

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002657

tRF 和 tiRNA 在疾病中的研究进展

谢玉鑫, 王晚璞

(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院病理科, 昆明 650032)

【摘要】对下一代测序数据的深入分析,揭示了许多具有不同功能的小分子非编码 RNA。近年来,来源于 tRNA 衍生的小分子 RNA(transfer-RNA derived small RNAs, tsRNAs)引起了广泛关注。tsRNAs 主要有 2 种类型,即 tRNA 半分子(tRNA-derived stress-induced RNA, tiRNA)和 tRNA 衍生片段(tRNA-derived fragment, tRF)。它们根据在前体或成熟 tRNA 转录物的切割位置不同而产生。这些 tRF 和 tiRNA 的核苷酸组成、生物发生和功能具有异质性。新的研究表明, tRF 和 tiRNA 不仅是 tRNA 降解的碎片,而且在许多特定的生理和病理过程中起调节作用。本文综述 tRF 和 tiRNA 的类型,提出 tRF 和 tiRNA 的生物学功能和作用机制的新概念,重点介绍 tRF 和 tiRNA 在人类疾病中的潜在应用,并提出目前存在的问题和未来的研究方向。

【关键词】tiRNA 衍生片段和 tRNA 半分子;生物学功能;疾病

【中图分类号】R730.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-10

Research progress of tRF & tiRNA molecules in diseases

Xie Yuxin, Wang Wanpu

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/First People's Hospital of Yunnan Province)

【Abstract】Due to the in-depth analysis of the next generation sequencing data, many small noncoding RNA with different functions have been revealed. In recent years, transfer-RNA derived small RNAs (tsRNAs) have attracted wide attention. There are two main types: tRNA-derived stress-induced RNA (tiRNA) and tRNA-derived fragment (tRF), which are produced according to their positions in precursor or mature tRNA transcripts. These tRF & tiRNA molecules are heterogeneous in size, the nucleotide composition, biogenesis, and function. New research shows that tRF & tiRNA molecule is not only fragments of tRNA degradation, but also plays a regulatory role in specific physiological and pathological processes. In this paper, the types of tRF & tiRNA are reviewed, and the new concepts of biological functions and mechanisms of tRF & tiRNA molecule are proposed. The potential applications of tRF & tiRNA in human diseases are emphatically introduced, and existing issues and future research directions have been proposed.

【Key words】tRNA-derived fragment and tRNA-derived stress-induced RNA; biological functions; disease

转运 RNA 是细胞核内普遍存在的核酸实体,属于最丰富的小分子非编码 RNA,大约占有所有细胞 RNA 的 10%。它们是翻译机制的基本组成部分,并将氨基酸传递给核糖体,将 mRNA 模板中的遗传信息翻译成相应的多肽链。tRNA 裂解产物被鉴定为功能性非编码 RNA,被称为 tRNA 衍生的小分子 RNA (transfer-RNA derived small RNAs, tsRNAs)^[1]。tsRNAs 不仅是 tRNA 随机裂解的副产物,而且是病理生理过程中起

调节性作用的小分子非编码 RNA。因此, tsRNAs 已被公认为具有多种功能的动态调节器^[2]。21 世纪初以来,精确调控产生的 tsRNAs 称为 tRNA 半分子(tRNA-derived stress-induced RNA, tiRNA)和 tRNA 衍生片段(tRNA-derived fragment, tRF)。据报道,大量 tiRNA 和 tRF 与疾病失调相关^[3],如胰腺癌、乳腺癌、肿瘤、神经退行性疾病、传染性疾病等^[4]。

研究人员发现, tsRNAs 的衍生片段可以被精确调控和切割成 tRF 和 tiRNA,在不同的生理和病理条件下发挥独特而多样的生物学作用。因此,研究 tRF 和 tiRNA 的生物学功能及其分子机制已成为小分子非编码 RNA 领域的一个新的研究热点。本文就 tRF 和 tiRNA 发生、生物学功能提出了最新的观点,并讨论了其在人类健康和疾病中的参与和潜在应用。

作者介绍:谢玉鑫, Email: a15663640940@163.com,

研究方向:肿瘤分子机制。

通信作者:王晚璞, Email: 82898626@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81660238)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201013.1400.016.html>
(2020-10-14)

1 tRF 和 tiRNA 的分类及生物学功能

1.1 tRF 和 tiRNA 的分类

精确产生的 tRNA 衍生小分子 RNA,称为 tiRNA 和 tRF。成熟 tRNA 的生物发生始于 RNA 聚合酶 III 对前体 tRNA (pre-tRNA)的转录^[5]。新转录的前 tRNA 的 50 个先导序列和 30 个聚尿嘧啶 (poly-U)末端分别被内切核糖核酸酶 P(RNase P)和核糖核酸酶 Z(RNase Z)切割。然后在末端,通过 tRNA 核苷酸转移酶的帮助加入 3' CCA^[6]。随着 tRNA 的成熟,多个转录后修饰也被加入。成熟 tRNA 有 70~90 个核苷酸组成并折叠成三叶草型的短链,采用三叶型二级结构,组成 1 个 D 环、1 个反密码子环、1 个 TΨC 环、1 个可变环^[7]。成熟的 tRNA 经过不同的切割,产生 2 组不同的片段,即 tiRNA 和 tRF。

1.1.1 tiRNA 现发现 2 种不同类型的 tiRNA,即 5'-tiRNA 和 3'-tiRNA。它们是由 tRNA 的反密码子环内或附近裂解产生的。Rny1p 是核糖核酸酶 T2 家族的成员,血管生成素 (angiogenin, ANG)是核糖核酸酶 a 超家族的成员,分别负责酵母和哺乳动物细胞中 tiRNA 的产生。而裂解是在应激条件下进行的,如氨基酸缺乏、磷酸盐饥饿、紫外线辐射、热休克、缺氧、氧化损伤和病毒感染^[8]。尽管如此,在正常生长条件下,产生的 tiRNA 非常少。tiRNA 主要位于细胞质中,少量存在于细胞核和线粒体中,也可在人体循环系统中检测到。而 tiRNA 的转染通过从 mRNA 中置换真核起始因子和启动应激颗粒的形成来抑制蛋白质翻译,可敲除过度表达的 tRF 来抑制癌细胞增殖^[9]。

1.1.2 tRF tRF 是由前体 tRNA 和成熟 tRNA 产生的。迄今为止,已鉴定出 4 种 tRF,并以其在 tRNA 上的来源为特征分为 5-tRF、3-tRF、1-tRF 和 2-tRF。5-tRF 是由 Dicer 在 tRNA 的 D-环中分裂产生的,通常以腺嘌呤为其 3'末端,并可进一步分为 5a-tRF、5b-tRF 和 5c-tRF。3-tRF 是由 Dicer、ANG 或核糖核酸酶 A 超家族的其他成员在 TΨC 环中切割而成,通常包含 1 个长度约为 18 nt 或 22 nt 的 CCA 尾序列^[10]。近年来,在乳腺癌细胞中发现了 1 种新的 tRF 亚型,该亚型含有反密码子环。它们来自 tRNAGlu、tRNAAsp、tRNAGly 和 tRNATyr,称为 2-tRF^[11]。然而,负责产生 2-tRF 的核糖核酸酶仍然不清楚。

1.2 tRF 和 tiRNA 的生物学功能

tRF 和 tiRNA 的生物学功能尚不明确,但是已经有研究证实一些 tRF 和 tiRNA 参与了生物学过程。研究表明,tRF 与 tiRNA 在饥饿、氧化等应激条件下会发生上调,促进应激颗粒组装,在抑制应激诱导的翻译、基因表达和细胞活动中发挥重要作用^[12]。tiRNA 的转染通过从信使 RNA (mRNA)中置换真核起始因子和启动应激颗粒的形成来抑制蛋白质翻译。它通过敲除过度表达的 tRF 来抑制癌细胞增殖,并恢复缺乏的 tRF 来防止肿瘤转移,而功能性小分子 RNA 具有致癌和抑肿瘤的双重作用^[13]。回顾最近关于 tiRNA 和 tRF 的发现和生物发生、下一代测序数据的鉴定等报告,可证明该分子

在癌症生物学中的生理作用。普遍认为 tsRNAs 介导的 RNA 沉默是一种天然防御机制,可以防止癌基因翻译。研究期望癌细胞能够察觉到该分子对转录的消融控制,并试图通过 RNA 沉默来防止基因组控制的丧失。tRF 的亚细胞定位对细胞功能的差异起重要作用。tRF 和 tiRNA 经典的功能机制如下:①调节翻译过程,引导干细胞的翻译起始,导致蛋白质生物合成增加和胚层特异性缺陷;②调节基因表达;③调节细胞活动;④参与细胞周期调控^[14]。

2 tRF 和 tiRNA 在人类疾病中的应用

2.1 tRF 和 tiRNA 与胰腺癌

胰腺癌是一种致死性疾病^[15],是所有实体瘤中死亡率最高的疾病之一,5 年生存率约为 8%。此前,高通量测序已经发现了新的小分子非编码 RNA。研究表明,tRF 可能是某些疾病的新的生物标志物^[16]。南京医科大学对此进行了进一步研究,用 tRF 和 tiRNA 序列分析了胰腺癌临床标本中 tRF 的表达水平。随后,用定量 PCR(qPCR)分析所选的 tRF 和 tiRNA 表达水平,并进行生物信息学预测,评估 tRF 和 tiRNA 在癌症相关途径中具有重要作用,包括“Ras 信号途径”“癌症途径”“轴突引导”和“PI3K/Akt 信号途径”,这表明 AS-tDR-000064、AS-tDR-000069 的潜在用途,AS-tDR-000102 和 AS-tDR-001391 可作为胰腺癌的诊断和治疗生物标记物^[17]。然而,要证实这些结果还需要进一步实验。

2.2 tRF 和 tiRNA 与肺癌

肺癌是全球范围内男女发病率最高的恶性肿瘤,占所有癌症病例的 11.6%,死亡率最高,占全球所有癌症相关死亡病例的 18.4%^[18]。从组织学角度看,肺癌的主要类型是非小细胞肺癌(占总癌症病例的 85%),tRNAs 的失调与肺癌的发生密切相关^[19]。在细胞内条件下,ANG 裂解原代 tRNAs,产生 tsRNAs 衍生的 tiRNA。tiRNA 可以保持原样,也可以通过 Dicer 酶进一步加工成 tRF^[20]。例如,在 Northern blot 的帮助下,Pekarsky 等证明 miR-3676 和 miR-4521 实际上是 2 个 tiRNA,分别命名为 ts-3676 和 ts-4521。在 17 例分析病例中,这些 tiRNA 在肺癌组织中表达低于正常组织,在 300 例肺癌中有 6 例发生突变。在肺肿瘤组织中,37%和 26%的标本中 tRNAs-Leu 和 tRNAs-Val 均高表达^[21]。而 tRF-Leu-CAG 在肺癌组织、血清和肺癌细胞系中上调。它们的命名来源于反密码子序列和要运输的氨基酸。因此 tRF 的表达增加与疾病进展有关,并参与细胞周期进展和细胞增殖。tRF-Leu-CAG 通过 Wnt/β-catenin 和 PI3K/Akt 途径调节组蛋白的变化,与 AURKA 蛋白相互作用诱导上皮向间质转化。一些 tRF 的特异性降解可能具有重要的临床应用价值,如 tRF-Leu-CAG,它抑制肺癌细胞增殖和细胞周期的进展^[18]。但 tRF-Leu-CAG 和其他 tRF 转录本的生物发生和作用有关的信息仍有很多需要破译的地方。

2.3 tRF 和 tiRNA 与前列腺癌

tRF 在前列腺癌中的作用由 Sharma U 等^[22]首次报道。tRF-1 系列(即 tRF-1001)中的一个,相对于不增殖的正常组

织,在一些癌细胞系中高表达,是前列腺癌细胞增殖所必需的。肿瘤细胞中 tRF-1001 的水平与细胞增殖程度直接相关。敲除这种 tRF 会导致细胞活力显著丧失,并通过细胞在 G₂ 期特异性聚集和 DNA 合成抑制来抑制细胞增殖^[24]。此外,对前列腺癌中小分子 RNA 转录组的分析显示,在非转移性和转移性淋巴结前列腺癌样本中 tRF 均富集。但 tRF-1001 影响细胞生理的分子机制尚不清楚。在前列腺癌中可能存在 tRNA 的差异处理,因为在非转移样本中 tRF 为 18 个核苷酸,而转移组织中 tRF 为 27 个核苷酸^[24]。tRF 在控制癌症中的重要作用也得到了几乎所有类型癌症的支持。

2.4 tRF 和 tiRNA 与乳腺癌

乳腺癌是一种高发癌症,世界卫生组织将乳腺癌列为 2012 年女性癌症相关死亡的最常见原因,约占发达国家癌症相关死亡的 14.3%^[25]。许多文献报道 tRNA 衍生物在包括乳腺癌在内的许多恶性肿瘤中都失调。Nicholas 和他的同事通过 tsRNAs 选择性地响应乳腺上皮细胞中的一种肿瘤抑制因子(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)的表达,发现 tsRNAs 在正常样乳腺上皮 MCF10A 细胞中的异位表达明显增加。这些发现支持 tsRNAs 的致癌潜力。此外, RUNX1 可能会抑制 tsRNAs,以防止乳腺癌上皮细胞过度活跃的增殖,从而增强其在维持乳腺上皮细胞中的作用^[26]。这表明 tRF 和 tiRNA 可能是这些癌基因调控途径中的一个关键效应器。与 ER 阴性肿瘤^[27]相比,ER 阳性肿瘤显示来自 tRNA^{Gly}、tRNA^{Glu} 和 tRNA^{Lys} 等受体的 26 种特异性循环 tiRNA 的丰度下降。另一方面,与非炎症性乳腺癌相比,炎症性乳腺癌与 tiRNA^{Ala} 增加相关,提示 tiRNA 可能参与乳腺癌综合征循环系统,并具有作为循环生物标记物的潜力。在 ER 阳性乳腺癌中,性激素及其受体促进成熟 tRNA 反密码子环的血管生长素裂解,产生大量 tiRNA。tiRNA 包括 5'-tiRNA^{Asp} 和 5'-tiRNA^{His},在乳腺癌组织或细胞中的表达明显高于正常上皮组织^[28]。实验表明,5'-tiRNA 的特异性敲除会损害细胞增殖,表明 tiRNA 不是非功能性积累,而是促进细胞增殖^[29]。因此, tRF 和 tiRNA 在不同途径中发挥不同作用。

总之,tiRNA 及其衍生物可作为诊断和治疗癌症的有效工具^[30]。考虑 tRF 和 tiRNA 分子有利于恶性肿瘤的治疗。

2.5 tRF 和 tiRNA 与神经退行性疾病

tRNA 代谢对所有人类细胞都是必需的,但许多神经系统疾病是由 tRNA 代谢和 tRNA 处理酶的缺陷引起的。例如,具有降低 RNase 活性的 ANG 突变体与肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的发病机制有关,ALS 是一种致命的神经退行性疾病。在帕金森病患者中也发现了 ALS 相关血管紧张素突变体的子集^[31]。在神经元中,来自 tRF 和 tiRNA 特定亚群(Asp, Glu, Gly, His, Val 和 Lys)的一些 tRF-5 系列成员过度积累会触发持续的应激反应,导致神经元丢失,并将异常的 tRNA 代谢与某些形式的智力残疾的发展联系起来^[32]。因此,来自 tRF 和 tiRNA 的 tRF 也与神经退行性疾病密切相关。一项对携带 RNA 激酶 CLP1(tRNA 剪接核酸内切酶复合物的一个组成部分)的催化不活跃形式的突变小鼠的研究揭示了一种神经系统疾病,其特征是下脊髓运动神经元的进行性丢失。令人惊讶的是,突变小鼠积累了一类新

的 tRF^[33]。虽然 CLP1 活性、tRNA 剪接和 tRNA 前衍生 tRF 功能之间相互作用的确切机制细节尚待揭示,但这些进展为进一步研究 tRF 和 tiRNA 异常代谢与神经退行性疾病的发展提供了基础。

2.6 tRF 和 tiRNA 与传染性疾病

在一些类型的传染源中,如大肠杆菌、烟曲霉、蛔虫、克氏锥虫^[34]、病毒和朊病毒,可在不同刺激下观察到 tRF 和 tiRNA,这些刺激可能是应激、细胞周期进展或病原体感染。例如, *T. cruzi* 在细胞外小泡中分泌一小群非编码 RNA,包括 tRF 和 tiRNA,并转移到其他寄生虫和易感哺乳动物细胞中,导致对感染细胞的易感性增加^[35]。然而, tRF 和 tiRNA 在传染源中的作用和后果尚未完全明确。进一步的工作应该集中于 tRF 和 tiRNA 在传染病中的完整描述及其作为有毒因子、药物靶点、生物标记物或作为感染相关分子在传染病中的应用。

3 结 论

tRF 和 tiRNA 的研究在近期取得了一些进展,成为非编码 RNA 领域的一个新热点。1977 年 tRF 和 tiRNA 在癌症患者的尿道中被首次发现,当时作为致癌分子被报道^[36]。但其在相当长一段时间内被人们所忽视。Hani Goodarzi 通过 CLIP 的高通量测序分析发现, YBX1 与细胞中的 tRF 特殊子集结合,为癌细胞的低转移作出贡献,在临床上也为癌症的转移与恶化提供诊断标志。

总之,对 tRF 和 tiRNA 的生物发生过程尚未完全了解,还有许多问题需要解决。虽然已知核糖核酸酶 Z、Dicer 和 ANG 参与 tRF 和 tiRNA 的生物发生,但对核糖核酸酶的认识还不全面。例如,负责 2-tRF 生物合成的核糖核酸酶仍然没有被鉴定出来。不久的将来很可能会发现 tRNA 片段的其他功能,从而进一步了解 RNA 衍生片段的功能,它将为人类生理学和病理生理学提供有价值的见解。同时可调查药物开发的可能性,研究 tRF 和 tiRNA 与基因的相互作用。tRF 和 tiRNA 清楚地代表了一类新的调节性小分子非编码 RNA,在生命的所有领域都具有令人惊讶的细胞作用。此外,鉴于 tRF 和 tiRNA 在癌症与疾病中都有重要的潜在应用,系统研究 tRF 和 tiRNA 与每种人类癌症的作用机制,可以形成个性化的医学方法,改善癌症患者的临床结果。研究 tRF 和 tiRNA 是否在所有组织样本中特异性表达,通过选择性地抑制 tRF 和 tiRNA,可能是用于治疗疾病的一种有前途的策略。可将 tRF 和 tiRNA 在癌细胞和疾病的临床标本中的表达水平作为具有潜力的生物标志物来进行下一步验证,为临床诊断和早期筛查提供一种治疗手段。未来的工作将揭示它们如何融入不断增长的 RNA 生物学难题中。

参 考 文 献

- [1] Kim HK. Transfer RNA-derived small non-coding RNA: dual regulator of protein synthesis[J]. Mol Cells, 2019, 42(10): 687-692.
- [2] Li S, Xu Z, Sheng J. tRNA-derived small RNA: a novel regulatory

- small non-coding RNA[J]. *Genes*(Basel), 2018, 9(5):246.
- [3] Schimmel P. The emerging complexity of the tRNA world; mammalian tRNAs beyond protein synthesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1):45–58.
- [4] Kim HK, Fuchs G, Wang S, et al. A transfer-RNA-derived small RNA regulates ribosome biogenesis[J]. *Nature*, 2017, 552(7683):57–62.
- [5] Krishna S, Yim DG, Lakshmanan V, et al. Dynamic expression of tRNA-derived small RNAs define cellular states[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(7):e47789.
- [6] Schorn AJ, Gutbrod MJ, LeBlanc C, et al. LTR-retrotransposon control by tRNA-derived small RNAs[J]. *Cell*, 2017, 170(1):61–71.
- [7] Pekarsky Y, Balatti V, Palamarchuk A, et al. Dysregulation of a family of short noncoding RNAs, tsRNAs in human cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(18):5071–5076.
- [8] Qin C, Xu PP, Zhang X, et al. Pathological significance of tRNA-derived small RNAs in neurological disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(2):212–221.
- [9] Zhu L, Ge J, Li T, Shen Y, Guo J. tRNA-derived fragments and tRNA halves: the new players in cancers[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452(2):31–37.
- [10] Martinez G, Choudury SG, Slotkin RK. tRNA-derived small RNAs target transposable element transcripts[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(9):5142–5152.
- [11] Li S, Chen Y, Sun D, et al. Angiogenin prevents progranulin A9D mutation-induced neuronal-like cell apoptosis through cleaving tRNAs into tiRNAs[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2):1338–1351.
- [12] Shen Y, Yu X, Zhu L, Li T, Yan Z, Guo J. Transfer RNA-derived fragments and tRNA halves: biogenesis, biological functions and their roles in diseases[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2018, 96(11):1167–1176.
- [13] Jiang P, Yan F. tiRNAs & tRFs biogenesis and regulation of diseases: a review[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(31):5849–5861.
- [14] Rashad S, Niizuma K, Tominaga T. tRNA cleavage: a new insight[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):47–52.
- [15] Huang SQ, Sun B, Xiong ZP, et al. The dysregulation of tRNAs and tRNA derivatives in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):101–111.
- [16] Shigematsu M, Kirino Y. 5'-terminal nucleotide variations in human cytoplasmic tRNAHisGUG and its 5'-halves[J]. *RNA*, 2017, 23(2):161–168.
- [17] Jin L, Zhu C, Qin X. Expression profile of tRNA-derived fragments in pancreatic cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):3104–3114.
- [18] Shao Y, Sun Q, Liu X, et al. tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90(5):730–738.
- [19] Yin D, Lu X, Su J, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 predicts a poor prognosis and regulates non-small cell lung cancer cell proliferation by epigenetically repressing p21 expression[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1):92–104.
- [20] Fan YF, Yu ZP, Cui XY. lncRNA colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE) promotes proliferation and inhibits apoptosis in non-small cell lung cancer cells by regulating the miR-641/CDK6 axis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(4):2745–2755.
- [21] Mleczo AM, Celichowski P, Bakowska-Zywicka K. Transfer RNA-derived fragments target and regulate ribosome-associated aminoacyl-transfer RNA synthetases[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(7):647–656.
- [22] Sharma U, Sun F, Conine CC, et al. Small RNAs are trafficked from the epididymis to developing mammalian sperm[J]. *Dev Cell*, 2018, 46(4):481–494.
- [23] Magee RG, Telonis AG, Loher P, et al. Profiles of miRNA isoforms and tRNA fragments in prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1–13.
- [24] Kumar P, Kescu C, Dutta A. Biogenesis and function of transfer RNA-related fragments (tRFs)[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(8):679–689.
- [25] Lim JP, Shyamasundar S, Gunaratne J, et al. YBX1 gene silencing inhibits migratory and invasive potential via CORO1C in breast cancer *in vitro*[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):1–15.
- [26] Farina NH, Scalia S, Adams CE, et al. Identification of tRNA-derived small RNA (tsRNA) responsive to the tumor suppressor, RUNX1, in breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6):5318–5327.
- [27] Katsy I, Wang M, Song WM, et al. EPRS is a critical regulator of cell proliferation and estrogen signaling in ER⁺ breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):69592–69605.
- [28] Fang Z, Yi Y, Shi G, et al. Role of Brf1 interaction with ER α , and significance of its overexpression in human breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(12):1752–1767.
- [29] Telonis AG, Rigoutsos I. Race disparities in the contribution of miRNA isoforms and tRNA-derived fragments to triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5):1140–1154.
- [30] Mo D, Jiang P, Yang Y, et al. A tRNA fragment, 5'-tiRNAVal, suppresses the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting FZD3 in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 457(1):60–73.
- [31] Karousi P, Katsaraki K, Papageorgiou SG, et al. Identification of a novel tRNA-derived RNA fragment exhibiting high prognostic potential in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4):498–504.
- [32] Sun C, Fu Z, Wang S, et al. Roles of tRNA-derived fragments in human cancers[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414(1):16–25.
- [33] Janin M, Coll-Sanmartin L, Esteller M. Disruption of the RNA modifications that target the ribosome translation machinery in human cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1):70–82.
- [34] Chiweshe SM, Steketee PC, Jayaraman S, et al. Parasite specific 7SL-derived small RNA is an effective target for diagnosis of active trypanosomiasis infection[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(2):1–23.
- [35] Khattar E, Kumar P, Liu CY, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cancer cell proliferation by augmenting tRNA expression[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10):4045–4060.
- [36] Zhu P, Yu J, Zhou P. Role of tRNA-derived fragments in cancer: novel diagnostic and therapeutic targets tRFs in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(2):393–402.

(责任编辑:唐秋姗)