

tRFs在肿瘤中的研究进展

白兆兆¹, 王军宏², 白鹏伟¹, 许焱³, 牛幸栋³, 达明绪^{1,4*}

¹宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏 银川

²兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

³甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

⁴甘肃省人民医院肿瘤外科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

转运RNA (transfer RNA, tRNA)衍生的RNA片段(transfer RNA-derived fragments, tRFs)是一种新型的小非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)。tRFs广泛表达于生物体的各种细胞内。研究发现tRFs可以通过调控翻译、基因表达和细胞周期对肿瘤的发生发展产生非常重要的作用, 其在功能上与微小RNA (microRNA, miRNA)具有相似之处, 但其具体机制尚不完全清楚, 还需进一步探究。本文对tRFs的分类、生物学功能、其异常表达对不同肿瘤的影响以及在肿瘤新型诊断生物标记物和潜在治疗靶点的研究进行了综述, 以期为未来的研究提供一个可能的研究思路 and 方向。

关键词

tRFs, 生物标记物, 肿瘤, 差异表达

Research Progress of tRFs in Tumor

Zhaozhao Bai¹, Junhong Wang², Pengwei Bai¹, Yan Xu³, Xingdong Niu³, Mingxu Da^{1,4*}

¹The First School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou Gansu

³The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

⁴Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

RNA fragments (tRFs) derived from transporting RNA (tRNA) is a new type of small non-coding

*通讯作者。

文章引用: 白兆兆, 王军宏, 白鹏伟, 许焱, 牛幸栋, 达明绪. tRFs 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4213-4220. DOI: 10.12677/acm.2024.142583

RNA (ncRNA). tRFs is widely expressed in various cells of organisms. Studies have found that tRFs can play a very important role in tumor occurrence and development by regulating translation, gene expression and cell cycle. It is functionally similar to micro-RNA (miRNA), but its specific mechanism is not completely clear and needs to be further explored. This article reviews the classification and biological function of tRFs, the effect of its abnormal expression on different tumors, as well as the research on new diagnostic biomarkers and potential therapeutic targets of tumors, in order to provide a possible research idea and direction for future research.

Keywords

tRFs, Biomarkers, Tumor, Differential Expression

Copyright © 2024 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

新型生物标记物的发现对于肿瘤的诊断以及预后具有重要的意义,可以为肿瘤的治疗提供新的方向。近年来,越来越多的证据表明一些非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)可作为诊断肿瘤和预测肿瘤进展的生物标记物[1]。ncRNA 包括 tRNA、核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA)、小核 RNA (small nuclear RNA, snRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)和环状 RNA (circRNA, circRNA) [2]。随着高通量测序技术的不断发展,一种新型的 ncRNA 即 tRNA 的衍生片段(transfer RNA-derived fragments, tRFs)被发现,并可在人类疾病异常表达,例如肿瘤、传染病、免疫系统疾病等,但是 tRFs 的异常表达在肿瘤的发生发展过程中其机制仍未明确,还需进一步探索,其为肿瘤的发现提供了一种新型的生物标记物,为未来研究提供了一个新的方向。本文将对 tRFs 异常表达及其对肿瘤的影响进行了综述。

2. tRFs 的产生与分类

tRNA 衍生的小 RNA (tRNA-derived small RNAs, tsRNAs)是一种来源于成熟 tRNA 或前体 tRNA 的非编码小 RNA,广泛存在于多种物种中[3], tsRNAs 可以根据其不同的切割位点分为两种主要类型: tRFs 衍生于成熟或前体 tRNA,长度约 14~30 nt;另外一种为长度约 29~50 nt tRNA 的半分子(tRNA halves, tiRNAs),由应激诱导并由成熟 tRNA 反密码子环处的特异性切割产生的[4]。此外 tRFs 根据其不同的切割位点主要分为两大类: tRF-5 和 tRF-3 [5] [6]。tRF-5 和 tRF-3 分别由成熟 tRNA 的 5'和 3'末端产生[7]。tRF-5s 其长度为 14~30 nt,是由 Dicer 在 tRNA 的 D-环或茎区中切割而产生的[8]。基于切割位点与长度不同, tRF-5s 可以进一步分为 tRF-5a (14~16 nt)、tRF-5b (22~24 nt)和 tRF-5c (28~30 nt) [5] [6]。tRF-3s 长度约为 18~22 nt,在 3'端(在 3'端的三核苷酸“CCA”处),并在成熟 tRNA 的 T 环处被 Dicer 和血管生成素(angiogenin, ANG)切割所产生[7]。tRF-3s 进一步分为两个亚型: tRF-3a 和 tRF-3b,长度为 13-22 nt [7]。此外还存在三种 tRFs: tRF-1, tRF-2, 和 i-tRF [9]。tRF-1 是前体 tRNA 的 3'端被核酸内切酶 Z (endonuclease Z, RNase Z)或其胞质同源核糖核酸酶 Z2 (cytoplasmic homolog ribonuclease Z2, ELAC2)切割所产生的[6]。tRF-2 是由缺氧诱导条件产生的,在乳腺癌中被发现为肿瘤抑制因子,通过与 YBX1 (Y-box binding protein 1, YBX 1) (YBX 1 是一种 RNA 结合蛋白,通常结合并稳定许多致癌转录物)结合,并衍生于 tRNA^{Glu}、

tRNA^{Asp}、tRNA^{Gly}和tRNA^{Tyr} [5] [6]。i-tRF区别于其他类型的tRF，来源于成熟tRNA的内部区域，含量高，可能参与许多病理过程[10]。

3. tRFs 的功能

3.1. miRNA 样功能

研究发现 tRFs 的大小为 14~30 nt，其大小与 miRNA 相似，在功能方面 tRFs 也与 miRNA 相似[11]，既往研究表明在 PAR-CLIP 数据库中，tRF-5s 和 tRF-3s 更偏向与 AGO 蛋白(argonaute protein, AGO) 1、3 和 4 结合而不是 2，并且 tRF-5s 与 tRF-3s 与 AGO 结合是类似与 miRNA 的方式结合[12]。在结直肠癌中，来源于 tRNA^{Leu}和同源 pre-miRNA 衍生片段 tRF/miR-1280，其在结直肠癌细胞中可以通过靶向 JAG2 抑制 Notch 信号传导抑制 Gata1/3 和 miR-200b 基因，从而抑制肿瘤的生长和转移[13]。在 B 细胞淋巴瘤中，一种属于 tRF-3 类的 tRNA^{Gly-GCC} 衍生片段 CU1276 (tRF-3027b)，其具有 miRNA 的结构和功能特征，异常表达的 CU1276 通过可以靶向 RPA1 促进肿瘤的生长[14]。上述研究发现说明 tRFs 具有类似于 miRNA 的功能。

3.2. 翻译调控

tRNA 是翻译机制中重要的转运 RNA，而作为 tRNA 的衍生物 tRFs 在翻译过程中也具有重要的作用，研究表明长 22nt 的 LeuCAG3' tsRNA (tRF3011b)，至少可以与二种核糖体蛋白(RPS28 和 RPS15)结合增强翻译[15]。5' tRFs 和 5' tiRNA 在抑制蛋白质的翻译过程发挥着重要的作用，但不同的是，5'tiRNA 抑制翻译是通过从未加帽>加帽的 RNA 中置换 eIF 4G/eIF 4A 来抑制蛋白质合成，这仅存在于 tRNA^{Ala}和 tRNA^{Cys}，5'tRF 抑制蛋白质翻译只需要保守的“GG”二核苷酸[16] [17]。

3.3. 基因表达

研究发现 tRF-3 的产生依赖 AGO 而非 Drosha 和 Dicer，且 tRF-3 与 AGO 形成复合物通过类似 microRNA 样方式调控基因沉默[18]。来自肝癌细胞 Huh7 细胞 pretRNA 3'尾端的 tRF-U-31 可以调节病毒基因的表达，是 chr10.tRNA2-Ser (TGA)的衍生物，tRF-U-31 的遗传丢失却对细胞生长无影响，但是 tRF-U-31 可以通过从病毒基因组非编码区顺式作用元件中隔离细胞质 La/SSB 来发挥抗病毒活性的作用，而这些顺式作用元件则是病毒基因表达必需的[19]。

3.4. 细胞周期

研究发现在胆囊癌中发现 tRF-3013b，位于 T-loop 与 3'tRNA-His-GTG 之间，tRF-3013b 直接靶向 TPRG1L 负性调节 c-myc 和 CDK2 的表达来阻滞细胞周期，使细胞周期停滞于 G1/S 期，从而抑制胆囊癌细胞的增殖和生长[20]。在有丝分裂过程中，原癌基因 c-myc 在细胞增殖和细胞周期进程中起关键作用 [21]，c-myc 可以通过干扰转录因子 Miz-1 的活性抑制 p21 的转录，从而使 G0~G1 期细胞周期停滞减轻[22] [23] [24]而 CDK 2 是驱动 G1/S 相变的关键细胞周期蛋白依赖性激酶[25] [26]。在前列腺癌中异常表达的 tRF-1001，其可以使前列腺癌细胞在 G2 期特异性积累从而抑制细胞的增殖[8]。

4. tRF 在肿瘤中的作用

4.1. 乳腺癌

乳腺癌 (Breast cancer, BC) 是女性最常见的恶性肿瘤。有研究发现 tRF-19-W4PU732S 是 5'tRNA-Ser-AGA 的衍生片段，在乳腺癌组织和细胞中表达上调，通过抑制 RPL 27 3 个非翻译区抑制其

表达, 增强乳腺癌细胞上皮向间充质转化(EMT)和癌症干细胞样细胞(CSC)表型, 从而促进乳腺癌的进展[27]。但并非所有 tRFs 都可促进乳腺癌的进展, 研究表明一种新的 tRF(被命名为 tRF-3E), 衍生于成熟的 tRNA^{Glu}, 在抑制乳腺癌方面, tRF-3E 是通过与核仁素(nucleolin, NCL)竞争性结合进一步促进 p53 mRNA 的翻译[28]。而在乳腺癌中表达下调的 5'-tiRNA^{Val}, 可以直接通过靶向 FZD 3 抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路[29]。在缺氧诱导的条件下, 来源于 tRNA^{Glu}、tRNA^{Asp} 和 tRNA^{Gly} 的 tRFs 可以在应激时通过与 AKT 或 EIF4G1 等致癌转录物竞争结合 YBX1, 从而抑制乳腺癌的转移[30]。

衍生于成熟 tRNA-Val-AAC 和 tRNA-Val-CAC 的 tRNA 片段即 tRF-17-79MP9PP, 在乳腺癌细胞中 tRF-17-79MP9PP 可以与 THBS 1 的 3'UTR 结合抑制 TGF- β 1/Smad 3 信号通路抑制细胞的恶性活动, 从而抑制乳腺癌的进展[31]。tRF-30-JZOYJE22RR33 和 tRF-27-ZDXPHO53KSN 在乳腺癌曲妥单抗耐药患者中显著上调, 通过 ROC 分析发现 tRF-30-JZOYJE22RR33 和 tRF-27 ZDXPHO53KSN 与曲妥单抗耐药相关[32]。在乳腺癌中异常表达的 tRFs 在早期诊断方面有望成为新型的非侵入性生物标记物, 研究发现来源于 tRNA5'端 6 种表达下调的 tRFs (tRF-Glu-CTC-003、tRF-Gly-CCC-007、tRF-Gly-CCC-008、tRF-Leu-CAA-003、tRF-Ser-TGA-001 和 tRF-Ser-TGA-002) [33], 同时在乳腺癌中表达下调的 tRF-Gly-CCC-046、tRF-Tyr-GTA-010 和 tRF-Pro-TGG-001, 而且这三种 tRFs 的组合可有助于 CEA、CA125 和 CA153 诊断进展期乳腺[34]。

4.2. 胃癌

目前, 越来越多研究表明 tRFs 的异常表达在胃癌中起着重要的作用, 一些 tRFs 可以成为治疗胃癌的新型潜在的靶点, 其他的也可成为诊断早期胃癌的生物标记物和预测预后不良的指标。在胃癌中表达下调的 tRFs, 研究发现 tRF-Glu-TTC-027 可以不同程度的调控 MAPK 信号通路中的三条经典通路 ERK1/2、JNK、p38, 从而抑制胃癌的进展[35]。同样 tRF-Val-CAC-016 也可以通过调控 MAPK 信号通路, 但靶向调节 CACNA 1d 的表达来抑制胃癌的进展[36]。tRF-5026 a (tRF-18-79MP9P04)则是通过调节 PI3K/AKT 信号通路来抑制胃癌的进展[37]。然而并不是所有的 tRFs 都是抑制胃癌的进展, 研究发现来源于 3'tRNA 衍生片段 tRF-Val, 在胃癌中表达上调, 通过与伴侣分子 EEF 1A1 结合, 促进其与 MDM 2 (一种特异性 p53 E3 泛素连接酶)的相互作用, 从而抑制 p53 的下游分子途径促进胃癌的进展[38]。tRF 在成为早期诊断胃癌的新型生物标记物和预测预后指标方面, 研究表明在胃癌中表达下调的 tRF-33-P4R8YP9LON4VDP [39]和 tRF-19-3L7L73JD [40], 在胃癌中表达上调的 tRF-25、tRF-38 和 tRF-18 [41]。在胃癌中表达上调的 tRF-31-U5YKFN8DYDZDD 是诊断胃癌的新型生物标记物, 也是预测预后不良的预测指标, 而且上调的 tRF-31-U5YKFN8DYDZDD 与胃癌晚期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、血管浸润呈正相关[42]。

4.3. 肺癌

随着高通量测序技术的不断应用, 新型的 tRFs 在肺癌中不断被发现, 而这些异常表达的 tRFs 可以成为诊断肺癌的新型生物标记物。研究发现在非小细胞肺癌中, 来自血浆外泌体下调的 5 种 tRFs (tRF-Leu-TAA-005、tRF-Asn-GTT-010、tRF-Ala-AGC-036、tRF-Lys-CTT-049 和 tRF-Trp-CCA-057) [43]。在肺腺癌中, 来自血浆中表达上调的 tRF-55: 76-Tyr-GTA-1-M2 和表达下调的 tRF-1: 29-Pro-AGG-1-M6 [44]。而在肺腺癌组织中发现表达上调的 tRF-Val-CAC-010, tRF-Val-CAC-011 和表达下调的 tRF-Ser-TGA-005 [45]。而异常表达的 tRFs 也影响这肺癌的进展, 研究发现在非小细胞肺癌中表达下调的 tRF-Leu-CAG, 其表达受抑制时极光激酶 A (Aurora kinase A, AUPKA)的表达也受抑制, AUPKA 的表达和异常增生与肿瘤密切相关[46] [47]。在非小细胞肺癌中, 来源于 tRNA^{Gly}-GCCD 环的 AS-tDR-007333 在非小细胞肺癌中表达上调, AS-tDR-007333 通过激活 HSPB 1 和 ELK 4 介导的表观遗传和转录调控轴,

靶向致癌介体复合体亚基 29 (mediator complex subunit 29 Gene) (MED 29), 从而促进非小细胞肺癌的进展[48]。HSPB 1 是高度保守热休克蛋白(HSP 27)的成员, 在正常条件下是低表达, 但在多种癌症中高表达(也包括肺癌)[49][50]。ELK4 是被证实的原癌基因, 而且在胰腺癌、黑色素瘤和胃癌中高表达[51]。

4.4. 前列腺癌

前列腺癌是男性中最常见的泌尿系肿瘤。研究发现为了明确 tRFs 在前列腺癌中的作用, 建立了一个前列腺癌在不同阶段样本 tRFs 表达的数据库, 来源于成熟胞质 tRNA 5'端的 tRFs 表达上调, 而来源于 3'端的 tRFs 表达下调; 来源于 tRNA^{LysCTT} 的 tRF-315 和源于 tRNA^{PheGAA} 的 tRF-544 可以预测前列腺癌的复发, 总的来说数据库的建立为前列腺癌在不同阶段样本 tRFs 的表达提供了一个系统目录[52]。并且来源于 tRNA^{LysCTT} 的 tRF-315 也与化疗药物顺铂相关, 顺铂可以显著增加 tRF-315 在前列腺癌中的表达, 在大多数肿瘤中 p53 是缺失或突变, 顺铂在前列腺癌中是通过增加 P53 的表达来发挥抑制肿瘤的作用[53], 而且 tRF-315 抑制剂可以诱导前列腺癌细胞 LNCaP 和 DU 145 增加 P53 表达, 这说明顺铂抑制前列腺癌的机制与 tRF-315 抑制剂相似; 总所周知生长阻滞与 DNA 损伤基因 45A (growth arrest and DNA damage 45A, GADD45A)可以抑制各种癌症细胞的增殖(包括前列腺癌) [54][55], 而 GADD45A 是受 P53 转录调控的一种下游靶基因[56]; tRF-315 靶向 GADD45A 的表达受抑制时, 顺铂诱导的前列腺癌细胞的 subG1 期增加的比例降低, 表明顺铂抑制细胞的生长是依赖于 P53-GADD45A 轴, 因此 tRF-315 可以通过靶向抑制 GADD45A 的表达从而降低顺铂的敏感性[57]。在前列腺癌中 tRFs 也可以成为新型的生物标记物, 在前列腺癌中表达上调的 tRF-Glu-TTC-2, 并且 tRF-Glu-TTC-2 的表达与肿瘤大小和 Gleason 评分密切相关[58]。

4.5. 其他癌

tRFs 的异常表达不仅是在上述癌中发挥着作用, 而在其他癌症中也同样发挥着作用。研究发现在宫颈癌中, 来源于 tRNA^{Glu} 的 tRF-Glu49 表达下调, 并且 tRF-Glu49 可以通过靶向 FGL1 来抑制宫颈癌的进展[59]。在胰腺导管腺癌中, 发现 tRF-Pro-CGG 的表达下调, 并且 tRF-Pro-CGG 的表达与患者的临床生存期和预后密切相关[60]。在甲状腺乳头状癌中, 发现 tRF-3 类的 tRF-18-H7PU4HD2 (tRF 18)表达上调, 并且 tRF-18 可以通过靶向 KIF1B 促进甲状腺乳头状癌的进展[61]。

5. 展望与总结

随着高通量测序技术的广泛应用, tRFs 作为一种重要的肿瘤 ncRNA 调节因子被发现, 其可通过调控翻译、基因表达和细胞周期在人类疾病中发挥着重要作用, 同时可以类似 miRNA 的方式发挥作用。越来越多的研究表明 tRFs 的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关, 异常表达的 tRFs 不仅可成为诊断肿瘤非侵入性生物标记物, 还可作为治疗肿瘤的新型潜在靶点。然而, tRFs 在癌症发生发展中机制复杂, 仍需要通过大量实验进一步探究。随着越来越多的 tRFs 在癌症中被发现, tRFs 将得到进一步的研究, 并且可能成为一种诊断癌症的新型非侵入性生物标记物, 也为癌症的治疗提供了潜在的治疗靶点。

作者声明

本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

甘肃省科技计划项目(基金项目编号: 21CX6FD163)。

参考文献

- [1] Slack, F.J. (2018) Tackling Tumors with Small RNAs Derived from Transfer RNA. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1842-1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1716989>
- [2] Esteller, M. (2011) Non-Coding RNAs in Human Disease. *Nature Reviews Genetics*, **12**, 861-874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- [3] Zhu, L., Liu, X., Pu, W., et al. (2018) tRNA-Derived Small Non-Coding RNAs in Human Disease. *Cancer Letters*, **419**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.015>
- [4] Zhu, L., Ge, J., Li, T., et al. (2019) tRNA-Derived Fragments and tRNA Halves: The New Players in Cancers. *Cancer Letters*, **452**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.012>
- [5] Ma, Z., Zhou, J., Shao, Y., et al. (2020) Biochemical Properties and Progress in Cancers of tRNA-Derived Fragments. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 2058-2063. <https://doi.org/10.1002/jcb.29492>
- [6] Kumar, P., Kuscu, C. and Dutta, A. (2016) Biogenesis and Function of Transfer RNA-Related Fragments (tRFs). *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 679-689. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.05.004>
- [7] Yu, X., Xie, Y., Zhang, S., et al. (2021) tRNA-Derived Fragments: Mechanisms Underlying Their Regulation of Gene Expression and Potential Applications as Therapeutic Targets in Cancers and Virus Infections. *Theranostics*, **11**, 461-469. <https://doi.org/10.7150/thno.51963>
- [8] Lee, Y.S., Shibata, Y., Malhotra, A., et al. (2009) A Novel Class of Small RNAs: tRNA-Derived RNA Fragments (tRFs). *Genes & Development*, **23**, 2639-2649. <https://doi.org/10.1101/gad.1837609>
- [9] Qin, C., Xu, P.-P., Zhang, X., et al. (2020) Pathological Significance of tRNA-Derived Small RNAs in Neurological Disorders. *Neural Regeneration Research*, **15**, 212-221. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.265560>
- [10] Zhu, P., Yu, J. and Zhou, P. (2020) Role of tRNA-Derived Fragments in Cancer: Novel Diagnostic and Therapeutic Targets tRFs in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 393-402.
- [11] Shen, L., Tan, Z., Gan, M., et al. (2019) tRNA-Derived Small Non-Coding RNAs as Novel Epigenetic Molecules Regulating Adipogenesis. *Biomolecules*, **9**, Article 274. <https://doi.org/10.3390/biom9070274>
- [12] Kumar, P., Anaya, J., Mudunuri, S.B., et al. (2014) Meta-Analysis of tRNA Derived RNA Fragments Reveals That They Are Evolutionarily Conserved and Associate with AGO Proteins to Recognize Specific RNA Targets. *BMC Biology*, **12**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0078-0>
- [13] Huang, B., Yang, H., Cheng, X., et al. (2017) tRF/miR-1280 Suppresses Stem Cell-Like Cells and Metastasis in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **77**, 3194-3206. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3146>
- [14] Pekarsky, Y., Balatti, V., Palamarchuk, A., et al. (2016) Dysregulation of a Family of Short Noncoding RNAs, TsRNAs, in Human Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 5071-5076. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604266113>
- [15] Kim, H.K., Fuchs, G., Wang, S., et al. (2017) A Transfer-RNA-Derived Small RNA Regulates Ribosome Biogenesis. *Nature*, **552**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/nature25005>
- [16] Sobala, A. and Hutvagner, G. (2013) Small RNAs Derived from the 5' End of tRNA Can Inhibit Protein Translation in Human Cells. *RNA Biology*, **10**, 553-563. <https://doi.org/10.4161/rna.24285>
- [17] Ivanov, P., Emará, M.M., Villen, J., et al. (2011) Angiogenin-Induced tRNA Fragments Inhibit Translation Initiation. *Molecular Cell*, **43**, 613-623. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.06.022>
- [18] Kuscu, C., Kumar, P., Kiran, M., et al. (2018) tRNA Fragments (tRFs) Guide Ago to Regulate Gene Expression Post-Transcriptionally in a Dicer-Independent Manner. *RNA*, **24**, 1093-1105. <https://doi.org/10.1261/rna.066126.118>
- [19] Cho, H., Lee, W., Kim, G.W., et al. (2019) Regulation of La/SSB-Dependent Viral Gene Expression by Pre-tRNA 3' Trailer-Derived tRNA Fragments. *Nucleic Acids Research*, **47**, 9888-9901. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz732>
- [20] Zou, L., Yang, Y., Zhou, B., et al. (2022) tRF-3013b Inhibits Gallbladder Cancer Proliferation by Targeting TPRG1L. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **27**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00398-6>
- [21] Xu, C. and Zheng, J. (2019) siRNA against TSG101 Reduces Proliferation and Induces G0/G1 Arrest in Renal Cell Carcinoma—Involvement of c-myc, cyclin E1, and CDK2. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **24**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0124-y>
- [22] Jung, Y.-S., Qian, Y. and Chen, X. (2010) Examination of the Expanding Pathways for the Regulation of P21 Express-

- sion and Activity. *Cellular Signalling*, **22**, 1003-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.01.013>
- [23] Capelluto, D.G.S., Kutateladze, T.G., Habas, R., *et al.* (2002) The DIX Domain Targets Dishevelled to Actin Stress Fibres and Vesicular Membranes. *Nature*, **419**, 726-729. <https://doi.org/10.1038/nature01056>
- [24] Wu, S., Cetinkaya, C., Munoz-Alonso, M.J., *et al.* (2003) Myc Represses Differentiation-Induced P21^{CIP1} Expression via Miz-1-Dependent Interaction with the p21 Core Promoter. *Oncogene*, **22**, 351-360. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206145>
- [25] Asghar, U., Witkiewicz, A.K., Turner, N.C., *et al.* (2015) The History and Future of Targeting Cyclin-Dependent Kinases in Cancer Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **14**, 130-146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>
- [26] Tadesse, S., Caldon, E.C., Tilley, W., *et al.* (2019) Cyclin-Dependent Kinase 2 Inhibitors in Cancer Therapy: An Update. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 4233-4251. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01469>
- [27] Zhang, Z., Liu, Z., Zhao, W., *et al.* (2022) tRF-19-W4PU732S Promotes Breast Cancer Cell Malignant Activity by Targeting Inhibition of RPL27A (Ribosomal Protein-L27A). *Bioengineered*, **13**, 2087-2098. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2023796>
- [28] Falconi, M., Giangrossi, M., Zabaleta, M.E., *et al.* (2019) A Novel 3'-tRNA(Glu)-Derived Fragment Acts as a Tumor Suppressor in Breast Cancer by Targeting Nucleolin. *The FASEB Journal*, **33**, 13228-13240. <https://doi.org/10.1096/fj.201900382RR>
- [29] Mo, D., Jiang, P., Yang, Y., *et al.* (2019) A tRNA Fragment, 5'-tiRNA(Val), Suppresses the Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway by Targeting FZD3 in Breast Cancer. *Cancer Letters*, **457**, 60-73. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.05.007>
- [30] Goodarzi, H., Liu, X., Nguyen, H.C., *et al.* (2015) Endogenous tRNA-Derived Fragments Suppress Breast Cancer Progression via YBX1 Displacement. *Cell*, **161**, 790-802. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.053>
- [31] Mo, D., He, F., Zheng, J., *et al.* (2021) tRNA-Derived Fragment tRF-17-79MP9PP Attenuates Cell Invasion and Migration via THBS1/TGF-Beta1/Smad3 Axis in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 656078. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.656078>
- [32] Sun, C., Yang, F., Zhang, Y., *et al.* (2018) tRNA-Derived Fragments as Novel Predictive Biomarkers for Trastuzumab-Resistant Breast Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **49**, 419-431. <https://doi.org/10.1159/000492977>
- [33] Wang, J., Ma, G., Li, M., *et al.* (2020) Plasma tRNA Fragments Derived from 5' Ends as Novel Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Breast Cancer. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **21**, 954-964. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.07.026>
- [34] Zhang, Y., Bi, Z., Dong, X., *et al.* (2021) tRNA-Derived Fragments: tRF-Gly-CCC-046, tRF-Tyr-GTA-010 and tRF-Pro-TGG-001 as Novel Diagnostic Biomarkers for Breast Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 2314-2323. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14072>
- [35] Xu, W., Zhou, B., Wang, J., *et al.* (2021) tRNA-Derived Fragment tRF-Glu-TTC-027 Regulates the Progression of Gastric Carcinoma via MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 733763. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.733763>
- [36] Xu, W., Zheng, J., Wang, X., *et al.* (2022) tRF-Val-CAC-016 Modulates the Transduction of *CACNA1d*-Mediated MAPK Signaling Pathways to Suppress the Proliferation of Gastric Carcinoma. *Cell Communication & Signaling*, **20**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00857-9>
- [37] Zhu, L., Li, Z., Yu, X., *et al.* (2021) The tRNA-Derived Fragment 5026a Inhibits the Proliferation of Gastric Cancer Cells by Regulating the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02497-1>
- [38] Cui, H., Li, H., Wu, H., *et al.* (2022) A Novel 3'tRNA-Derived Fragment tRF-Val Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis by Targeting EEF1A1 in Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 471. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04930-6>
- [39] Shen, Y., Yu, X., Ruan, Y., *et al.* (2021) Global Profile of tRNA-Derived Small RNAs in Gastric Cancer Patient Plasma and Identification of tRF-33-P4R8YP9LON4VDP as a New Tumor Suppressor. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 1570-1579. <https://doi.org/10.7150/ijms.53220>
- [40] Shen, Y., Xie, Y., Yu, X., *et al.* (2021) Clinical Diagnostic Values of Transfer RNA-Derived Fragment tRF-19-3L7L73JD and Its Effects on the Growth of Gastric Cancer Cells. *Journal of Cancer*, **12**, 3230-3238. <https://doi.org/10.7150/jca.51567>
- [41] Lin, C., Zheng, L., Huang, R., *et al.* (2020) tRFs as Potential Exosome tRNA-Derived Fragment Biomarkers for Gastric Carcinoma. *Clinical Laboratory*, **66**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190811>
- [42] Huang, Y., Zhang, H., Gu, X., *et al.* (2021) Elucidating the Role of Serum tRF-31-U5YKFN8DYDZDD as a Novel Diagnostic Biomarker in Gastric Cancer (GC). *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 723753.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723753>
- [43] Zheng, B., Song, X., Wang, L., *et al.* (2022) Plasma Exosomal tRNA-Derived Fragments as Diagnostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1037523. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1037523>
- [44] You, J., Yang, G., Wu, Y., *et al.* (2022) Plasma tRF-1:29-Pro-AGG-1-M6 and tRF-55:76-Tyr-GTA-1-M2 as Novel Diagnostic Biomarkers for Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 991451. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.991451>
- [45] Zhang, J., Li, L., Luo, L., *et al.* (2021) Screening and Potential Role of tRFs and tiRNAs Derived from tRNAs in the Carcinogenesis and Development of Lung Adenocarcinoma. *Oncology Letters*, **22**, Article No. 506. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12767>
- [46] Shao, Y., Sun, Q., Liu, X., *et al.* (2017) tRF-Leu-CAG Promotes Cell Proliferation and Cell Cycle in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chemical Biology & Drug Design*, **90**, 730-738. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12994>
- [47] Dar, A.A., Goff, L.W., Majid, S., *et al.* (2010) Aurora Kinase Inhibitors—Rising Stars in Cancer Therapeutics? *Molecular Cancer Therapeutics*, **9**, 268-278. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0765>
- [48] Yang, W., Gao, K., Qian, Y., *et al.* (2022) A Novel tRNA-Derived Fragment AS-tDR-007333 Promotes the Malignancy of NSCLC via the HSPB1/MED29 and ELK4/MED29 Axes. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01270-y>
- [49] Yun, C.W., Kim, H.J., Lim, J.H., *et al.* (2019) Heat Shock Proteins: Agents of Cancer Development and Therapeutic Targets in Anti-Cancer Therapy. *Cells*, **9**, Article 60. <https://doi.org/10.3390/cells9010060>
- [50] Wu, J., Liu, T., Rios, Z., *et al.* (2017) Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, **38**, 226-256. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.11.009>
- [51] Zhu, Z., Song, J., Guo, Y., *et al.* (2020) LAMB3 Promotes Tumour Progression through the AKT-FOXO3/4 Axis and Is Transcriptionally Regulated by the BRD2/Acetylated ELK4 Complex in Colorectal Cancer. *Oncogene*, **39**, 4666-4680. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1321-5>
- [52] Olvedy, M., Scaravilli, M., Hoogstrate, Y., *et al.* (2016) A Comprehensive Repertoire of tRNA-Derived Fragments in Prostate Cancer. *Oncotarget*, **7**, 24766-24777. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8293>
- [53] Chiang, K.C., Tsui, K.H., Chung, L.C., *et al.* (2014) Cisplatin Modulates B-Cell Translocation Gene 2 to Attenuate Cell Proliferation of Prostate Carcinoma Cells in Both p53-Dependent and p53-Independent Pathways. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5511. <https://doi.org/10.1038/srep05511>
- [54] Ramachandran, K., Gopisetty, G., Gordian, E., *et al.* (2009) Methylation-Mediated Repression of GADD45alpha in Prostate Cancer and Its Role as a Potential Therapeutic Target. *Cancer Research*, **69**, 1527-1535. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3609>
- [55] Tront, J.S., Huang, Y., Fornace Jr., A.A., *et al.* (2010) Gadd45a Functions as a Promoter or Suppressor of Breast Cancer Dependent on the Oncogenic Stress. *Cancer Research*, **70**, 9671-9681. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2177>
- [56] Su, L.Y., Xin, H.Y., Liu, Y.L., *et al.* (2014) Anticancer Bioactive Peptide (ACBP) Inhibits Gastric Cancer Cells by Upregulating Growth Arrest and DNA Damage-Inducible Gene 45A (GADD45A). *Tumor Biology*, **35**, 10051-10056. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2272-7>
- [57] Yang, C., Lee, M., Song, G., *et al.* (2021) tRNA(Lys)-Derived Fragment Alleviates Cisplatin-Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *Pharmaceutics*, **13**, Article 55. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010055>
- [58] Wang, L., Liu, Y., Yan, W., *et al.* (2022) Clinical Significance of High Expression of tRF-Glu-TTC-2 in Prostate Carcinoma and Its Effect on Growth. *American Journal of Men's Health*, **16**. <https://doi.org/10.1177/15579883221135970>
- [59] Wang, Y., Xia, W., Shen, F., *et al.* (2022) tRNA-Derived Fragment tRF-Glu49 Inhibits Cell Proliferation, Migration and Invasion in Cervical Cancer by Targeting FGL1. *Oncology Letters*, **24**, Article No. 334. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13455>
- [60] Li, J., Jin, L., Gao, Y., *et al.* (2021) Low Expression of tRF-Pro-CGG Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e23742. <https://doi.org/10.1002/jcla.23742>
- [61] Lu, X., Wu, W., Sun, D., *et al.* (2022) tRNA-Derived Fragment tRF-18 Facilitates Cell Proliferation and Inhibits Cell Apoptosis via Modulating KIF1B in Papillary Thyroid Carcinoma. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **32**, 21-31. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022040682>