

tsRNA 作为肿瘤诊断和预后标志物的研究进展

王书奎, 顾心亮

(南京医科大学附属南京医院中心实验室, 南京 210006)

[摘要] 转运 RNA (transfer RNA, tRNA) 可结合相应的氨基酸, 并将其运送到核糖体上, 促进蛋白质的翻译。tRNA 衍生的小 RNA (transfer RNA-derived small RNA, tsRNA) 是 tRNA 被切割而产生的。tsRNA 具有重要的生物学功能, 可发挥调节基因表达和调控蛋白质翻译等作用。近年来, 研究揭示了 tsRNA 在癌症中的双重调控作用, 特别是其在癌症患者体液中的显著差异性, 强调了 tsRNA 作为一种潜在的肿瘤诊断和预后评估生物标志物的重要性。结直肠癌相关 tsRNA 中, 5'-tiRNA-His-GTG 上调可促进肿瘤的发生和发展; 由血管生成素切割产生的 5'-tiRNA-Val 上调, 促进肿瘤转移和生长; tRF-20-MEJB5Y13 上调, 可促进结直肠癌细胞迁移和侵袭。胃癌相关 tsRNA 中, tRF-19-3L7L73JD 上调可促进恶性肿瘤的进展, 而 tRF-24-V29K9UV3IU、tRF-5026a 和 tRF-Val 上调可抑制肿瘤的增殖及进展。临床应用方面, 血浆 5-tRF-GlyGCC 表达升高, 诊断结直肠癌的曲线下面积达 0.882, 血浆 tRF-5026a 下降, 诊断结直肠癌曲线下面积为 0.883。胃癌患者血清 tRF-27-FDXXE6XRK45、tRF-29-R9J8909NF5JP 和 tRF-23-Q99P9P9NDD 的表达显著升高, 诊断胃癌曲线下面积分别为 0.805、0.889 和 0.783; 三阴性乳腺癌血清中 tDR-000620 下降, 与淋巴结转移和疾病复发相关。胃癌患者的血浆外泌体中, tRF-38、tRF-25 和 tRF-18 表达升高, 这些指标可用于诊断胃癌, 且可能是术后预测因子; 肝癌患者血浆外泌体的 tRNA-ValTAC-3、tRNA-GlyTCC-5、tRNA-ValAAC-5 和 tRNA-GluCTC-5 的表达水平明显增加, 可能是新兴的标志物。本文综述了 tsRNA 的生成、分类及生物学功能, 重点阐述 tsRNA 作为肿瘤标志物的研究进展以及其在不同肿瘤中发挥的作用。

关键词: 转运 RNA 衍生的小 RNA; 诊断; 预后; 肿瘤标志物

中图分类号: R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2870(2023)05-0413-08

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.05.001

Advances in the study of tsRNA as diagnostic and prognostic biomarkers in cancer

WANG Shukui, GU Xinliang

Central Laboratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

[Abstract] Transfer RNA (tRNA) promotes the protein translation process by binding with corresponding amino acids and transporting them to the ribosome, emphasizing the vital role of tRNA in protein translation. Transfer RNA-derived small RNA (tsRNA) are fragments originating from tRNA and are produced when these tRNA are cleaved. As the degradation products of tRNA, tsRNA retain significant biological functions, notably in regulating gene expression and modulating translation. Recent researches have highlighted the dual regulatory role of tsRNA in oncology, especially their pronounced variations in the bodily fluids of cancer patients, accentuating the potential of tsRNA as biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. Upregulation of tsRNA and 5'-tiRNA His GTG related to colorectal cancer promotes tumor occurrence and development; Upregulation of 5'-tiRNA Val generated by angiopoietin cleavage promotes tumor metastasis and growth; Upregulation of tRF-20-MEJB5Y13 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells. Upregulation of gastric cancer related tsRNA, tRF-19-3L7L73JD, can promote the progression of malignant tumors, while upregulation of tRF-24-V29K9UV3IU, tRF-5026a, and tRF-Val may inhibit tumor proliferation and progression. In terms of clinical application, the expression of plasma 5-tRF-GlyGCC is increased, and the area under the curve for diagnosing colorectal cancer is 0.882. The plasma tRF-5026a is decreased, and the area under the curve for diagnosing colorectal cancer is 0.883. The expression of tRF-27-FDXXE6XRK45, tRF-29-R9J8909NF5JP, and tRF-23-Q99P9P9NDD in the serum of gastric cancer patients was significantly increased. The area under the diagnostic curve for gastric cancer was 0.805, 0.889, and 0.783, respectively; The serum tDR - 000620 in triple negative breast cancer decreased, which was related to lymph node metastasis and disease recurrence. In the plasma exosomes of gastric cancer patients, the expression of tRF-38, tRF-25, and tRF-18 is

基金项目: 国家自然科学基金(82272629); 江苏省医学重点学科建设单位(JSDW202239)

通信作者: 王书奎 E-mail: sk_wang@njmu.edu.cn

elevated, which can be used for diagnosis and may be a postoperative predictive factor. The expression levels of tRNA Val-TAC-3, tRNA GlyTCC-5, tRNA ValAAC-5, and tRNA GluCTC-5 in the plasma exosomes of liver cancer patients have significantly increased, which may be emerging biomarkers. This article reviews the biogenesis, classification, and biological functions of tsRNA, emphasizing the advancements in their application as tumor biomarkers and delineating their roles across various cancer types, offering insights into their utility in oncological research and clinical applications.

Key words: Transfer RNA-derived small RNA; Diagnosis; Prognosis; Tumor biomarker

转运RNA(transfer RNA, tRNA)属于非编码小RNA家族的一员,可与相应的氨基酸结合,并将其运送到核糖体上,促进蛋白质的翻译过程^[1]。RNA聚合酶Ⅲ可将tRNA基因转录成前体tRNA,前体tRNA再经一系列的修饰和处理最终变为成熟tRNA^[2-3]。成熟tRNA具有保守的三叶草型二级结构,由D环、反密码子环、T环、可变环组成,具有由氢键维持的L型三级结构^[4]。在生物体的蛋白质翻译过程中,tRNA主要通过自身反密码子环结构识别信使RNA(messenger RNA, mRNA)上的密码子,并通过碱基互补配对原则结合相应的氨基酸,将其运送至核糖体,促进蛋白质翻译^[5-6]。

20世纪70年代末,tRNA衍生的小RNA(tRNA-derived small RNA, tsRNA)在癌症患者的尿液中被发现,当时tsRNA被认为是随机降解产物,并未引起广泛的关注^[7-9]。然而,随着高通量测序技术的迅速发展,越来越多的非编码小RNA逐渐被发现,且研究提示tsRNA是前体tRNA或成熟tRNA在特定环境下通过特异性切割而产生的衍生片段,具有生物学功能,而并非只是降解产物^[7,10]。近年,大量实验和研究证明,tsRNA可调控基因表达和蛋白质翻译,并在多种癌症中发挥促癌或抑癌的双重调控作用。此外,多种tsRNA的表达水平在癌症患者与健康人之间有显著差异,具有成为良好的肿瘤诊断和预后标志物的潜能。本文综述tsRNA的产生、分类及生物学功能,并重点阐述tsRNA在不同癌症中发挥的调控作用,以及其作为肿瘤诊断和预后标志物的研究进展。

1 tsRNAs的产生和分类

根据tRNA上切割位置、分子来源和长度的不同,tsRNA可以分成两类。第一类为tRNA衍生片段(tRNA-derived fragment, tRF),长度为14~30 nt,来源于前体tRNA或成熟tRNA^[11-12]。第二类为tRNA半分子(tRNA halve, tiRNA),长度为31~40 nt,约为成熟tRNA长度的一半,在多种应激条件下,主

要由血管生成素切割成熟tRNA的反密码子环产生^[13]。根据具体切割位置的不同,这两类tsRNA还衍生出了许多不同的亚类。

1.1 tRF

tRF的长度与微小RNA接近。根据血管生成素、Dicer酶或其他核糖核酸酶在成熟tRNA或前体tRNA上切割位置的不同,tRF可分为tRF-1、tRF-3、tRF-5以及i-tRF 4个亚类。tRF-1来源于前体tRNA的3'末端,是由核糖核酸酶Z消化产生,具有特征性的poly-U序列^[14]。tRF-3又称3'tRF,由核酸内切酶在成熟tRNA的T环上切割产生,包含成熟tRNA 3'末端的特殊CCA结构^[15-16]。tRF-5又称5'tRF,来源于成熟tRNA的5'末端,是由Dicer在成熟tRNA的D环或D环与反密码子环之间的区域切割,产生的tRNA衍生片段^[17]。最后一种tRF是i-tRF,其是由成熟tRNA的内部结构切割而成,不包含成熟tRNA的5'末端和3'末端^[18]。

1.2 tiRNA

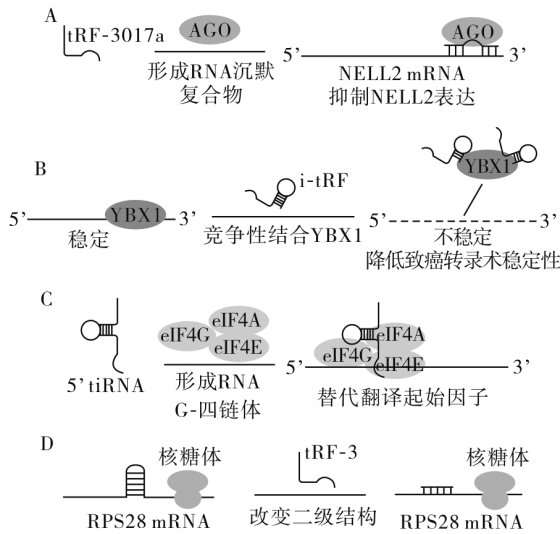
tiRNA是在缺氧、紫外线辐射、热休克、氧化应激、病毒感染和磷酸盐缺乏等多种应激条件下^[19],血管生成素特异性切割成熟tRNA的反密码子环产生的tRNA半分子。根据其切割位置的不同分为3'tiRNA和5'tiRNA^[20-21]。3'tiRNA由成熟tRNA的3'末端开始至反密码子环切割位点结束,而5'tiRNA由成熟tRNA的5'末端开始,延伸至反密码子环^[22-23]。

2 tsRNA的生物学功能

2.1 调控基因表达

tsRNA可通过多种方式调控基因表达。与微小RNA的调控机制类似,tsRNAs可参与RNA诱导沉默复合物的形成,并通过该复合物与靶基因的3'非翻译区结合,调控mRNA的稳定性,通过转录后途径调控基因表达^[24]。在胃癌中,tRF-3017A可以与AGO蛋白(Argonaute)结合形成RNA诱导沉默复合物,下调肿瘤抑制基因NELL2的表达^[25](见图1A)。此外,来源于中国红豆杉的tRF-T11可通过

与 AGO2 相互作用,形成 RNA 诱导沉默复合物,靶向癌基因 TRPA1 的 3' 非翻译区,抑制癌基因 TRPA1 的表达^[26]。



A: tRF-3017A 与 AGO 形成 RNA 沉默复合物抑制 NELL2 表达; B: i-tRF 通过竞争性结合 YBX1 降低致癌转录本的稳定性; C: 5' tiRNA 与 eIF4E/G/A 组装形成 RNA G-四链体替代翻译起始因子,发挥翻译抑制作用; D: tRF-3 通过改变 mRNA 的二级结构增强 RPS28 mRNA 的翻译。

图 1 tsRNA 的生物学功能

Figure 1 Biological function of tsRNA

tsRNA 还可以作为蛋白质诱饵,竞争性结合 RNA 结合蛋白,从而影响靶 RNA 的稳定性,调控基因的表达^[27]。在缺氧条件下,乳腺癌细胞系产生的一系列 tRF,通过竞争性结合 YBX1 的 3' 非翻译区,降低多种致癌转录本的稳定性,在转录后途径降低致癌基因的表达^[28](见图 1B)。而 5' tsRNA 能通过竞争性结合 IGF2BP1 蛋白,降低致癌转录本的稳定性,抑制 c-Myc 的表达^[29]。近期有研究发现,喉癌中 tRF^{Tr} 可与乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 结合,进而增加乳酸的积累,促进喉癌的进展^[30]。而在非小细胞肺癌中,AS-tDR-007333 可与 HSPB1 结合并相互作用,增强 MED29 启动子中的组蛋白甲基化,激活 MED29 的表达,促进非小细胞肺癌的恶性进展^[31],为 tsRNA 调控基因表达的方式增加了新方向。

2.2 调控蛋白质翻译

tsRNA 可以从不同方面对生物非蛋白质的翻译过程进行调控,可分为 AGO 依赖和非 AGO 依赖 2 种不同方式^[32]。

2.2.1 AGO 依赖

AGO 依赖的翻译抑制方式中,tsRNA 可以优先与 AGO 结合,随后通过 tsRNA 的 7-mer 基序靶向

mRNA 中的保守位点,进行反义匹配,最终降低 mRNA 的翻译活性^[32-33]。已有研究发现,人类 HEK293 细胞中的 tRF 与 AGO 家族中的 AGO 1、AGO 3、AGO 4 相关,可能通过与 AGO 蛋白家族结合沉默 mRNA 的翻译^[34]。Maute 等^[35]发现,一种名为 CU1276 的 tRF 在 B 细胞淋巴瘤中下调,可以通过与 AGO 蛋白相互作用抑制 RPA1 的翻译,调控 DNA 损伤。

2.2.2 非 AGO 依赖

在不依赖 AGO 的翻译调控方式中,tsRNA 可以通过组装形成 RNA G-四链体、影响核糖体的生成、功能和结构等方式,起到翻译调控作用^[33,36-37]。由应激产生的内源性 5'-tiRNA 分子可以组装形成 RNA G-四链体结构,取代 mRNA 帽子上的翻译起始因子 eIF4E/G/A,发挥对 mRNA 的翻译抑制作用^[32,38-39](见图 1C)。核糖体是核糖核蛋白机器,可以将 mRNA 的遗传信息解码为多肽,而非编码 RNA 在从前体核糖体 RNA 的转录、加工到核糖体的组装过程中都发挥着重要作用^[40]。Leu-CAG3'tsRNA 可以通过与核糖体生成相关的 RPS28 mRNA 进行碱基互补配对结合,使 RPS28 mRNA 的二级结构发生变化,从而影响核糖体的生成,对 mRNA 的蛋白翻译进程起促进作用^[36](见图 1D)。

进一步研究发现,在人和小鼠中,Leu-CAG3'tsRNA 对 RPS28 翻译过程中的调控作用是在翻译起始阶段后进行的,通过与 RPS28 mRNA 的编码序列和 3' 非翻译区序列结合,改变其二级结构,进而增强并促进其翻译^[37]。

3 癌症中 tsRNA 的失调及相关作用

随着高通量测序技术的不断发展,越来越多的研究发现 tsRNA 不仅可以充当肿瘤标志物辅助癌症诊断和预后监测,且其失调与多种癌症的发生、发展密切相关,在癌症的进展中起着重要的调控作用。目前,tsRNA 失调在结直肠癌、胃癌和乳腺癌等癌症中均有报道,多种 tsRNA 分子被发现具有调控肿瘤细胞的增殖和转移能力,并可以影响肿瘤细胞周期和凋亡(见表 1)。

3.1 结直肠癌中 tsRNA 的作用及机制

结直肠癌是一种常见癌症,在所有恶性肿瘤中其发病率排名第三,而死亡率排名第二^[41]。已有研究发现,tsRNA 可通过调控多种信号通路影响结直肠癌的疾病进程。5'tiRNA-His-GTG 受到缺氧/

表 1 癌症中 tsRNA 的失调及相关作用

Table 1 Dysregulation of tsRNA in cancer and its related roles

tsRNA 名称	癌症类型	表达	功能作用	参考文献
5'-tiRNA-His-GTG	结直肠癌	上调	靶向 LATS2 抑制 Hippo 信号通路, 促进增殖和抗凋亡相关基因的表达, 促进结直肠癌进展	[42]
5'-tiRNA-Val	结直肠癌	上调	参与了血管生成素促进结直肠癌转移的过程	[21]
tRF-20-MEJB5Y13	结直肠癌	上调	在缺氧条件下由 Dicer1 诱导产生, 增强结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力	[43]
tRF-3022b	结直肠癌	上调	与半乳糖凝集素 1 和巨噬细胞迁移抑制因子结合, 通过调节 M2 巨噬细胞中的 MIF 降低极化并影响结直肠癌的生长	[44]
tRF-19-3L7L73JD	胃癌	下调	将胃癌细胞周期阻滞在 G ₀ /G ₁ 期, 诱导细胞凋亡, 抑制胃癌细胞增殖和迁移	[45]
tRF-24-V29K9UV3IU	胃癌	下调	调控 Wnt 信号通路, 抑制胃癌细胞的增殖和转移能力	[46]
tRF-5026a	胃癌	下调	调节 PTEN/PI3K/AKT 信号通路, 上调 tRF-5026a 可以抑制胃癌细胞的增殖和转移	[47]
tRF-Val	胃癌	上调	与 EEF1A1 结合, 介导其转运入核, 促进其与一种特异性的 p53 E3 泛素连接酶相互作用, 从而抑制 p53 下游分子通路, 促进胃癌的恶性进展	[48]
缺氧应激诱导产生的 tRF	乳腺癌	下调	与 YBX1 结合, 降低 YBX1 内源性致癌转录本的稳定性, 抑制乳腺癌的进展	[28]
5'-tiRNA ^{Val}	乳腺癌	下调	与 FZD3 结合, 抑制 FZD3/Wnt/β-Catenin 信号通路, 抑制乳腺癌的进展	[49]
tRFdb - 5024a、5P_tRNA - Leu-CAA-4-1 和 ts-49	乳腺癌	下调	促进乳腺癌的免疫治疗, 为乳腺癌治疗提供新的靶点, 提高乳腺癌中免疫治疗的水平	[50]
ts-34 和 ts-58		上调		

HIF1 α /血管生成素轴的调控, 在缺氧状态下其表达增加, 可以直接靶向 LATS2 抑制 Hippo 信号通路, 进而促进增殖和抗凋亡相关基因的表达, 研究证实其在体内、外都具有促进结直肠癌进展的作用^[42]。

除此之外, tsRNA 还可以调控结直肠癌的转移能力。血管生成素在结直肠癌组织中表达升高, 在体内和体外均可以促进肿瘤的生长和转移。一系列由血管生成素切割产生的 tiRNA, 尤其是 5'-tiRNA-Val 在结直肠癌组织和高转移细胞系中均富集, 参与了血管生成素促进结直肠癌转移的过程, 提示血管生成素-tiRNA-细胞迁移侵袭调控轴可能是转移性结直肠癌患者治疗的新靶点^[21]。Luan 等^[43]发现, Dicer1 可以在缺氧条件下诱导 tRF-20-MEJB5Y13 的表达增加, 导致结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力增强, 为结直肠癌中缺氧信号调节 tsRNA 的途径提供了新信息。

此外, tRF-3022b 被发现在结直肠癌细胞中与半乳糖凝集素 1 和巨噬细胞迁移抑制因子结合, 并通过调节 M2 巨噬细胞中的 MIF 来降低极化并促进结直肠癌的进展^[44]。

3.2 胃癌中 tsRNA 的作用及机制

胃癌是世界范围内的一种严重的癌症, 其发病率和死亡率在癌症中分别排名全球第五和第四^[45-46]。在胃癌中, tsRNAs 可影响胃癌细胞的增殖和转移等功能, 并调控胃癌的发生、发展。有研究发现, tRF-19-3L7L73JD 被发现在胃癌中表达水平下降, 可以将胃癌细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖和迁移, 进而抑制胃癌恶性进展^[47]。不仅如此, tsRNA 还可通过调控信号通路

影响胃癌的进展, tRF-24-V29K9UV3IU 可以抑制 Wnt 信号通路, 从而抑制胃癌细胞的增殖和转移能力^[48]; tRF-5026a 被发现可以调节 PTEN/PI3K/AKT 信号通路, 上调 tRF-5026a 可以抑制胃癌细胞的增殖和转移^[49]。近期有研究报道, 胃癌中上调的 tRF-Val 可以直接与 EEF1A1 结合, 介导其转运入核, 促进其与一种特异性的 p53 E3 泛素连接酶相互作用, 从而抑制 p53 下游分子通路, 促进胃癌的恶性进展^[50]。

tsRNA 可以通过多种机制影响胃癌的增殖和转移, 调控胃癌的进展, 同时 tsRNA 也可能可以成为胃癌诊断和预后评估的潜在生物标志物, 为胃癌的临床诊治提供新的思路和靶点。

3.3 乳腺癌中 tsRNA 的作用及机制

2020 年全球最新癌症负担数据显示, 乳腺癌已经正式取代肺癌, 成为全球第一大癌症。其死亡率也排名全球癌症第 5 位^[41]。已有研究发现, 许多不同的非编码 RNA 可以影响乳腺癌的发生、发展, 其中 tsRNA 可以通过多种方式调控乳腺癌的进展。Goodarzi 等^[28]发现, 在低氧条件下, 乳腺癌细胞系产生的 tRNA (Glu)、tRNA (Asp)、tRNA (Gly) 和 tRNA (Tyr) 衍生的一系列新型 tRF 可与 YBX1 结合, 降低 YBX1 内源性致癌转录本的稳定性, 抑制乳腺癌的进展。5'-tiRNA^{Val} 被发现在乳腺癌组织及细胞系中明显下降, 并可与 FZD3 直接结合, 通过抑制 FZD3/Wnt/β-Catenin 信号通路抑制乳腺癌的进展, 在乳腺癌中起到抑癌因子的作用^[51]。此外, Shan 等^[52]通过 Kaplan-Meier 生存和多变量 Cox 回归模型, 评估 tRF 了与 T 细胞活化之间的相互作用对乳腺癌患者生存的影响, 并通过 Spearman 分析确

认与生存率相关的 tRF 相关通路,证实 tsRNA 可以提高免疫治疗疗效和患者的生存率促进乳腺癌的免疫治疗,为乳腺癌治疗提供了新的靶点,提高了乳腺癌中免疫治疗的水平。可见,在乳腺癌中,tsRNA 通过多种机制调控着乳腺癌的进展,还影响着乳腺癌的免疫治疗和化疗耐药等途径。

4 tsRNA 作为肿瘤诊断和预后标志物的研究

近十年来,作为一种无创又方便的肿瘤诊断采样技术,液体活检逐渐取代了有创的诊断和检测癌症方法,可用于癌症患者早期筛查和诊断、预后监测、早期复发检测,以及辅助和新辅助治疗期间对疾病进展和治疗反应的纵向监测,具有广阔的临床应用前景。同时,越来越多的研究发现,tsRNA 广泛存在于癌症患者的体液中,包括血浆、血清和外泌体等。癌症患者与正常对照者间 tsRNA 表达差异显著,且 tsRNA 表达与癌症患者的临床病理参数相关,并具有预测患者预后的价值。若将 tsRNA 与液体活检技术结合,在临床上通过检测分析患者体液样本中 tsRNA 的表达水平实时监测患者肿瘤进展情况,将为癌症的临床诊断提供新的生物标志物,并为癌症患者的检测开辟崭新的途径^[53]。

4.1 tsRNA 作为肿瘤血浆标志物

4.1.1 诊断价值

在结直肠癌患者的血浆中,5-tRF-GlyGCC 的表达水平显著升高,其诊断结直肠癌的曲线下面积达到了 0.882,提示其对结直肠癌有良好的诊断效能,最佳临界值为 1.972 5^[54]。tiRNA-5034-GluTTC-2 的表达水平在胃癌患者的组织和血浆中均显著下调,联合检测时其诊断效能可得到进一步升高,提示 tiRNA-5034-GluTTC-2 具有成为胃癌诊断标志物的潜能^[55]。此外,tRF-33-P4R8YP9LON4VDP、tRF-19-3L7L73JD 和 tRF-5026a 在胃癌患者的血浆中表达同样显著降低,其中 tRF-19-3L7L73JD 和 tRF-5026a 的曲线下面积分别为 0.623 和 0.883,可以有效区分胃癌患者与正常人^[47, 49, 56]。

4.1.2 预后评估价值

另一项研究通过高通量测序发现,tRF-Arg-CCT-017、tRF-Gly-CCC-001 和 tiRNA-Phe-GAA-003 在乳腺癌患者的血浆中表达水平显著升高,而 tRF-Arg-CCT-017 和 tiRNA-Phe-GAA-003 表达水平高的患者无病生存率及总生存率低,也可以作为预测乳腺癌患者生存时间的预后标志物^[57]。

4.2 tsRNA 作为肿瘤血清标志物

在胃癌患者血清中,tRF-27-FDXXE6XRK45、tRF-29-R9J8909NF5JP 和 tRF-23-Q99P9P9NDD 的表达水平显著升高,曲线下面积分别为 0.805、0.889 和 0.783,具有较高的诊断效能,可有效区分胃癌患者和健康体检者,具有成为胃癌诊断标志物的潜能^[58-60]。tDR-000620 水平在三阴性乳腺癌患者血清中显著下降,与淋巴结转移及肿瘤复发有关,是无复发生存的独立不良预测因素,其表达水平下降可能是三阴性乳腺癌患者复发和预后不良的因素之一^[61]。此外,tDR-7816 在非三阴性乳腺癌患者与健康人血清中表达差异显著并可能影响与乳腺癌发生有关的异生物质代谢过程,表明 tDR-7816 具有成为诊断早期非三阴性乳腺癌患者的新型生物标志物的潜能^[62]。5'-tiRNA^{Val} 和 tRF-17-79MP9PP 的表达水平在乳腺癌患者血清中显著下降,两者相关性显著,其中 5'-tiRNA^{Val} 与 TNM 分期及淋巴结转移呈负相关,二者可能是乳腺癌诊断的潜在标志物^[51, 63]。

来源于肿瘤细胞的 tRF-Gln-TTG-006 被发现于肝癌血清中显著上调,并且可以区分肝癌患者与健康对照者,即使患者处于早期阶段,提示血清 tsRNA 可能可以作为肝癌诊断的生物标志物^[64]。

4.3 tsRNA 作为肿瘤外泌体标志物

在胃癌患者的血浆外泌体中,tRF-38、tRF-25 和 tRF-18 表达升高,这对于胃癌的诊断具有良好的准确性,并且可能是术后胃癌的预测因子^[65]。来自肝癌患者血浆外泌体的 tRNA-ValTAC-3、tRNA-GlyTCC-5、tRNA-ValAAC-5 和 tRNA-GluCTC-5 的表达水平明显增加,表明血浆外泌体中的 tsRNA 可能是肿瘤诊断的新生物标志物^[66]。此外,来自唾液外泌体的 tRNA-GlyGCC-5 是诊断食管鳞状细胞癌及评估患者预后的非侵入性生物标志物,且该标志物还可以预测术前患者是否会受益于辅助治疗^[67]。

5 展望

随着测序技术的进步和发展,越来越多的 tsRNA 被发现和研究。目前已经证实,tsRNA 具有调控基因表达和调控翻译等生物功能。此外,tsRNA 的失调与多种癌症的发生、发展密切相关,并具有充当肿瘤生物标志物的潜力,可对肿瘤患者进行动态监测,为癌症的诊断及治疗提供新的靶点。然而,虽然目前已发现 tsRNA 在多种癌症中失

调,但其真正影响癌症进展的机制仍未明确,有关 tsRNA 功能与分子机制的研究仍然不够充分,需要未来进一步探索发现。此外,有关 tsRNA 作为肿瘤诊断和预后标志物的研究较少,其是否可以应用于临床分析,仍需要扩大研究的样本量以进一步验证。

在临床实践中,对于 tsRNA 作为潜在的肿瘤标志物,需要更深入的研究以明确其在癌症诊断和预后监测中的实际应用。建议在不同类型的癌症中扩大 tsRNA 的研究样本量,以确保对其在不同肿瘤类型中的表达模式有更全面的了解,有助于确定 tsRNA 在特定癌症中的潜在诊断价值。

在预后监测方面,需要将 tsRNA 的研究重点放在不同治疗阶段的肿瘤患者中,以评估其在治疗反应和进展过程中的变化。这将有助于确定 tsRNA 是否可以作为治疗效果的早期指标,以及在治疗过程中是否存在与其失调相关的特定模式。鉴于 tsRNA 作为肿瘤诊断和预后标志物的研究仍处于起步阶段,开展更多的临床研究和大规模的临床试验,以验证其在实际临床应用中的可行性和有效性必不可少。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

顾心亮负责文章资料的收集和撰写;王书奎负责指导、审查和修订。

[参考文献]

- [1] HAYNE C K, SCHMIDT C A, HAQUE M I, et al. Reconstitution of the human tRNA splicing endonuclease complex: insight into the regulation of pre-tRNA cleavage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(14):7609-7622.
- [2] SCHAFFER A E, PINKARD O, COLLIER J M. tRNA Metabolism and Neurodevelopmental Disorders[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20:359-387.
- [3] ZHU C, SUN B, NIE A, et al. The tRNA-associated dysregulation in immune responses and immune diseases[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 228(2):e13391.
- [4] SHEN Y, YU X, ZHU L, et al. 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.
- [5] GIEGÉ R. Toward a more complete view of tRNA biology [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(10):1007-1014.
- [6] RODNINA M V, WINTERMEYER W. The ribosome as a molecular machine: the mechanism of tRNA - mRNA movement in translocation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(2):658-662.
- [7] KIM H K, YEOM J H, KAY M A. Transfer RNA-Derived Small RNAs: Another Layer of Gene Regulation and Novel Targets for Disease Therapeutics[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11):2340-2357.
- [8] BOREK E, BALIGA B S, GEHRKE C W, et al. High turnover rate of transfer RNA in tumor tissue[J]. *Cancer Res*, 1977, 37(9):3362-3366.
- [9] SPEER J, GEHRKE C W, KUO K C, et al. tRNA breakdown products as markers for cancer[J]. *Cancer*, 1979, 44(6):2120-2123.
- [10] ZHU L, GE J, LI T, et al. tRNA-derived fragments and tRNA halves: The new players in cancers[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452:31-37.
- [11] XIE Y, YAO L, YU X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):109.
- [12] RODNINA M V, WINTERMEYER W. The ribosome as a molecular machine: the mechanism of tRNA - mRNA movement in translocation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(2):658-662.
- [13] 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.
- [14] KATSARAKI K, ARTEMAKI P I, PAPAGEORGIOU S G, et al. Identification of a novel, internal tRNA-derived RNA fragment as a new prognostic and screening biomarker in chronic lymphocytic leukemia, using an innovative quantitative real - time PCR assay[J]. *Leuk Res*, 2019, 87:106234.
- [15] KUMAR P, ANAYA J, MUDUNURI S B, et al. Meta-analysis of tRNA derived RNA fragments reveals that they are evolutionarily conserved and associate with AGO proteins to recognize specific RNA targets[J]. *BMC Biol*, 2014, 12:78.
- [16] 朱林文, 谢依, 郭俊明. tRNA 衍生片段和 tRNA 半分子的生物学功能及其在疾病发生中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(7):565-572.
- [16] ZHU L W, XIE Y, GUO J M. The biological functions of tRNA-derived fragments and trna halves, and their roles in the pathogenesis[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2017, 44(7).
- [17] COLE C, SOBALA A, LU C, et al. Filtering of deep sequencing data reveals the existence of abundant Dicer-dependent small RNAs derived from tRNAs[J]. *RNA*, 2009, 15(12):2147-2160.
- [18] PARK E J, KIM T H. Fine-tuning of gene expression by

- tRNA - derived fragments during abiotic stress signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):518.
- [19] LI S, XU Z, SHENG J. tRNA-derived small RNA: a novel regulatory small non - coding RNA[J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(5):246.
- [20] LI S, HU G F. Emerging role of angiogenin in stress response and cell survival under adverse conditions[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(7):2822-2826.
- [21] LI S, SHI X, CHEN M, et al. Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tiRNA production[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5):1395-1407.
- [22] ANDERSON P, IVANOV P. tRNA fragments in human health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(23):4297 - 4304.
- [23] SAIKIA M, HATZOGLU M. The many virtues of tRNA-derived stress - induced RNAs (tiRNAs): discovering novel mechanisms of stress response and effect on human health[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(50):29761-29768.
- [24] HE L, HANNON G J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(8):631.
- [25] TONG L, ZHANG W, QU B, et al. The tRNA - derived fragment - 3017A promotes metastasis by inhibiting NELL2 in human gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 10:570916.
- [26] CAO K Y, YAN T M, ZHANG J Z, et al. A tRNA-derived fragment from Chinese yew suppresses ovarian cancer growth via targeting TRPA1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27:718-732.
- [27] LI J, ZHU L, CHENG J, et al. Transfer RNA - derived small RNA: a rising star in oncology[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75:29-37.
- [28] GOODARZI H, LIU X, NGUYEN H C, et al. Endogenous tRNA - derived fragments suppress breast cancer progression via YBX1 displacement[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 790 - 802.
- [29] KRISHNA S, YIM D G, LAKSHMANAN V, et al. Dynamic expression of tRNA - derived small RNAs define cellular states[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(7):e47789.
- [30] ZHAO R, YANG Z, ZHAO B, et al. A novel tyrosine tRNA - derived fragment, tRFTyr, induces oncogenesis and lactate accumulation in LSCC by interacting with LDHA[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):49.
- [31] 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]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):53.
- [32] SHI J, ZHANG Y, ZHOU T, et al. tsRNAs: The swiss army knife for translational regulation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(3):185-189.
- [33] GEBETSBERGER J, WYSS L, MLECZKO A M, et al. A tRNA - derived fragment competes with mRNA for ribosome binding and regulates translation during stress[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(10):1364-1373.
- [34] KUMAR P, ANAYA J, MUDUNURI S B, et al. Meta-analysis of tRNA derived RNA fragments reveals that they are evolutionarily conserved and associate with AGO proteins to recognize specific RNA targets[J]. *BMC Biol*, 2014, 12:78.
- [35] MAUTE R L, SCHNEIDER C, SUMAZIN P, et al. tRNA-derived microRNA modulates proliferation and the DNA damage response and is down-regulated in B cell lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(4):1404-1409.
- [36] KIM H K, FUCHS G, WANG S, et al. A transfer-RNA-derived small RNA regulates ribosome biogenesis[J]. *Nature*, 2017, 552(7683):57-62.
- [37] KIM H K, XU J, CHU K, et al. A tRNA-derived small RNA regulates ribosomal protein S28 protein levels after translation initiation in humans and mice[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(12):3816-3824.e4.
- [38] LYONS S M, GUDANIS D, COYNE S M, et al. Identification of functional tetramolecular RNA G-quadruplexes derived from transfer RNAs[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1127.
- [39] AKIYAMA Y, KHAREL P, ABE T, et al. Isolation and initial structure - functional characterization of endogenous tRNA-derived stress-induced RNAs[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(8):1116-1124.
- [40] YAN Q, ZHU C, GUANG S, et al. The functions of non-coding RNAs in rRNA regulation[J]. *Front Genet*, 2019, 10:290.
- [41] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(6): 667-698.
National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2023 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(6):667-698.
- [42] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9):1137-1164.
Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of gastric cancer (2022 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [43] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(7):827-851.

- HE J, CHEN WQ, LI ZS, et al. China guideline for the screening, early detection and early treatment of gastric cancer (2022, Beijing)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(7):827-851.
- [44] TAO E W, WANG H L, CHENG W Y, 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]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):67.
- [45] LUAN N, MU Y, MU J, et al. Dicer1 promotes colon cancer cell invasion and migration through modulation of tRF-20-MEJB5Y13 expression under hypoxia[J]. *Front Genet*, 2021, 12:638244.
- [46] 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]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):176.
- [47] SHEN Y, XIE Y, YU X, et al. Clinical diagnostic values of transfer RNA-derived fragment tRF-19-3L7L73JD and its effects on the growth of gastric cancer cells[J]. *J Cancer*, 2021, 12(11):3230-3238.
- [48] DONG X, FAN X, HE X, et al. Comprehensively identifying the key trna-derived fragments and investigating their function in gastric cancer processes[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:10931-10943.
- [49] ZHU L, LI Z, YU X, et al. The tRNA-derived fragment 5026a inhibits the proliferation of gastric cancer cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):418.
- [50] 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[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):471.
- [51] 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, 457:60-73.
- [52] SHAN N, LI N, DAI Q, et al. Interplay of tRNA-derived fragments and T cell activation in breast cancer patient survival[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2230.
- [53] LI J, ZHU L, CHENG J, et al. Transfer RNA-derived small RNA: A rising star in oncology[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75:29-37.
- [54] WU Y, YANG X, JIANG G, et al. 5'-tRF-GlyGCC: a tRNA-derived small RNA as a novel biomarker for colorectal cancer diagnosis[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):20.
- [55] ZHU L, LI T, SHEN Y, et al. Using tRNA halves as novel biomarkers for the diagnosis of gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(2):169-176.
- [56] 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[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7):1570-1579.
- [57] WANG J, MA G, GE H, et al. Circulating tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) signature for the diagnosis and prognosis of breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1):4.
- [58] ZHANG Y, GU X, QIN X, et al. Evaluation of serum tRF-23-Q99P9P9NDD as a potential biomarker for the clinical diagnosis of gastric cancer[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):63.
- [59] LI Y, ZHANG Y, LI X, et al. Serum tRF-27-FDXXE6XRK45 as a promising biomarker for the clinical diagnosis in gastric cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(9):1189-1201.
- [60] LI X, ZHANG Y, LI Y, et al. A comprehensive evaluation of serum tRF-29-R9J8909NF5JP as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(10):1504-1517.
- [61] FENG W, LI Y, CHU J, et al. Identification of tRNA-derived small noncoding RNAs as potential biomarkers for prediction of recurrence in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10):5130-5144.
- [62] HUANG Y, GE H, ZHENG M, et al. Serum tRNA-derived fragments (tRFs) as potential candidates for diagnosis of nontriple negative breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3):2809-2824.
- [63] MO D, HE F, ZHENG J, et al. tRNA-derived fragment tRF-17-79MP9PP Attenuates Cell Invasion and migration via THBS1/TGF- β 1/Smad3 axis in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:656078.
- [64] ZHAN S, YANG P, ZHOU S, et al. Serum mitochondrial tsRNA serves as a novel biomarker for hepatocarcinoma diagnosis. *Front Med*. 2022;16(2):216-226.
- [65] LIN C, ZHENG L, HUANG R, et al. tRFs as potential exosome tRNA-derived fragment biomarkers for gastric carcinoma[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(6): 10.7754/Clin. Lab.2019.190811.
- [66] ZHU L, LI J, GONG Y, et al. Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):74.
- [67] LI K, LIN Y, LUO Y, et al. A signature of saliva-derived exosomal small RNAs as predicting biomarker for esophageal carcinoma: a multicenter prospective study[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):21.

(收稿日期:2023-10-23)

(本文编辑:张宁)