

DOI: 10.13376/j.cblls/2025108

文章编号: 1004-0374(2025)09-1118-07

tsRNA: 一种新的肿瘤标志物

舒 慧, 刘亚云, 徐 青, 盛德乔*, 杨 轶*

(肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002)

摘 要: tsRNAs 是由 tRNA 特异切割产生的一类具有调控功能的非编码小 RNA 分子。随着高通量测序技术的发展, 人们发现 tsRNAs 具有重要的生物学功能, 包括 RNA 沉默、翻译调控、抑制细胞凋亡、表观遗传调控和细胞间通讯等。近年来的研究表明, tsRNAs 在肿瘤发生中至关重要, 影响恶性肿瘤的增殖、侵袭转移、肿瘤耐药、细胞凋亡、肿瘤代谢重编程等生物学行为。此外, tsRNAs 可以以游离或细胞外囊泡的形式大量而稳定地存在于各种体液中, 从而影响肿瘤微环境中的细胞间通讯。tsRNAs 不仅是一类新的肿瘤标志物, 也是潜在的治疗靶点。本文综述了 tsRNAs 的产生、分类、生物学功能以及在肿瘤中的作用及机制, 为癌症的早期诊断和靶向治疗提供新策略。

关键词: tRNA 衍生小 RNA; 非编码 RNA; 肿瘤标志物; 早期诊断; 治疗靶点

中图分类号: Q522+.1; R730 **文献标志码:** A

tsRNA: a novel tumor biomarker

SHU Hui, LIU Ya-Yun, XU Qing, SHENG De-Qiao*, YANG Yi*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: tsRNAs are a class of small non-coding RNA molecules that exhibit regulatory functions, resulting from the specific cleavage of tRNAs. Advances in high-throughput sequencing technology have revealed that tsRNAs possess significant biological roles, including RNA silencing, translation regulation, inhibition of apoptosis, epigenetic regulation, and intercellular communication. Recent research indicates that tsRNAs are crucial in tumorigenesis, influencing various biological behaviors such as malignant proliferation, invasion and metastasis, tumor resistance, apoptosis, and the reprogramming of tumor metabolism. Moreover, tsRNAs are found abundantly and stably in various bodily fluids, either as free molecules or within extracellular vesicles, thus impacting intercellular communication within the tumor microenvironment. Additionally, tsRNAs serve not only as novel tumor biomarkers but also as potential therapeutic targets. This review aims to summarize the generation, classification, biological functions, roles and mechanisms of tsRNAs in tumors, potentially providing new strategies for the early diagnosis and targeted therapy in oncology.

Key words: tRNA-derived small RNAs; non-coding RNA; tumor biomarker; early diagnosis; therapeutic target

人类基因组中大部分基因被转录成不编码蛋白质的 RNA, 称为非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs)。这些非编码 RNA 不仅可调节细胞正常的

生理功能, 而且在肿瘤发生发展及转移过程中发挥重要作用^[1]。tRNA 来源的小 RNA (tRNA-derived small RNAs, tsRNAs) 是由 tRNA 特异切割产生的一

收稿日期: 2024-12-12; 修回日期: 2025-02-07

基金项目: 2024年湖北省自然科学基金项目(2024AFB290); 2021年肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放课题(2021KZL02)

*通信作者: E-mail: shengdq@ctgu.edu.cn (盛德乔); yangyi1@ctgu.edu.cn (杨轶)

类调节性非编码小 RNA。研究表明, tsRNAs 是一类具有多种功能的非编码 RNA, 能够调控基因表达、参与表观遗传调控、介导细胞间通讯, 并具有抗凋亡作用等。tsRNAs 在多种疾病中异常表达, 如多种类型肿瘤、神经退行性疾病、病毒感染、病理性应激损伤、代谢性疾病和骨关节病等^[2-4]。tsRNAs 能够快速响应外部刺激, 参与细胞适应与调节过程以维持稳态和存活; 同时通过促进细胞增殖、迁移及细胞周期进展, 或抑制肿瘤进展, 在肿瘤发生发展中发挥关键作用^[5-10]。tsRNAs 结构稳定、高度保守, 并在体液和外泌体中广泛分布, 因此, tsRNAs 是非常有前景的肿瘤生物标志物和治疗靶标^[11-15]。进一步探究 tsRNAs 在肿瘤发生发展中的作用及机制, 将为肿瘤诊断标志物和治疗靶点的研究提供新的思路。

1 tsRNAs生物合成

tRNA 是细胞中第二丰富的 RNA 类型, 在蛋白质翻译过程中发挥适配器的作用。最新的研究发现, tRNA 还可以通过切割产生各种小 RNA 片段来发挥调控作用。前体或成熟 tRNA 被切割后产生的各种小 RNA, 统称为 tRNA 来源的小 RNA (tsRNAs)^[5]。tsRNAs 不是随机降解的产物, 而是通

过特定的核酸酶裂解产生的具有一定功能的非编码小分子 RNA^[16]。

tsRNAs 可分为两大类: tRNA 衍生片段 (tRNA-derived fragments, tRFs) 和 tRNA 衍生应激诱导的小 RNA (tRNA-derived stress-induced RNAs, tiRNAs)^[5]。tRF 长约 14~30 nt, 根据切割位点的不同可分为 5 个亚类: tRF-1、tRF-2、tRF-3、tRF-5 和 i-tRF。tRF-1 来源于前体 tRNA 的 3' 端, 由 ELAC2 切割后产生; tRF-2 来源于成熟 tRNA 的反密码子环, 由血管生成素 (angiogenin, ANG) 切割产生; tRF-3 来源于成熟 tRNA 的 3' 端, 由 Dicer 或 ANG 切割 T 环产生; tRF-5 来源于成熟 tRNA 的 5' 端, 是 Dicer 介导的反密码子环上游切割的结果; i-tRF 主要来源于成熟 tRNA 的内部区域 (在 D 和 T Ψ C 环之间)。tiRNA 略长于 tRF, 一般为 31~41 nt, 也被称为“tRNA 半体 (half)”。当细胞处于缺氧或营养缺乏等应激条件下时, 成熟 tRNA 的反密码子环被 ANG 切割成 3' 和 5' 的 tiRNA^[11]。tsRNAs 的生成及分类见图 1。

2 tsRNAs的生物学功能

大量研究证实, tsRNAs 在介导 RNA 沉默、翻译调控、细胞凋亡抑制、细胞间通讯和表观遗传学调控中均发挥重要作用^[5]。

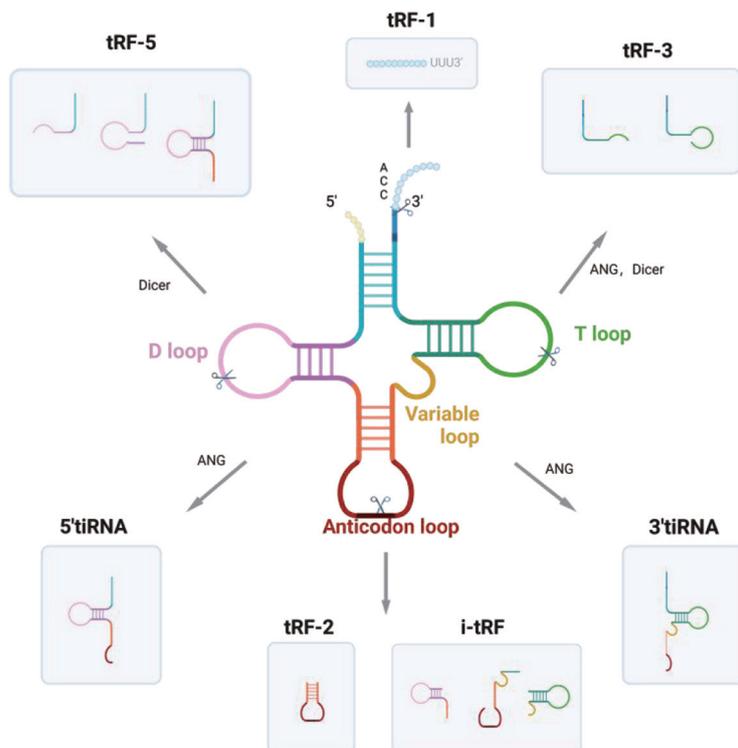


图1 tsRNA的生成及分类

2.1 介导RNA沉默

tsRNAs 可通过与 Argonautes (Ago)/Piwi 蛋白结合来介导 RNA 沉默。tsRNAs 可以优先结合 AGO 蛋白, 随后通过 tsRNAs 的 7 个核苷酸组成的基序靶向结合 mRNA, 形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC), 沉默靶 mRNA 表达。与微小 RNA (microRNA, miRNA) 类似, tsRNAs 可以参与 RISC 的形成, RISC 与靶 mRNA 的 3' 非翻译区序列互补, 从而抑制靶 mRNA 的表达^[17]。tRF-1 通常与 AGO3 和 AGO4 相互作用, tRF-5 和 tRF-3 与 AGO1、AGO3 和 AGO4 相互作用^[18]。Tong 等^[19]发现 tRF-3017A 通过与 AGO 形成 RISC 抑制胃癌基因 NELL2 的表达, 从而抑制肿瘤的迁移和侵袭。一项研究发现, 来自 tRNA^{Gly-GCC} 的 tRNA 片段 tRF-22-WE8SPOX52 可以与 Ago 蛋白结合。tRF-22-WE8SPOX52 在正常生发中心 B 细胞中高表达, 但在生发中心来源的淋巴瘤中不表达。过表达的 tRF-22-WE8SPOX52 通过抑制复制蛋白 A1 的表达来减少淋巴瘤细胞的增殖^[20]。

tsRNAs 沉默 mRNA 的另一种方式是通过与靶蛋白竞争性结合来抑制 mRNA 表达和稳定性。Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1) 与致癌基因 mRNA 的 3'UTR 结合, 增加转录稳定性, 增强致癌蛋白表达。tRFs 与 YBX1 结合竞争性抑制癌基因的表达和稳定性。这种转录后沉默是序列特异性的, 因为这些 tRF 片段共享一个与 YBX1 识别序列相对应的共同基序^[5]。一类衍生自 tRNA-Glu、tRNA-Asp、tRNA-Gly 和 tRNA-Tyr 的 tRF 已被证明通过与癌基因 mRNA 结合蛋白 YBX1 竞争结合来抑制基因表达, 从而抑制乳腺癌的进展^[5,6]。

2.2 调控蛋白质翻译

tsRNAs 既可以抑制翻译, 也可以增强翻译。tsRNAs 通过 AGO 依赖和非依赖两种方式抑制翻译。在不依赖 AGO 的翻译调控方式中, tsRNAs 通过组装形成 RNA G 四联体 (G-quadruplexes, RG4) 来调控翻译, 影响核糖体的产生、功能和结构。应激产生的内源性 5'-tiRNA 分子可以组装形成 RG4 结构, 取代 mRNA 帽上的翻译起始因子 eIF4E/G/A, 对 mRNA 产生翻译抑制作用^[5,17]。一项新的研究发现衰老诱导的 Glu-5' tsRNA-CTC 被输入到线粒体后, 会抑制 mt-tRNA^{Leu} 氨基酰化和线粒体编码蛋白的翻译^[3]。

tsRNAs 可以通过两种方式增强翻译。一种是 tsRNAs 与核糖体 mRNA 直接结合使其二级结构展

开并增强翻译。长度约为 22 nt 的 LeuCAG3' tsRNA 可显著提高细胞活力, 抑制这种 LeuCAG3' tsRNA 会导致核糖体数量减少, 诱导细胞凋亡。进一步研究发现, LeuCAG3' tsRNA 通过与 mRNA 结合, 从而促进和增强核糖体蛋白 28 (ribosomal protein S28, RPS28) mRNA 的翻译。通过敲减 LeuCAG3' tsRNA 来抑制 RPS28 表达, 使 40S 核糖体的数量降低, 能够有效诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。另一种方式则是 tsRNAs 作用于其他蛋白质来间接增强翻译。在布氏锥虫应激恢复过程中, 一种 tRNA^{Trp}-3'-半体与线粒体核糖体结合增强翻译, 促进应激生存^[21]。

2.3 抗凋亡

tsRNAs 不仅在 mRNA 沉默和调控蛋白质翻译过程中发挥重要作用, 还能作为内源性信号发挥抗凋亡作用。成熟的 tRNA 通过与细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 结合, 阻断凋亡小体的形成和 caspase-9 的激活, 参与凋亡抑制。应激条件下产生的 tiRNA 也具有抗凋亡的功能。tiRNA 通过与线粒体释放的 Cyt C 结合形成 Cyt C-核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 复合物来抑制细胞凋亡。Tao 等^[22]发现 5'tiRNA-His-GTG 在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 组织中表达上调, 体外和体内实验均显示 5'tiRNA-His-GTG 在结直肠癌中具有致癌作用。进一步研究发现 5'tiRNA-His-GTG 能够灭活 Hippo 信号通路, 促进具有促增殖和抗凋亡活性的基因的表达。此外, tiRNA 可以选择性地增强抗凋亡相关 mRNA 的翻译, 使细胞在不利于存活条件下存活。多个具有抗凋亡功能的 tsRNAs 被发现与人类疾病发生密切相关^[4,23]。

此外, tsRNAs 还参与表观遗传调控、病毒复制的调控, 并在细胞间通讯中发挥重要的作用。

tsRNAs 可以以游离或被包裹的细胞外囊泡的形式丰富而稳定地存在于各种体液 (如血液、精液和尿液) 中, 从而影响肿瘤微环境中的细胞间通讯。tsRNAs 的异常表达与肿瘤患者的临床病理特征密切相关, 如肿瘤分期、淋巴结转移、预后不良等。因此, tsRNAs 可以作为一种新型的液体活检生物标志物^[12,15]。

3 tsRNAs与肿瘤

tsRNAs 是一类新型的非编码 RNA, 在人体中广泛表达, 并表现出高度的组织特异性。tsRNAs 在多种肿瘤中异常表达, 并通过多种途径调控肿瘤的发生发展。tsRNAs 分布广泛且表达稳定, 在肿

瘤诊断和预测预后方面具有广阔的应用前景,有望成为新的生物标志物。

3.1 乳腺癌

tsRNAs 在乳腺癌 (breast carcinoma, BC) 中起着至关重要的调节作用,有望成为早期 BC 诊断和监测的生物标志物。一个研究小组利用小 RNA 数据库分析了乳腺癌患者组织 tRFs 的差异表达,获得了多个与乳腺癌患者预后显著相关的 tRFs。tRF-19-W4PU732S 在乳腺癌组织和细胞中显著高表达,抑制其表达可抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖、迁移和侵袭,同时增强细胞凋亡。此外,tRF-19-W4PU732S 还可诱导乳腺癌细胞上皮间质转化 (epithelial-to-mesenchal transition, EMT) 和肿瘤干细胞样表型。进一步研究发现,tRF-19-W4PU732S 通过抑制核糖体蛋白 L27A (ribosomal protein-L27A, RPL27A) 的表达,驱动乳腺癌细胞的恶性进展^[24]。研究发现 5'-tRF-GlyGCC 在乳腺癌组织中的表达增加,它可以直接与脂肪团和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-related protein, FTO) 结合,增强 FTO 去甲基化酶的活性,抑制自噬,促进乳腺癌细胞增殖和转移,这提示 5'-tRF-GlyGCC 可能是乳腺癌潜在的治疗靶点^[25]。

tsRNAs 还与乳腺癌耐药相关。tRF-16-K8J7K1B 在他莫昔芬 (tamoxifen) 耐药细胞中表达上调,增强了耐药性,并可通过包装进外泌体向受体细胞传播他莫昔芬耐药性,因此外泌体 tRF-16-K8J7K1B 可能是克服 HR⁺ 乳腺癌他莫昔芬耐药的新治疗靶点^[26]。

3.2 胃癌

研究表明,tsRNAs 可以通过多种方式调控胃癌 (gastric cancer, GC) 的发生和进展。Shen 等^[27]应用 RNA 测序技术分析胃癌患者与健康对照组血浆中 tsRNAs 的差异表达,发现了多个差异表达的 tRFs,可作为胃癌新的诊断生物标志物和治疗靶标。tRF-24-V29K9UV3IU 在胃癌组织中低表达,发挥类似 miRNA 作用抑制 GPR78 表达,从而抑制胃癌进展,tRF-24-V29K9UV3IU/GPR78 轴可能是胃癌的潜在治疗靶点^[28]。

tsRNAs 可通过调控 Wnt、PI3K/AKT 等信号通路来影响胃癌的进展。在胃癌中下调的 tiRNA-Val-CAC-001 可以通过靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 LRP6 来抑制胃癌的恶性进展^[29]。一个新的 3' tRNA 衍生片段 tRF-Val 在胃癌组织中表达显著上调,与肿瘤大小及浸润程度呈正相关。tRF-Val 可通过靶向 EEF1A1 促进胃癌细胞增殖和抑制细胞凋

亡,是胃癌潜在的治疗靶点^[30]。

3.3 结直肠癌

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 早期诊断面临重大挑战,特别是在 50 岁以上人群中,早发性 CRC 的发病率呈现持续上升趋势^[31,32]。流行病学研究表明,CRC 的早期检出与治疗成功率呈显著正相关,这凸显了提升早期诊断能力的临床迫切性。

多种 tsRNAs 分子被发现具有调控结直肠癌细胞的增殖和转移能力,并可以影响肿瘤细胞周期和凋亡。一个研究小组利用全转录组测序分析了结直肠癌患者组织和血浆外泌体中 tRFs 的表达,发现了三种 tRFs (tRF-3022b、tRF-3030b 和 tRF-5008b) 在结直肠癌组织中较邻近正常组织呈升高趋势,与健康对照组相比,CRC 患者血浆外泌体中它们也趋于升高。进一步的研究发现,这三种 tRFs 的减少可以阻止 CRC 细胞周期的进展并诱导细胞凋亡。沉默 tRF-3022b 可促进 M2 巨噬细胞极化^[33]。因此,tRF-3022b、tRF-3030b 和 tRF-5008b 可能是潜在结直肠癌诊断的生物标志物 and 新的治疗的靶点。2023 年,一项研究表明,i-tRF-Gly^{GCC} 在结直肠癌组织中呈现显著低表达特征,其表达水平与患者不良预后密切相关,可作为潜在的 CRC 预后生物标志物^[7]。

3.4 肺癌

肺癌 (lung cancer, LC) 是全球癌症死亡的主要原因,早期无症状。肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 是肺癌最主要的亚型,患者的 5 年生存率不到 20%,早期发现和治疗可显著提高 5 年生存率^[34]。Wang 等^[35]对 LUAD 患者血清和组织样本中 tsRNAs 进行了鉴定和差异表达分析,旨在寻找具有诊断价值的潜在生物标志物。结果发现,tRF-21-RK9P4P9L0 在肺腺癌组织中表达水平升高,抑制 tRF-21-RK9P4P9L0 可上调 Notch 1 的表达,并显著抑制 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。这些发现表明,tRF-21-RK9P4P9L0 是 LUAD 重要的预测和预后生物标志物^[35]。AS-tDR-007333 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者血浆中鉴定的一种差异表达 tRF,在 NSCLC 患者组织和血浆中显著升高,并与 NSCLC 患者预后较差相关,具有一定的临床应用价值^[36]。此外,血清中的 tRF-31-79MP9P9NH57SD 也可能是一种新的 NSCLC 诊断生物标志物^[13]。

3.5 胰腺癌

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是恶性程度极高的消化系统肿瘤。由于早期无症状及缺乏诊断标志

物,胰腺癌确诊时多已是晚期,失去了手术和化疗机会,因此,迫切需要新的早期检测生物标志物。一种胰腺星状细胞外泌体来源的 tRF-19-PNR8YPJZ 在胰腺癌中高表达,且与临床分期、淋巴结浸润及预后不良相关。这提示 tRF-19-PNR8YPJZ 可能是胰腺癌诊断的潜在生物标志物和临床治疗的有效靶点^[8]。Sui 等^[37]利用高通量测序技术从胰腺癌组织中发现了 33 个差异表达的 tRFs,其中, tRF-Leu-AAG 上调最为显著, tRF-Leu-AAG 通过抑制 UPF1 (upstream frameshift mutant 1) 促进胰腺癌的发展,是胰腺癌治疗潜在的靶标。

3.6 卵巢癌

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是发达国家最常见和最致命的妇科肿瘤,约占全球女性癌症相关死亡的 5%^[38]。尽管早期诊断的患者 5 年生存率高达 90%,但多数患者被确诊时已经处于疾病晚期,5 年生存率仅为 25%。因此,寻找新型预测性分子标记对于实现个体化预后评估和精准风险分层至关重要,这将显著优化 OC 患者的临床治疗策略,同时有效保障患者生存质量,具有重要的临床转化价值。多项研究表明, tsRNAs 可以通过多种方式调控卵巢癌的进展。3'U-tRF^{Val-CAC} 被发现可以促进卵巢癌细胞生长和迁移,卵巢癌患者的 3'U-tRF^{Val-CAC} 表达升高与治疗效果不佳和预后不良相关^[39]。

研究发现,一种植物来源的 tRF (tRF-T11) 对卵巢癌 A2780 细胞具有与紫杉醇相当的抗癌活性; tRF-T11 通过与 AGO2 相互作用,直接靶向 TRPA1,并通过 RNAi 途径抑制其在卵巢癌细胞中的表达。这项研究揭示了植物来源的 tRFs 在调节内源性基因中的新作用,为开发天然来源的新型 RNA 药物提供了广阔前景^[40]。

4 小结与展望

tsRNAs 是一类具有多种生物学功能的非编码小 RNA 分子,增加了我们对基因表达调控网络的理解。tsRNAs 种类繁多,作用机制多样,不仅可通过序列特异性调控 mRNA 的翻译活性,还可以与 RNA、DNA 或蛋白质相互作用调控其活性。多种人类恶性肿瘤中都发现了 tsRNAs 的异常表达,而且 tsRNAs 出现在体液和外泌体中,可无创检测,因此 tsRNAs 是潜在的肿瘤标志物或治疗靶标。tsRNAs 的研究刚刚起步,发现和鉴定新的 tsRNAs 是现阶段的主要工作。一些 tsRNAs 数据库和研究平台的建立将有力地推进 tsRNAs 的研究和临床

应用。

随着 RNA 测序技术的进步,新的 tsRNAs 及其修饰不断被鉴定发现。这些 tsRNAs 的碱基修饰不仅调控其自身的生物合成过程,还可能通过特定的作用机制在不同物种的各种生理和病理过程中发挥重要功能^[41,42]。tsRNAs 存在多种修饰,如 5-甲基胞苷 (m⁵C)、N1-甲基腺苷 (m¹A)、假尿苷 (Ψ) 和 N7-甲基鸟苷 (m⁷G)。修饰后的 tsRNA 本身可以作为信号或调节分子发挥作用,并与多种疾病发生密切相关^[42,43]。与未修饰的 tsRNA 相比,修饰后的 tsRNA 不仅稳定性增强,而且具有明显的修饰依赖性调控作用。越来越多的证据表明, RNA 修饰对 tsRNA 在肿瘤发生中的功能至关重要^[44]。研究发现,一种新型 m⁷G 修饰的 tsRNA m⁷G-3'-tiRNA Lys^{TTT} (mtiRL) 在化学致癌过程中发挥重要作用;体外和体内实验表明, mtiRL 的高表达促进了膀胱癌 (bladder cancer) 的发生,并具有致癌作用^[9]。多个 tsRNAs 修饰被证实与恶性肿瘤密切相关^[10,45]。

3'-tRNA^{Ile(GAU)} 是从灵芝中鉴定出的一种新型 tsRNA。该 tsRNA 经 m⁵U 修饰后,其三级结构的稳定性显著增强,并在体外实验中表现出显著的癌细胞毒性。这一发现为开发基于天然资源的抗肿瘤药物提供了新的研究方向^[46]。随着研究的深入, tsRNA 的功能和作用机制被解析,其作为肿瘤早期诊断或预后标志物,以及肿瘤治疗靶点的研究将会为人类肿瘤的诊断和治疗带来新的解决方案。靶向 tsRNAs 的精准医学和植物源性 tsRNAs 的药物治疗有望应用于临床。

[参 考 文 献]

- [1] Chen Q, Li D, Jiang L, et al. Biological functions and clinical significance of tRNA-derived small fragment (tsRNA) in tumors: current state and future perspectives. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216701
- [2] Chu X, He C, Sang B, et al. Transfer RNAs-derived small RNAs and their application potential in multiple diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 954431
- [3] Li D, Gao X, Ma X, et al. Aging-induced tRNA^{Glu}-derived fragment impairs glutamate biosynthesis by targeting mitochondrial translation-dependent cristae organization. *Cell Metab*, 2024, 36: 1059-75
- [4] Huang J, Zeng F, Yi H, et al. tsRNA-3043a intensifies apoptosis and senescence of ovarian granulosa cells to drive premature ovarian failure by targeting FLT1. *J Mol Histol*, 2024, 55: 1147-62
- [5] Zhang L, Liu J, Hou Y. Classification, function, and advances in tsRNA in non-neoplastic diseases. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 748

- [6] Di Fazio A, Gullerova M. An old friend with a new face: tRNA-derived small RNAs with big regulatory potential in cancer biology. *Br J Cancer*, 2023, 128: 1625-35
- [7] Christodoulou S, Katsaraki K, Vassiliu P, et al. High intratumoral i-tRF-GlyGCC expression predicts short-term relapse and poor overall survival of colorectal cancer patients, independent of the TNM stage. *Biomedicines*, 2023, 11: 1945
- [8] Cao W, Dai S, Ruan W, et al. Pancreatic stellate cell-derived exosomal tRF-19-PNR8YPJZ promotes proliferation and mobility of pancreatic cancer through AXIN2. *J Cell Mol Med*, 2023, 27: 2533-46
- [9] Ying X, Hu W, Huang Y, et al. A novel tsRNA, m7G-3' tRNA LysTTT, promotes bladder cancer malignancy via regulating ANXA2 phosphorylation. *Adv Sci*, 2024, 11: e2400115
- [10] Xu R, Du A, Deng X, et al. tsRNA-GlyGCC promotes colorectal cancer progression and 5-FU resistance by regulating SPIB. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43: 230
- [11] Huang T, Zhao Y, Jiang G, et al. tsRNA: a promising biomarker in breast cancer. *J Cancer*, 2024, 15: 2613-26
- [12] Weng Q, Wang Y, Xie Y, et al. Extracellular vesicles-associated tRNA-derived fragments (tRFs): biogenesis, biological functions, and their role as potential biomarkers in human diseases. *J Mol Med*, 2022, 100: 679-95
- [13] Li J, Cao C, Fang L, et al. Serum transfer RNA-derived fragment tRF-31-79MP9P9NH57SD acts as a novel diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36: 10.1002/jcla.24492
- [14] Mao C, Yuan W, Fang R, et al. Transfer RNA-derived small RNAs: a class of potential biomarkers in multiple cancers (Review). *Oncol Lett*, 2024, 28: 239
- [15] Zhou M, He X, Zhang J, et al. tRNA-derived small RNAs in human cancers: roles, mechanisms, and clinical application. *Mol Cancer*, 2024, 23: 76
- [16] Kuhle B, Chen Q, Schimmel P. tRNA renovatio: rebirth through fragmentation. *Mol Cell*, 2023, 83: 3953-71
- [17] Gu X, Zhang Y, Qin X, et al. Transfer RNA-derived small RNA: an emerging small non-coding RNA with key roles in cancer. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11: 35
- [18] Wang BG, Yan LR, Xu Q, et al. The role of transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs) in digestive system tumors. *J Cancer*, 2020, 11: 7237-45
- [19] Tong L, Zhang W, Qu B, et al. The tRNA-derived fragment-3017A promotes metastasis by inhibiting NELL2 in human gastric cancer. *Front Oncol*, 2021, 10: 570916
- [20] Wang Y, Weng Q, Ge J, et al. tRNA-derived small RNAs: mechanisms and potential roles in cancers. *Genes Dis*, 2022, 9: 1431-42
- [21] Brogli R, Cristodero M, Schneider A, et al. A ribosome-bound tRNA half stimulates mitochondrial translation during stress recovery in *Trypanosoma brucei*. *Cell Rep*, 2023, 42: 113112
- [22] Tao EW, Wang HL, Cheng WY, et al. A specific tRNA half, 5'tiRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 α /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 67
- [23] Pan J, Liu Z, Shen B, et al. tsRNA-04002 alleviates intervertebral disk degeneration by targeting PRKCA to inhibit apoptosis of nucleus pulposus cells. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18: 413
- [24] Zhang Z, Liu Z, Zhao W, et al. tRF-19-W4PU732S promotes breast cancer cell malignant activity by targeting inhibition of RPL27A (ribosomal protein-L27A). *Bioengineered*, 2022, 13: 2087-98
- [25] Chen F, Song C, Meng F, et al. 5'-tRF-GlyGCC promotes breast cancer metastasis by increasing fat mass and obesity-associated protein demethylase activity. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226: 397-409
- [26] Sun C, Huang X, Li J, et al. Exosome-transmitted tRF-16-K8J7K1B promotes tamoxifen resistance by reducing drug-induced cell apoptosis in breast cancer. *Cancers*, 2023, 15: 899
- [27] Shen Y, Yu X, Ruan Y, et al. Global profile of tRNA-derived small RNAs in gastric cancer patient plasma and identification of tRF-33-P4R8YP9LON4VDP as a new tumor suppressor. *Int J Med Sci*, 2021, 18: 1570-9
- [28] Wang H, Huang W, Fan X, et al. The tRNA-derived fragment tRF-24-V29K9UV3IU functions as a miRNA-like RNA to prevent gastric cancer progression by inhibiting GPR78 expression. *J Oncol*, 2022, 2022: 8777697
- [29] Zheng J, Li C, Zhu Z, et al. A 5'-tRNA derived fragment named tiRNA-Val-CAC-001 works as a suppressor in gastric cancer. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2323-37
- [30] Cui H, Li H, Wu H, et al. A novel 3'tRNA-derived fragment tRF-Val promotes proliferation and inhibits apoptosis by targeting EEF1A1 in gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 471
- [31] Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer*, 2022, 21: 144
- [32] Eng C, Jácome AA, Agarwal R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *Lancet Oncol*, 2022, 23: e116-28
- [33] Lu S, Wei X, Tao L, et al. A novel tRNA-derived fragment tRF-3022b modulates cell apoptosis and M2 macrophage polarization via binding to cytokines in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*, 2022, 15: 176
- [34] Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891
- [35] Wang J, Liu X, Cui W, et al. Plasma tRNA-derived small RNAs signature as a predictive and prognostic biomarker in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell Int*, 2022, 22: 59
- [36] Yang W, Gao K, Qian Y, et al. A novel tRNA-derived fragment AS-tDR-007333 promotes the malignancy of NSCLC via the HSPB1/MED29 and ELK4/MED29 axes. *J Hematol Oncol*, 2022, 15: 53
- [37] Sui S, Wang Z, Cui X, et al. The biological behavior of tRNA-derived fragment tRF-Leu-AAG in pancreatic cancer cells. *Bioengineered*, 2022, 13: 10617-28

- [38] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72: 7-33
- [39] Panoutsopoulou K, Magkou P, Dreyer T, et al. tRNA-derived small RNA 3'U-tRFValCAC promotes tumour migration and early progression in ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 2023, 180: 134-45
- [40] Cao KY, Yan TM, Zhang JZ, et al. A tRNA-derived fragment from Chinese yew suppresses ovarian cancer growth via targeting TRPA1. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 718-32
- [41] Liang Y, Ji D, Ying X, et al. tsRNA modifications: an emerging layer of biological regulation in disease. *J Adv Res*, 2025, 74: 403-14
- [42] Wang JH, Chen WX, Mei SQ, et al. tsRFun: a comprehensive platform for decoding human tsRNA expression, functions and prognostic value by high-throughput small RNA-Seq and CLIP-Seq data. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: D421-31
- [43] Xiong Q, Zhang Y. Small RNA modifications: regulatory molecules and potential applications. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 64
- [44] Lee S, Kim J, Valdmanis PN, et al. Emerging roles of tRNA-derived small RNAs in cancer biology. *Exp Mol Med*, 2023, 55: 1293-304
- [45] Su Z, Monshaugen I, Wilson B, et al. TRMT6/61A-dependent base methylation of tRNA-derived fragments regulates gene-silencing activity and the unfolded protein response in bladder cancer. *Nat Commun*, 2022, 13: 2165
- [46] Ren F, Cao KY, Gong RZ, et al. The role of post-transcriptional modification on a new tRNA^{Ile(GAU)} identified from *Ganoderma lucidum* in its fragments' cytotoxicity on cancer cells. *Int J Biol Macromol*, 2023, 229: 885-95