

# 浆液性卵巢癌中tiRNA-His-GTG-001的表达和功能研究

王 帅\*, 王成海<sup>#</sup>

扬州大学医学院病理学教研室, 江苏 扬州

收稿日期: 2025年5月25日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月27日

## 摘 要

目的: tRNA衍生小RNA (tsRNAs)是一种新型的非编码RNA。本研究旨在探讨tiRNA-His-GTG-001在卵巢浆液性癌(SOC)中的表达、临床病理意义和功能。方法: 通过tsRNA芯片检测SOC和邻近正常组织中差异性表达的tsRNAs, 并通过qRT-PCR验证tiRNA-His-GTG-001在63例SOC中的表达。细胞克隆形成实验和CCK-8法检测细胞增殖与生长; Transwell实验检测细胞迁移能力。结果: tRF-tiRNA-His-GTG-001在63例SOC中的表达水平上调; tiRNA-His-GTG-001表达与肿瘤直径和病理分级密切相关。过表达tiRNA-His-GTG-001后, 细胞增殖活性升高、克隆数目增多; 降低tiRNA-His-GTG-001表达后, 细胞增殖活性下降、克隆数目减少。在Transwell迁移实验中, tiRNA-His-GTG-001表达与细胞迁移无关。结论: 在SOC中tRF-tiRNA-His-GTG-001表达水平上调, 是一种新的促癌基因。tRF-tiRNA-His-GTG-001促进卵巢癌细胞的增殖和生长, 而与迁移无关。本研究为SOC增殖生长提供了新的标志物, 并可能为SOC的诊治提供了潜在的策略。

## 关键词

浆液性卵巢癌, tiRNA-His-GTG-001, 临床病理意义, 增殖和生长

# Expression and Functional Study of tiRNA-His-GTG-001 in Serous Ovarian Cancer

Shuai Wang\*, Chenghai Wang<sup>#</sup>

Department of Pathology, Medical College, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: May 25<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jun. 17<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 27<sup>th</sup>, 2025

\*第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

## Abstract

**Objective:** tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) is a novel non-coding RNA. This study is to investigate the expression, clinicopathological significance and function of tiRNA-His-GTG-001 in serous ovarian cancer (SOC). **Methods:** The differentially expressed tsRNAs in SOC and adjacent normal tissues were detected by tsRNA chip, and the expression of tiRNA-His-GTG-001 in SOC was verified by qRT-PCR in 63 cases. Cell cloning formation assay and CCK-8 assay were used to detect cell proliferation and growth. Transwell assay was used to detect cell migration ability. **Results:** The expression of tiRNA-His-GTG-001 was up-regulated in 63 SOC. The expression of tiRNA-His-GTG-001 was closely related to tumor diameter and pathological grade. After overexpression of tiRNA-His-GTG-001, cell proliferation activity and clone number increased. After the expression of tiRNA-His-GTG-001 was decreased, the cell proliferation activity and clone number decreased. In Transwell migration assay, tiRNA-His-GTG-001 expression was not associated with cell migration. **Conclusions:** tiRNA-His-GTG-001 is up-regulated in SOC, suggesting that tiRNA-His-GTG-001 is a novel oncogene. tiRNA-His-GTG-001 promoted ovarian cancer cell proliferation and growth, but not migration. This study provides a new marker for the proliferation and growth of SOC, and may provide a potential strategy for the diagnosis and treatment of SOC.

## Keywords

Serous Ovarian Cancer, tiRNA-His-GTG-001, Clinicopathological Significance, Proliferation and Growth

Copyright © 2025 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

卵巢癌是发生在卵巢上的恶性肿瘤, 其发病率低于宫颈癌和子宫内膜癌, 居妇科癌症的第三位, 但其死亡率高居妇科癌症首位, 严重威胁妇女健康的致命疾患[1]。浆液性卵巢癌(serous ovarian cancer, SOC)是最常见的上皮性卵巢癌类型, 占卵巢癌的 75%病例[2]。由于卵巢癌早期缺少症状, 筛查的作用又有限, 因而早期诊断较难, 大多数患者就诊时已处于晚期, 5 年生存率较低。因此, 寻找 SOC 的生物标志物和有效的分子靶点至关重要。

转运 RNA (tRNA)蛋白质合成中充当适配器的翻译机[3]。tRNA 衍生小 RNA, 又叫 tRNA 碎片包括 tRNA 半片段(tiRNA)和 tRNA 衍生片段(tRF)来源于前体 tRNA 或成熟 tRNA 的非编码小 RNA [4]。研究表明在细胞中 tRF 和 tiRNA 重要作用包括细胞增殖、DNA 损伤应答、肿瘤进展和神经退行性变等[5]-[7], 可能通过在不同水平调控基因的表达在癌症中发挥关键作用[8]。近年来, tRF 和 tiRNA 被认为是新的潜在生物标志物和肿瘤治疗靶点[9]。本研究使用高通量 tRF 和 tiRNA 测序筛选了 HGSOC 患者的 tRNA 碎片的表达谱, 芯片结果发现 tiRNA-His-GTG-001 表达水平上调, 然后将 tiRNA-His-GTG-001 在 67 例 HGSOC 组织中进行验证, 以便研究 tiRNA-His-GTG-001 的表达情况和恶性进展机理。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

本研究选取了 2020 年 1 月至 2022 年 1 月期间, 在扬州大学附属医院接受手术治疗的 63 例卵巢癌患

者作为研究对象。收集卵巢癌组织及癌旁正常组织和临床病理资料。纳入标准: ① 临床资料完整, 病理诊断为 SOC; ② 术前未接受化疗、放疗和免疫治疗; ③ 患者同意并能进行随访。排除标准: ① 合并其他恶性肿瘤患者; ② 血液类系统疾病以及免疫类系统疾病患者; ③ 中途失访者。本研究已获得扬州大学医学伦理委员会的批准(YXYLL2020-142)。本研究获得患者及其家属知情并同意。

## 2.2. 材料和试剂

2 株卵巢癌细胞株 A2780 和 SKOV3 以及正常卵巢上皮细胞 IOSE-Van 来源于中国科学院上海细胞库。所有细胞系在添加了 10%胎牛血清(FBS, Gibco) DMEM 培养基, 包括 100 U/ml 青霉素/链霉素双抗, 在 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 的温湿细胞培养箱中孵育。tiRNA-His-GTG-001 mimic (过表达)和 si-tiRNA-His-GTG-001 (降低表达)以及相关对照组的质粒(载体 MSCV)合成于南京金斯瑞生物科技有限公司。通过 Lipofectamine 3000 试剂盒将过表达质粒和降低表达质粒转染到卵巢癌细胞中。

## 2.3. tRF 和 tiRNA 表达谱测序

提取 3 例 HGSOC 组织和癌旁正常组织的总 RNA, 将提取的 RNA 提交给上海康成生物工程技术有限公司(中国上海)进行 Arraystar tRF 和 tiRNA 微阵列筛选和表达谱分析。人类 Arraystar tRF 和 tiRNA 阵列(Arraystar, Rockville, MD)用于本研究。数据分析和图像采集由 Shanghai Kangcheng Bioengineering Technology Co., Ltd. (Shanghai, China)提供。

## 2.4. 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)实验

首先使用 Trizol 法萃取子宫内膜癌组织的总 RNA, 测定 RNA 浓度并记录保存。使用 cDNA 合成试剂盒将上述提取的总 RNA 反转录为 cDNA。反应管内容物: 试剂盒混合液 Mix 2 μL + 总 RNA 0.5 μg, 然后用 ddH<sub>2</sub>O 加满至 10 μL, 反应条件: 37℃ 15 min, 85℃ 5 s, 得到 cDNA。使用 SYBR Green I 嵌合荧光法进行 qPCR 反应(Vazyme 生物公司, 南京)。每个反应管内容物: 2 × ChamQ SYBR qPCR Master Mix 10 μL + Primer 1 (10 μM) 0.4 μL + Primer 2 (10 μM) 0.4 μL + 50 × ROX Reference Dye 1 0.4 μL + Template DNA/cDNA 1 μL + ddH<sub>2</sub>O 7.8 μL 共计 20 μL。同样重复的反应管 3 个。qRT-PCR 实验条件: 预变性 95℃, 30 秒; 然后 95℃ 5 秒→60℃ 30 秒, 共计 40 个 PCR 扩增循环, 内参为 U6。所得实验数据均与内参对比后再进行统计分析。tiRNA-His-GTG-001 上游引物序列 CCTGGTTAGTGGCTCGCC 下游引物序列 GAGGTTGCTGCGGCCACAA。

## 2.5. 细胞克隆形成实验

将合成的 tiRNA-His-GTG-001mimic 和 si-tiRNA-His-GTG-001 转染至卵巢细胞中, 100 个/皿接种于 60 mm 培养皿中。培养 2 周后, 培养皿中可见细胞克隆。细胞经 4%多聚甲醛固定后, 用 0.1%结晶紫溶液染色。Image J 分析克隆数。

## 2.6. 细胞增殖实验

细胞计数试剂盒 8 (CCK-8)检测细胞增殖活性情况。取 100 μL 含 5 × 10<sup>3</sup> 卵巢癌细胞的培养液, 接种于 96 孔板中。然后, 在处理孔中加入 CCK-8, 在第 1~3 天评估细胞的 OD 值。

## 2.7. 细胞迁移实验

通过 Transwell 实验检测细胞迁移能力; 首先, 将含 5 × 10<sup>4</sup> 细胞的无血清 McCoy's 5a 培养基添加到上室, 而将含 20% FBS 的 500 μL Dulbecco's Modified Eagle 培养基添加到下室。24 h 后, 用棉签去除非迁移、非侵袭的细胞, 将膜上其余细胞固定后用 0.5%结晶紫染色。显微镜下观察并计数细胞迁移数目。

2.8. 统计学处理

统计分析使用的是 SPSS 22.0 和 Graph Pad 8.0 软件。分类资料采用[例(%)]表示, 两组间比较采用 Pearson’s  $\chi^2$  检验。生存分析则通过 Kaplan-Meier 生存曲线统计。\*,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. tRF 和 tiRNA 表达谱测序结果

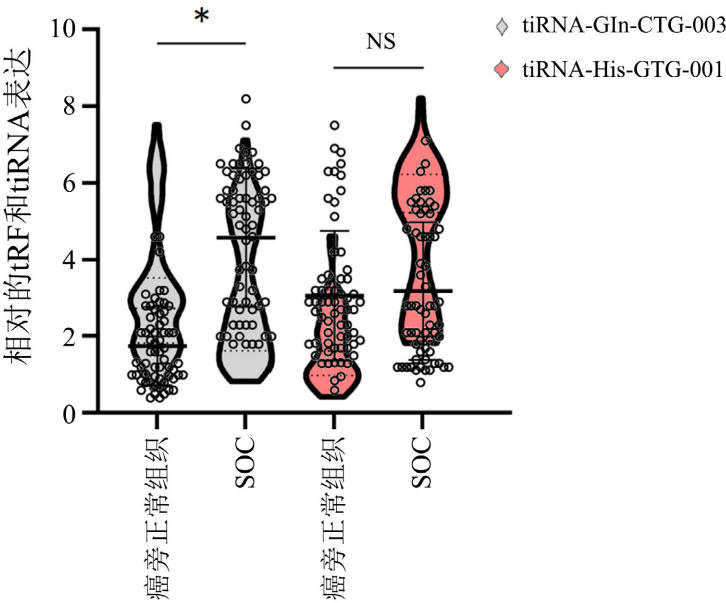
利用 Arraystar nrStarTM tRF 和 tiRNA PCR Arrays 芯片检测 3 例浆液性卵巢癌组织及其癌旁正常组织中 tRF 和 tiRNA 的差异性表达。候选 tRF 和 tiRNA 的选择标准包括: 1) 其在癌症组织中的表达应高于顶部  $FC \geq 2.3$  的邻近组织; 2) tRF 和 tiRNA 表达水平上调; 3) 基因序列长度超过 30 个; 4)  $P < 0.001$ 。符合选择条件的有四个表达水平上调的 tRF 和 tiRNA, 包括 tiRNA-Gln-CTG-003 和 tiRNA-His-GTG-001 (表 1)。本文选择 2 个低表达 piRNA 进行验证。

**Table 1.** Shows two upregulated levels of tRF and tiRNA in serous ovarian cancer  
**表 1.** 浆液性卵巢癌中 2 个表达水平上调的 tRF 和 tiRNA

| tRF and tiRNA 名称  | 基因序列                                | 类型      | 长度 | 表达倍数        | P 值         | 表达 |
|-------------------|-------------------------------------|---------|----|-------------|-------------|----|
| tiRNA-Gln-CTG-003 | GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTC | tiRNA-5 | 34 | 3.797045476 | 0.000433413 | 上调 |
| tiRNA-His-GTG-001 | GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTG  | tiRNA-5 | 34 | 3.36337803  | 0.000124177 | 上调 |

3.2. 63 例 SOC 中 tiRNA-Gln-CTG-003 和 tiRNA-His-GTG-001 的表达

本研究对 tiRNA-Gln-CTG-003 和 tiRNA-His-GTG-001 的表达进一步在 63 例 SOC 组织进行了 qRT-PCR 验证, 实验结果如图 1 所示, 在 SOC 中 tiRNA-Gln-CTG-003 ( $3.064 \pm 0.213$ )表达水平与癌旁正常组织 ( $3.189 \pm 0.226$ )无统计学差异,  $P > 0.05$ 。tiRNA-His-GTG-001 ( $4.577 \pm 0.227$ )表达水平明显高于癌旁正常组织( $1.753 \pm 0.129$ ),  $t = 11.000$ ,  $P < 0.05$ 。该实验提示 tiRNA-His-GTG-001 在 SOC 中发挥促癌基因的作用。



**Figure 1.** The expression of tiRNA-Gln-CTG-003 and tiRNA-His-GTG-001 in 63 cases of SOC  
**图 1.** 63 例 SOC 中 tiRNA-Gln-CTG-003 和 tiRNA-His-GTG-001 的表达

在 63 例 SOC 中 tiRNA-His-GTG-001 表达明显高于癌旁正常组织; tiRNA-Gln-CTG-003 表达与癌旁正常组织无统计学差异。\* $P < 0.05$ , <sup>NS</sup> $P > 0.05$ 。

3.3. tiRNA-His-GTG-001 表达的临床病理意义

基于上述 qRT-PCR 验证结果, 探讨 tiRNA-His-GTG-001 表达与临床资料的相关性。实验分为两组: 高表达组(表达水平高于对照组)和低表达组(表达水平低于或等于对照组), 其中高表达组例数  $n = 48$ , 低表达组例数  $n = 15$ 。四格交叉表统计结果如表 2 所示, 在 SOC 中, tiRNA-His-GTG-001 肿瘤大小和病理分级有着表达性差异, 均  $P < 0.05$ ; 而在年龄、临床分期和淋巴转移中的表达无明显差异, 均  $P > 0.05$ 。

Table 2. Relationship between the expression of tiRNA-His-GTG-001 and the clinical characteristics of SOC

表 2. tiRNA-His-GTG-001 表达与 SOC 临床特征的关系

| 指标       |           | 高表达组( $n = 48$ ) | 低表达组( $n = 15$ ) | $\chi^2/P$    |
|----------|-----------|------------------|------------------|---------------|
| 年龄(岁)    | $\leq 55$ | 20               | 7                | 2.547/0.110   |
|          | $> 55$    | 28               | 8                |               |
| 肿瘤大小(cm) | $\leq 5$  | 8                | 9                | 10.892/0.001* |
|          | $> 5$     | 40               | 6                |               |
| 病理分级     | 低级别       | 18               | 10               | 3.938/0.047*  |
|          | 高级别       | 30               | 5                |               |
| 淋巴结转移    | 有         | 29               | 7                | 0.882/0.348   |
|          | 无         | 19               | 8                |               |
| 临床分期     | I~II      | 18               | 8                | 1.182/0.277   |
|          | III       | 30               | 7                |               |

注: \* $P < 0.05$ 。

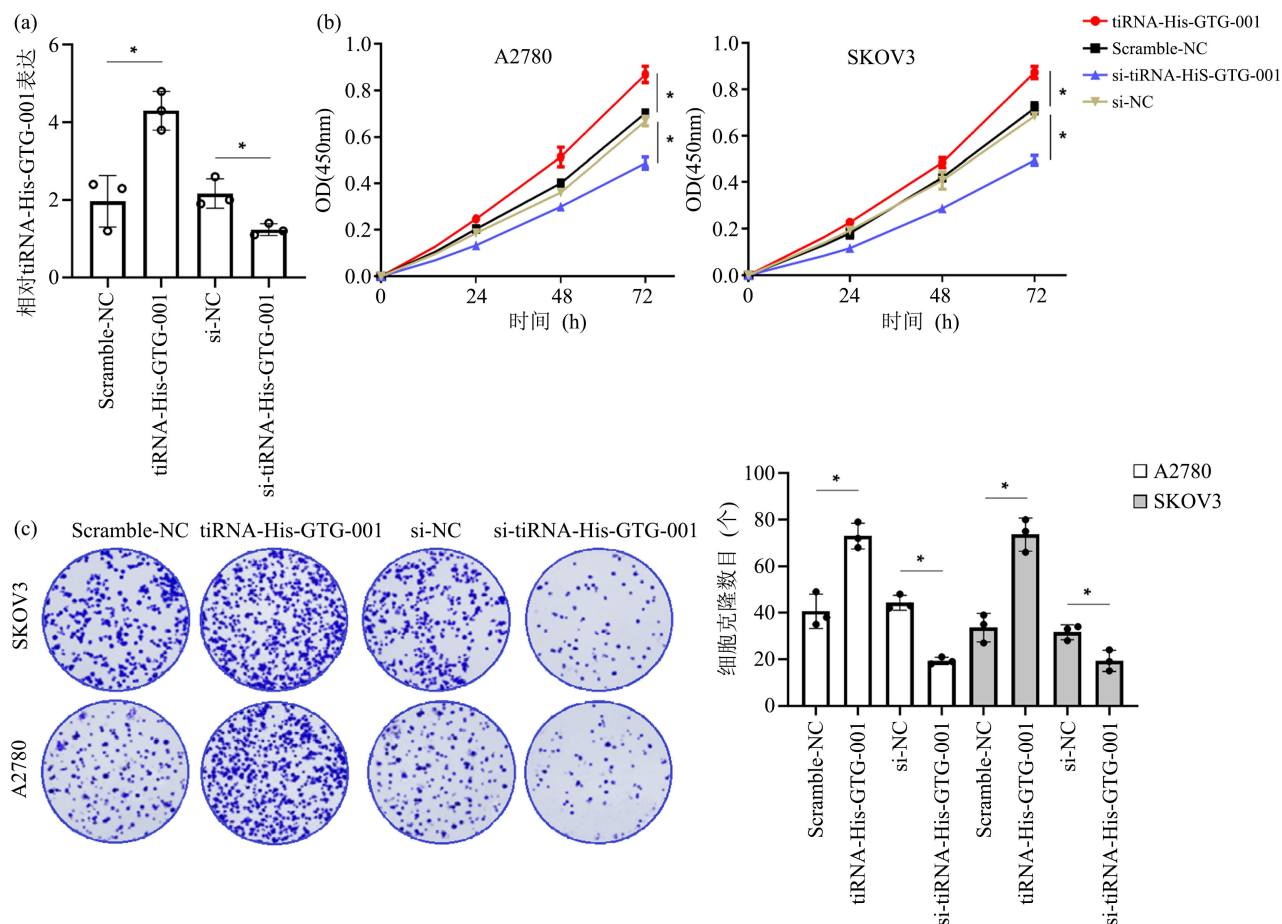
3.4. tiRNA-His-GTG-001 促进 SOC 细胞增殖

考虑到 tiRNA-His-GTG-001 的表达与肿瘤大小密切关联, 使用细胞克隆实验和 CCK-8 实验研究 tiRNA-His-GTG-001 对 SOC 细胞增殖和生长的影响。首先通过 qRT-PCR 验证了 SOC 细胞中 tiRNA-His-GTG-001 过表达或降低表达质粒的有效性( $P < 0.05$ , 图 2(a))。

CCK-8 实验结果显示(图 2(b)), 在 A2780 细胞 72 h 时, 与 Scramble-NC ( $0.67 \pm 0.04$ )相比, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 ( $0.85 \pm 0.03$ )促进细胞增殖活性( $P < 0.05$ )。与 si-NC 对照组( $0.64 \pm 0.02$ )相比, 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达( $0.37 \pm 0.02$ )抑制细胞增殖活性( $P < 0.05$ ); 在 SKOV3 细胞 72 h 时, 与 Scramble-NC ( $0.62 \pm 0.04$ )相比, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 ( $0.86 \pm 0.03$ )促进细胞增殖活性( $P < 0.05$ )。与 si-NC 对照组( $0.68 \pm 0.02$ )相比, 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达( $0.37 \pm 0.02$ )抑制细胞增殖活性( $P < 0.05$ )。

细胞克隆实验显示(图 2(c)), 在 A2780 细胞中, 与 Scramble-NC ( $0.62 \pm 0.04$ )相比, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 ( $0.86 \pm 0.03$ )细胞克隆数目明显增加( $P < 0.05$ )。与 si-NC 对照组( $0.68 \pm 0.02$ )相比, 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达( $0.41 \pm 0.02$ )细胞克隆数目明显减少( $P < 0.05$ ); 在 SKOV3 细胞中, 与 Scramble-NC ( $0.71 \pm 0.04$ )相比, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 ( $0.84 \pm 0.03$ )细胞克隆数目明显增加( $P < 0.05$ )。与 si-NC 对照组( $0.67 \pm 0.02$ )相比, 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达( $0.40 \pm 0.02$ )细胞克隆数目明显减少( $P < 0.05$ )。CCK-8 实验和细胞克隆实验均提示, tiRNA-His-GTG-001 能促进 SOC 细胞的增殖和生长。





(a) 验证过表达或降低 tiRNA-His-GTG-001 表达有效; (b) 过表达 tiRNA-His-GTG-001 SOC 细胞增殖活性增加(均  $P < 0.05$ ); 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达减弱 SOC 细胞增殖活性(均  $P < 0.05$ )。 (c) 过表达 tiRNA-His-GTG-001 SOC 细胞克隆数目增加(均  $P < 0.05$ ); 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达 SOC 细胞克隆数目减少(均  $P < 0.05$ )。

**Figure 2.** tiRNA-His-GTG-001 promotes the proliferation of SOC cells

**图 2.** tiRNA-His-GTG-001 促进 SOC 细胞增殖

### 3.5. tiRNA-His-GTG-001 对 SOC 细胞迁移的影响

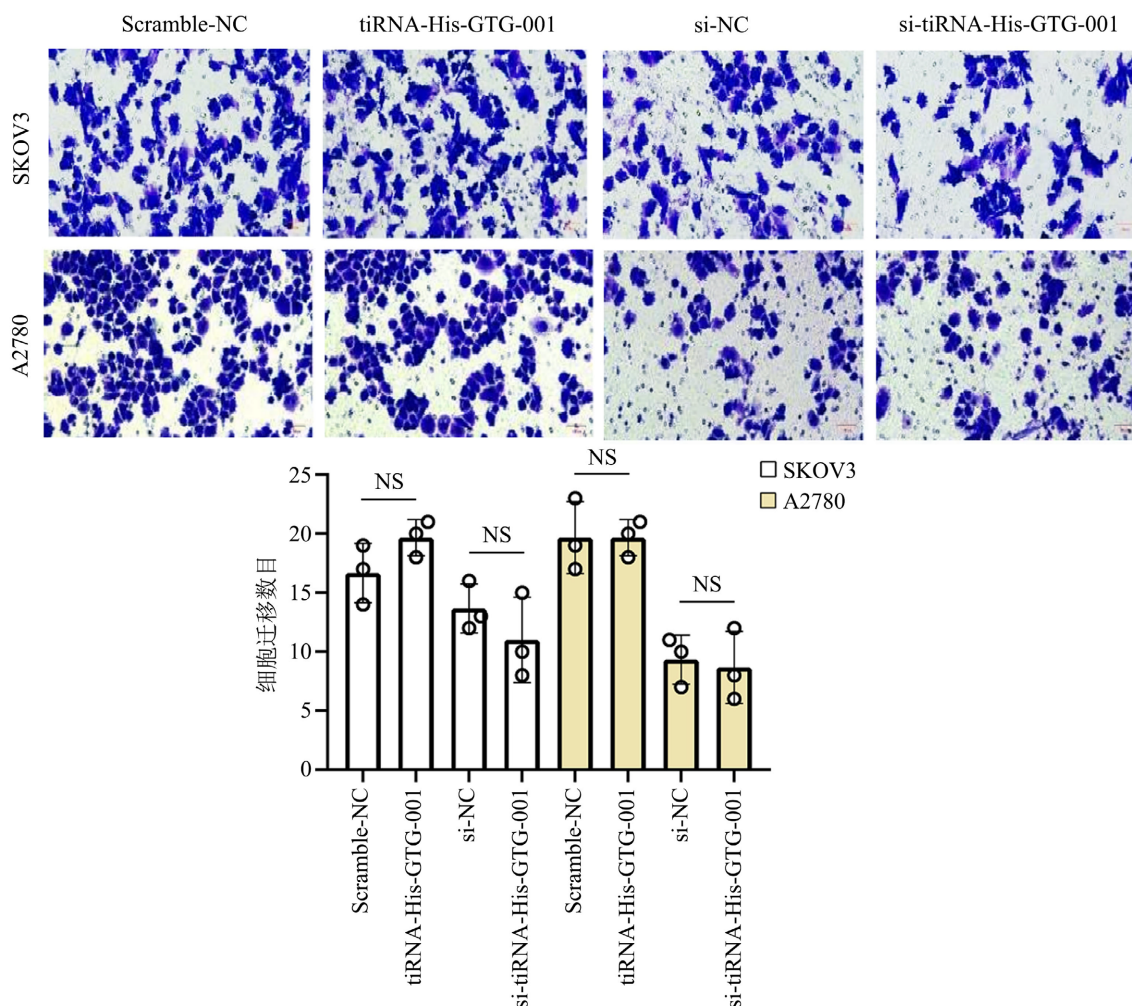
为了解 tiRNA-His-GTG-001 对 SOC 细胞迁移的影响, 本研究进行了 Transwell 迁移实验。实验结果如图 3 所示, 在 SKOV3 细胞中, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 后细胞的迁移数目为  $18.7 \pm 2.1$  个, 而对照组为  $17.1 \pm 1.9$  个, 两者间差异无统计学意义,  $P > 0.05$ 。降低 tiRNA-His-GTG-001 表达后细胞的迁移数目为  $13.9 \pm 2.8$  个, 与对照组( $11.2 \pm 1.2$  个)差异也无统计学意义,  $P > 0.05$ 。在 A2780 细胞中, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 后细胞的迁移数目为  $18.9 \pm 2.2$  个, 而对照组为  $19.1 \pm 2.3$  个, 两者间差异无统计学意义,  $P > 0.05$ 。降低 tiRNA-His-GTG-001 表达后细胞的迁移数目为  $8.2 \pm 1.1$  个, 与对照组( $7.1 \pm 0.9$  个)差异也无统计学意义,  $P > 0.05$ 。该实验说明 tiRNA-His-GTG-001 对 SOC 细胞迁移的影响无统计意义。

无论是过表达 tiRNA-His-GTG-001 还是降低 tiRNA-His-GTG-001 表达, 对 SOC 细胞的迁移数目均无统计学差异, 均  $P > 0.05$ 。(200 $\times$ , 标尺 50  $\mu\text{m}$ )

## 4. 讨论

转运 RNA (tRNA) 是翻译过程中的关键分子。这种分子以 mRNA 引导的方式将氨基酸递送到核糖体

[10]。在核糖核酸酶的作用下, tRNA 可被片段化, 产生一类被称为 tRNA 衍生小 RNA (tRNA-derived small RNAs, tsRNAs) 参与了许多细胞的生理过程[11]。越来越多的证据表明, tsRNAs 在各种疾病, 尤其是癌症的发病机制中占据了关键的位置[12] [13]。异常表达的 tsRNA 通过多种机制促进肿瘤的发生发展。此外, tsRNAs 具有成为肿瘤诊断生物标志物和治疗靶点的潜力[14]-[16]。同样, 在卵巢癌中也存在着 tRNA 衍生小 RNA 的差异性表达, 例如, 高级别 SOC 患者和对照组之间共有 27 个 tRFs 存在差异表达, 其中 tRF-03357 在 HGSOc 血清样本和 SK-OV-3 细胞中的表达水平显著高于对照组; tRF-03357 显著下调 HMBOX1 表达促进了 SK-OV-3 细胞的增殖、迁移和侵袭[17]。在卵巢癌 A2780 中, tRF-T11 直接靶向癌基因 TRPA1 mRNA 的 3'UTR。tRF-T11 与 AGO2 相互作用, 并通过 RNAi 途径抑制 TRPA1 [18]。Chen 等[19]通过分析卵巢癌样本中的 tsRNAs, 确定了 20 个上调和 15 个下调的 tRF 和 tiRNA。Panoutsopoulou 等[20]在两个独立的卵巢癌样本中研究了 i-tRF-GlyGCC 的预后潜力。结果发现 i-tRF-GlyGCC 水平升高是预测卵巢癌患者短期进展和不良治疗结局的不良独立价值。评估 i-tRF-GlyGCC 有助于卵巢癌的个体化预后和精准医疗决策。Zhou 等[21]在 5 个卵巢癌细胞系中研究了 tRF5-Glu, 发现 tRF5-Glu 与 BCAR3 癌基因的 3'UTR 结合并抑制其表达。因此, tRF5-Glu 过表达降低了 PEO4 和 2008 卵巢癌细胞的增殖, BCAR3 和 tRF5-Glu 参与了卵巢癌细胞复杂的肿瘤异质性, 可能为治疗干预提供新的靶点。



**Figure 3.** The migration effect of tiRNA-His-GTG-001 on SOC cells

**图 3.** tiRNA-His-GTG-001 对 SOC 细胞的迁移影响

本研究在 3 例 SOC 组织的 tsRNAs 表达谱中发现 tiRNA-His-GTG-001 表达水平升高, 然后收集了 63 例 SOC 组织, 通过 qRT-PCR 实验验证了 tiRNA-His-GTG-001 表达水平上调。该验证结果说明, tiRNA-His-GTG-001 在 SOC 的发生发展中发挥了重要功能, tiRNA-His-GTG-001 表达水平升高提示其在 SOC 的进展中发挥促癌基因的作用。通过四格交叉表统计分析发现, tiRNA-His-GTG-001 的高表达水平与 SOC 的肿瘤大小和分化程度密切相关, 而与患者其他的临床指标无相关性。该实验结果表明, tiRNA-His-GTG-001 与 SOC 的增殖和肿瘤级别有关, 即在 SOC 中 tiRNA-His-GTG-001 表达越高, 肿瘤就处于高级别状态, 因而就越能生长增殖, 进一步说明了 tiRNA-His-GTG-001 促癌基因的功能, 也可能成为 SOC 增殖活跃程度的标志物, 并最终影响 SOC 的进展和预后。

进一步功能性研究发现, 过表达 tiRNA-His-GTG-001 后, 细胞增殖活性升高、克隆数目增多; 降低 tiRNA-His-GTG-001 表达后, 细胞增殖活性下降、克隆数目减少。再次提示 tiRNA-His-GTG-001 促进 SOC 细胞的增殖生长。而在迁移实验中, tiRNA-His-GTG-001 表现出没有关联。本研究下一步将通过生物信息学预测 tiRNA-His-GTG-001 的调控的靶基因, 以便发现 tiRNA-His-GTG-001 调控细胞增殖生长的可能机制, 为临床的诊治提供一定的策略。

综上所述, tiRNA-His-GTG-001 在 SOC 中表达水平升高, 发挥促癌基因的作用。功能上 tiRNA-His-GTG-001 促进 SOC 细胞的增殖生长。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Tadić, V., Zhang, W. and Brozovic, A. (2024) The High-Grade Serous Ovarian Cancer Metastasis and Chemoresistance in 3D Models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1879**, Article 189052. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189052>
- [3] Zhu, L., Ge, J., Li, T., Shen, Y. and Guo, J. (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>
- [4] Pekarsky, Y., Balatti, V. and Croce, C.M. (2023) tRNA-Derived Fragments (tRFs) in Cancer. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **17**, 47-54. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00690-2>
- [5] Tyczewska, A. and Grzywacz, K. (2023) tRNA-Derived Fragments as New Players in Regulatory Processes in Yeast. *Yeast*, **40**, 283-289. <https://doi.org/10.1002/yea.3829>
- [6] Fu, M., Gu, J., Wang, M., Zhang, J., Chen, Y., Jiang, P., et al. (2023) Emerging Roles of tRNA-Derived Fragments in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01739-5>
- [7] Krishna, S., Raghavan, S., DasGupta, R. and Palakodeti, D. (2021) tRNA-Derived Fragments (tRNA): Establishing Their Turf in Post-Transcriptional Gene Regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **78**, 2607-2619. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03720-7>
- [8] Shaukat, A., Kaliatsi, E.G., Stamatopoulou, V. and Stathopoulos, C. (2021) Mitochondrial tRNA-Derived Fragments and Their Contribution to Gene Expression Regulation. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 729452. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.729452>
- [9] Lu, J., Zhu, P., Zhang, X., Zeng, L., Xu, B. and Zhou, P. (2024) tRNA-Derived Fragments: Unveiling New Roles and Molecular Mechanisms in Cancer Progression. *International Journal of Cancer*, **155**, 1347-1360. <https://doi.org/10.1002/ijc.35041>
- [10] Li, Y., Yu, Z., Jiang, W., Lyu, X., Guo, A., Sun, X., et al. (2024) tRNA and tsRNA: From Heterogeneity to Multifaceted Regulators. *Biomolecules*, **14**, Article 1340. <https://doi.org/10.3390/biom14101340>
- [11] Dou, S., Wang, Y. and Lu, J. (2019) Metazoan tsRNAs: Biogenesis, Evolution and Regulatory Functions. *Non-Coding RNA*, **5**, Article 18. <https://doi.org/10.3390/ncrna5010018>
- [12] Xu, D., Qiao, D., Lei, Y., Zhang, C., Bu, Y. and Zhang, Y. (2022) Transfer RNA-Derived Small RNAs (tsRNAs): Versatile Regulators in Cancer. *Cancer Letters*, **546**, Article 215842. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215842>
- [13] Li, J., Zhu, L., Cheng, J. and Peng, Y. (2021) Transfer RNA-Derived Small RNA: A Rising Star in Oncology. *Seminars in Cancer Biology*, **75**, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.024>



- 
- [14] Wu, Y., Yang, X., Jiang, G., Zhang, H., Ge, L., Chen, F., *et al.* (2021) 5'-tRF-GLYGCC: A tRNA-Derived Small RNA as a Novel Biomarker for Colorectal Cancer Diagnosis. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00833-x>
- [15] Li, K., Lin, Y., Luo, Y., Xiong, X., Wang, L., Durante, K., *et al.* (2022) A Signature of Saliva-Derived Exosomal Small RNAs as Predicting Biomarker for Esophageal Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01499-8>
- [16] Wang, J., Ma, G., Li, M., Han, X., Xu, J., Liang, 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.
- [17] Zhang, M., Li, F., Wang, J., He, W., Li, Y., Li, H., *et al.* (2019) tRNA-Derived Fragment tRF-03357 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 6371-6383. <https://doi.org/10.2147/ott.s206861>
- [18] Cao, K., Yan, T., Zhang, J., Chan, T., Li, J., Li, C., *et al.* (2022) A tRNA-Derived Fragment from Chinese Yew Suppresses Ovarian Cancer Growth via Targeting TRPA1. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, **27**, 718-732. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.12.037>
- [19] Chen, B., Liu, S., Wang, H., Li, G., Lu, X. and Xu, H. (2021) Differential Expression Profiles and Function Prediction of Transfer RNA-Derived Fragments in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *BioMed Research International*, **2021**, Article 5594081. <https://doi.org/10.1155/2021/5594081>
- [20] Panoutsopoulou, K., Dreyer, T., Dorn, J., Obermayr, E., Mahner, S., Gorp, T.V., *et al.* (2021) tRNA<sup>GlyGCC</sup>-Derived Internal Fragment (i-tRF-GlyGCC) in Ovarian Cancer Treatment Outcome and Progression. *Cancers*, **14**, Article 24. <https://doi.org/10.3390/cancers14010024>
- [21] Zhou, K., Diebel, K.W., Holy, J., Skildum, A., Odean, E., Hicks, D.A., *et al.* (2017) A tRNA Fragment, tRF5-Glu, Regulates BCAR3 Expression and Proliferation in Ovarian Cancer Cells. *Oncotarget*, **8**, 95377-95391. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20709>