncRNA, ZFAS1 (ZNF1 反义 RNA 1)可促进 HCC 转移, 索拉非尼诱导 PERK/ATF4 依赖性 ZFAS1 表达, 导致耐药, PERK/ATF 抑制剂可以克服索拉非尼耐药[27]。UDP-葡萄糖 6-脱氢酶(UGDH)通过调节未折叠的蛋白质反应降低索拉非尼的敏感性, 联合 UGDH 可以显著提高索拉非尼的疗效[28]。

神经酰胺耐药癌细胞中的鞘脂代谢有利于外源性神经酰胺转化为促生存鞘脂, 激活 UPR, 进一步启动自噬和可逆衰老样表型(SLP), 赋予癌细胞抗性[29]。

3.3. ERS 导致肝癌细胞的死亡

含三方基序(TRIM)家族蛋白参与细胞蛋白质质量调控, 与许多疾病发生发展有关。TRIM25 蛋白可响应肝癌细胞系中的 ER 应激, 作为一种反馈机制, TRIM25 的上调可改善氧化应激, 促进 ERAD, 并减少 UPR 途径中的 IRE1 信号传导, 敲低 TRIM25 可导致持续的 ER 应激并抑制肿瘤细胞的生长[30]。SHQ1 是一种 ERS 反应基因, 由 ATF6 和 XBP1s 调节。SHQ1 与 ER 伴侣 GRP78 相互作用, 促进 PERK/IRE1 α /ATF6 的解离, 导致未折叠蛋白反应(UPR)的超激活, 从而诱导细胞凋亡。在患者的 HCC 组织显示 SHQ1 的表达显著降低, 异种移植模型表明增加 SHQ1 水平可增强 ERS 诱导剂的抗肿瘤活性[31]。

3,3'-二吡啶甲烷(DIM)诱导 ER 应激并激活 UPR 反应, 影响 Bip, IRE1 α , CHOP 等关键指标的表达, 诱导肝细胞凋亡, 另外, DIM 通过调节 ERS 介导的 Smad 2/3 途径抑制 EMT 来抑制 Hep3B 和 Huh7 细胞的肿瘤生长和转移[32]。HIV-1 蛋白酶抑制剂前体 RDD-19 和 RDD-142 对肝癌细胞具有明显的细胞毒性, 并可诱导持续性和剂量依赖性 ERS [33]。隐美二醇(Bkh126)可激活的 UPR 并沉默的孤儿核受体 Nur77, Nur77 可感知被激活的 IRE1 α -ASK1-JNK 信号并转移到线粒体, 导致线粒体膜电位的丧失, 引起肝癌细胞死亡[34]。diTFPP 是一种新型苯氧基酚化合物, 与神经酰胺共同处理, 可增加细胞的氧化应激和 ERS, 并抑制自噬体和溶酶体的融合, 导致癌症细胞死亡[29]。UPR 诱导剂(-)-Agelamide D 可增强 Hep3B 细胞的辐射敏感性, 增加 PERK/eIF2 α /ATF4 的表达, 降低集落数量并增加凋亡细胞死亡[35]。b-AP15 是泛素特异性肽酶 14 (USP14)的有效选择性抑制剂, 可通过增强 ER 应激抑制肝癌细胞生长[36]。黄霉素通过激活 ERS 诱导人肝癌细胞凋亡, 其中 PERK/eIF-2 α /ATF4 轴变化最为显著[37]。ML324 是一种组蛋白赖氨酸去甲基化酶 4 (KDM4)的小分子特异性抑制剂, 可通过 ATF3/CHOP 途径, 上调死亡受体 5 (DR5)的表达, 诱导 HCC 细胞死亡[38]。真染色质组蛋白甲基转移酶 II (EHMT2)介导组蛋白 H3 在 H3K9 处的二甲基化, 使用 EHMT2 的化学抑制剂 BIX-01294 处理肝癌细胞系后, 细胞凋亡、UPR 等有关的基因被上调[39]。M6-1D4 是靶向 CD147 的单克隆抗体, 处理 HepG2 后显示细胞 UPR 激活, 自噬体积累和细胞周期停滞, 但没有典型的细胞凋亡相关特征, 延长处理时间至 24 小时可导致肿瘤坏死性凋亡, 这一途径可能与混合谱系激酶结构域样假激酶(MLKL)有关, 并独立于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RIPK)磷酸化[40]。18 β -甘草次酸(GA)抑制了各种 HCC 细胞系的增殖, 引起细胞 G0/G1 停滞、凋亡和自噬。分子机制研究发现 GA 通过 ATF4/CHOP 途径诱导细胞自噬和凋亡, 而 IRE1 α /XBP1s 级联途径则保护 HCC 细胞免受 GA 诱导的凋亡[41]。 α -硫辛酸可保护正常细胞免受氧化剂影响, 同时诱导癌细胞的凋亡, 使用 α -硫辛酸处理肝癌细胞系后发现 UPR 相关蛋白明显上调[42]。Safranal 可导致肝癌细胞出现 S 期停滞、DNA 损伤、ER 应激、细胞凋亡等现象[43]。碳离子(CI)照射可以在 HCC 细胞中诱导 ERS, PERK 通过调节 ATF4 的表达促进自噬并调节 p53 表达, 后者可上调 DRAM 诱导自噬, 并通过线粒体途径促进细胞凋亡或通过下调铁死亡关键调节蛋白 SLC7A11 促进铁死亡[44]。阿立哌唑可诱导肝癌细胞发生 ERS, 促进 PERK 和 IRE1 活化, 导致细胞凋亡[45]。肝癌细胞缺乏叶酸时可导致 ERS, 降低迁移能力和侵袭性, 并促进细胞凋亡, 该效应与 PERK 途径有关[46]。

4. 总结

在本综述中, 我们总结了 2018 年至今最新的研究结果, 虽有一定的进展, 但 ERS 与 HCC 的关系仍旧复杂, 涉及的蛋白较多, 效应各异, 需要进一步探索。

参考文献

- [1] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1027-1029.
- [3] Vogel, A., Meyer, T., Sapisochin, G., et al. (2022) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **400**, 1345-1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
- [4] Wu, J., Qiao, S., Xiang, Y., et al. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress: Multiple Regulatory Roles in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **142**, Article ID: 112005. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112005>
- [5] Marciniak, S.J., Chambers, J.E. and Ron, D. (2022) Pharmacological Targeting of Endoplasmic Reticulum Stress in Disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 115-140. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00320-3>
- [6] Pavlović, N. and Heindryckx, F. (2022) Targeting ER Stress in the Hepatic Tumor Microenvironment. *FEBS Journal*, **289**, 7163-7176. <https://doi.org/10.1111/febs.16145>

- [7] Oakes, S.A. and Papa, F.R. (2015) The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. *Annual Review of Pathology*, **10**, 173-194. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>
- [8] Oakes, S.A. (2020) Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Cancer Cells. *The American Journal of Pathology*, **190**, 934-946. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.01.010>
- [9] Shore, G.C., Papa, F.R. and Oakes, S.A. (2011) Signaling Cell Death from the Endoplasmic Reticulum Stress Response. *Current Opinion in Cell Biology*, **23**, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2010.11.003>
- [10] Bommasamy, H., Back, S.H., Fagone, P., et al. (2009) ATF6alpha Induces XBP1-Independent Expansion of the Endoplasmic Reticulum. *Journal of Cell Science*, **122**, 1626-1636. <https://doi.org/10.1242/jcs.045625>
- [11] Khaled, J., Kopsida, M., Lennernäs, H., et al. (2022) Drug Resistance and Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*, **11**, 632. <https://doi.org/10.3390/cells11040632>
- [12] Hong, F., Lin, C.Y., Yan, J., et al. (2022) Canopy Homolog 2 Contributes to Liver Oncogenesis by Promoting Unfolded Protein Response-Dependent Destabilization of Tumor Protein P53. *Hepatology*, **76**, 1587-1601. <https://doi.org/10.1002/hep.32318>
- [13] Qi, Q., Niture, S., Gadi, S., et al. (2023) Per- and Polyfluoroalkyl Substances Activate UPR Pathway, Induce Steatosis and Fibrosis in Liver Cells. *Environmental Toxicology*, **38**, 225-242. <https://doi.org/10.1002/tox.23680>
- [14] Song, J., Ding, W., Liu, B., et al. (2020) Anticancer Effect of Caudatin in Diethylnitrosamine- Induced Hepatocarcinogenesis in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 697-706. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11135>
- [15] Lu, Y., Wang, L.R., Lee, J., et al. (2022) The Unfolded Protein Response to PI*Z Alpha-1 Antitrypsin in Human Hepatocellular and Murine Models. *Hepatology Communications*, **6**, 2354-2367. <https://doi.org/10.1002/hep4.1997>
- [16] Aran, G., Sanjurjo, L., Bárcena, C., et al. (2018) CD5L Is Upregulated in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Liver Cancer Cell Proliferation and Antiapoptotic Responses by Binding to HSPA5 (GRP78). *FASEB Journal*, **32**, 3878-3891. <https://doi.org/10.1096/fj.201700941RR>
- [17] Papaioannou, A., Higa, A., Jégou, G., et al. (2018) Alterations of EDEM1 Functions Enhance ATF6 Pro-Survival Signaling. *FEBS Journal*, **285**, 4146-4164. <https://doi.org/10.1111/febs.14669>
- [18] Barnault, R., Lahlali, T., Plissonnier, M.-L., et al. (2018) Hepatocellular Carcinoma-Associated Depletion of the Nectin-1 Receptor Uncoordinated Phenotype-5A (UNC5A) Skews the Hepatic Unfolded Protein Response towards Pro-survival Outcomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **495**, 2425-2431. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.129>
- [19] Wei, C., Yang, X., Liu, N., et al. (2019) Tumor Microenvironment Regulation by the Endoplasmic Reticulum Stress Transmission Mediator Golgi Protein 73 in Mice. *Hepatology*, **70**, 851-870. <https://doi.org/10.1002/hep.30549>
- [20] Pavlović, N., Kopsida, M., Gerwins, P., et al. (2020) Inhibiting P2Y12 in Macrophages Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Promotes an Anti-Tumoral Phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8177. <https://doi.org/10.3390/ijms21218177>
- [21] Li, Y., Xia, Y., Cheng, X., et al. (2019) Hepatitis B Surface Antigen Activates Unfolded Protein Response in Forming Ground Glass Hepatocytes of Chronic Hepatitis B. *Viruses*, **11**, 386. <https://doi.org/10.3390/v11040386>
- [22] Liang, Y.-J., Teng, W., Chen, C.-L., et al. (2021) Clinical Implications of HBV PreS/S Mutations and the Effects of PreS2 Deletion on Mitochondria, Liver Fibrosis, and Cancer Development. *Hepatology*, **74**, 641-655. <https://doi.org/10.1002/hep.31789>
- [23] Wu, S.-X., Ye, S.-S., Hong, Y.-X., et al. (2022) Hepatitis B Virus Small Envelope Protein Promotes Hepatocellular Carcinoma Angiogenesis via Endoplasmic Reticulum Stress Signaling to Upregulate the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor A. *Journal of Virology*, **96**, e0197521. <https://doi.org/10.1128/jvi.01975-21>
- [24] Armentano, M.F., Caterino, M., Miglionico, R., et al. (2018) New Insights on the Functional Role of URG7 in the Cellular Response to ER Stress. *Biology of the Cell*, **110**, 147-158. <https://doi.org/10.1111/boc.201800004>
- [25] Aydin, Y., Kurt, R., Song, K., et al. (2019) Hepatic Stress Response in HCV Infection Promotes STAT3-Mediated Inhibition of HNF4A-miR-122 Feedback Loop in Liver Fibrosis and Cancer Progression. *Cancers (Basel)*, **11**, 1407. <https://doi.org/10.3390/cancers11101407>
- [26] Zhou, B., Lu, Q., Liu, J., et al. (2019) Melatonin Increases the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma to Sorafenib through the PERK-ATF4-Beclin1 Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 1905-1920. <https://doi.org/10.7150/ijbs.32550>
- [27] Lin, J.-C., Yang, P.-M. and Liu, T.-P. (2021) PERK/ATF4-Dependent ZFAS1 Upregulation Is Associated with Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 5848. <https://doi.org/10.3390/ijms22115848>
- [28] Guo, B., Xu, X., Shao, M., et al. (2022) UDP-Glucose 6-Dehydrogenase Lessens Sorafenib Sensitivity via Modulating Unfolded Protein Response. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **613**, 207-213.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.048>
- [29] Chiu, C.-C., Chen, Y.-C., Bow, Y.-D., *et al.* (2022) diTFPP, a Phenoxyphenol, Sensitizes Hepatocellular Carcinoma Cells to C2-Ceramide-Induced Autophagic Stress by Increasing Oxidative Stress and ER Stress Accompanied by LAMP2 Hypoglycosylation. *Cancers (Basel)*, **14**, 2528. <https://doi.org/10.3390/cancers14102528>
- [30] Liu, Y., Tao, S., Liao, L., *et al.* (2020) TRIM25 Promotes the Cell Survival and Growth of Hepatocellular Carcinoma through Targeting Keap1-Nrf2 Pathway. *Nature Communications*, **11**, 348. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14190-2>
- [31] Liu, H., Xie, S., Fang, F., *et al.* (2020) SHQ1 Is an ER Stress Response Gene That Facilitates Chemotherapeutics-Induced Apoptosis via Sensitizing ER-Stress Response. *Cell Death & Disease*, **11**, 445. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2656-0>
- [32] Munakarmi, S., Shrestha, J., Shin, H.-B., *et al.* (2021) 3,3'-Diindolylmethane Suppresses the Growth of Hepatocellular Carcinoma by Regulating Its Invasion, Migration, and ER Stress-Mediated Mitochondrial Apoptosis. *Cells*, **10**, 1178. <https://doi.org/10.3390/cells10051178>
- [33] Rinaldi, R., Miglionico, R., Nigro, I., *et al.* (2021) Two Novel Precursors of the HIV-1 Protease Inhibitor Darunavir Target the UPR/Proteasome System in Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2. *Cells*, **10**, 3052. <https://doi.org/10.3390/cells10113052>
- [34] Li, X., Chen, Q., Liu, J., *et al.* (2022) Orphan Nuclear Receptor Nur77 Mediates the Lethal Endoplasmic Reticulum Stress and Therapeutic Efficacy of Cryptomeridiol in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*, **11**, 3870. <https://doi.org/10.3390/cells11233870>
- [35] Choi, C., Cho, Y., Son, A., *et al.* (2020) Therapeutic Potential of (-)-Agelamide D, a Diterpene Alkaloid from the Marine Sponge *Agelas* sp., as a Natural Radiosensitizer in Hepatocellular Carcinoma Models. *Marine Drugs*, **18**, 500. <https://doi.org/10.3390/md18100500>
- [36] Ding, Y., Chen, X., Wang, B., *et al.* (2018) Deubiquitinase Inhibitor b-AP15 Activates Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Inhibits Wnt/Notch1 Signaling Pathway Leading to the Reduction of Cell Survival in Hepatocellular Carcinoma Cells. *European Journal of Pharmacology*, **825**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.020>
- [37] Shi, T.-L., Zhang, L., Cheng, Q.-Y., *et al.* (2019) Xanthatin Induces Apoptosis by Activating Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatoma Cells. *European Journal of Pharmacology*, **843**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.041>
- [38] Kim, S.Y., Hwang, S., Lee, B.R., *et al.* (2022) Inhibition of Histone Demethylase KDM4 by ML324 Induces Apoptosis through the Unfolded Protein Response and Bim Upregulation in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **353**, Article ID: 109806. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109806>
- [39] Hwang, S., Kim, S., Kim, K., *et al.* (2020) Euchromatin Histone Methyltransferase II (EHMT2) Regulates the Expression of Ras-Related GTP Binding C (RRAGC) Protein. *BMB Reports*, **53**, 576-581. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2020.53.11.055>
- [40] Pomlok, K., Pata, S., Kulaphisit, M., *et al.* (2022) An IgM Monoclonal Antibody against Domain 1 of CD147 Induces Non-Canonical RIPK-Independent Necroptosis in a Cell Type Specific Manner in Hepatocellular Carcinoma Cells. *BBA Molecular Cell Research*, **1869**, Article ID: 119295. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119295>
- [41] Chen, J., Zhang, Z.-Q., Song, J., *et al.* (2018) 18 β -Glycyrrhetic-Acid-Mediated Unfolded Protein Response Induces Autophagy and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **8**, 9365. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27142-5>
- [42] Pibiri, M., Sulas, P., Camboni, T., *et al.* (2020) α -Lipoic Acid Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis in Hepatoma Cells. *Scientific Reports*, **10**, 7139. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64004-5>
- [43] Al-Hrou, A.A., Chaiboonchoe, A., Khraiweh, B., *et al.* (2018) Safranin Induces DNA Double-Strand Breakage and ER-Stress-Mediated Cell Death in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Scientific Reports*, **8**, 16951. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34855-0>
- [44] Zheng, X., Liu, B., Liu, X., *et al.* (2022) PERK Regulates the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to High-LET Carbon Ions via either Apoptosis or Ferroptosis. *Journal of Cancer*, **13**, 669-680. <https://doi.org/10.7150/jca.61622>
- [45] Forno, F., Maatuf, Y., Boukeileh, S., *et al.* (2020) Aripiprazole Cytotoxicity Coincides with Activation of the Unfolded Protein Response in Human Hepatic Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **374**, 452-461. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.264481>
- [46] Goyal, H., Sharma, R., Lamba, D., *et al.* (2023) Folic Acid Depletion along with Inhibition of the PERK Arm of Endoplasmic Reticulum Stress Pathway Promotes a Less Aggressive Phenotype of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04651-6>