

Dicer: 肿瘤中的两面性

唐艳萍 宋关斌*

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400030)

摘要 Dicer是一种III型核糖核酸内切酶,在RNA干扰(RNAi)途径中发挥重要作用。越来越多的证据表明,Dicer除产生小RNA外,还参与了染色质结构重塑、异染色质形成和凋亡DNA降解。此外,Dicer的转录和蛋白水平须严格控制,其微小变化经过累积会引发许多病理过程,甚至诱发癌变。Dicer既能作为肿瘤抑制因子起作用,又能促使肿瘤发生发展。因此,Dicer作用机制的阐明,对于肿瘤发生机制的揭示和肿瘤的靶向治疗具有重要意义。

关键词 Dicer; Dicer突变; DNA损伤; 肿瘤

Dicer: the Dual Role in Tumors

TANG Yanping, SONG Guanbin*

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract Dicer is a type III endonuclease, which plays an important role in RNAi (RNA interference) pathway. Emerging evidence demonstrates that Dicer is involved in chromatin remodeling, heterochromatin formation and apoptotic DNA degradation in addition to small RNA production. In addition, Dicer's transcription and protein levels should be strictly controlled, because even small changes in Dicer accumulation can lead to various pathological processes, such as carcinogenesis. Dicer can not only act as a tumor suppressor, but also promote the occurrence and development of tumor. Therefore, the elucidation of Dicer's mechanism of action is of great significance for revealing the mechanism of tumorigenesis and tumor targeted therapy.

Keywords Dicer; Dicer mutation; DNA damage; tumor

Dicer是真核生物中一种非常保守的蛋白质,是一种大蛋白(~200 kDa),最初在果蝇中被发现^[1]。果蝇体内存在Dicer1和Dicer2,两者分别产生不同种类的小RNAs,Dicer1负责miRNAs的生成,而Dicer2参与siRNAs的产生^[2]。目前,在人类体内,只发现了Dicer1的存在。在植物中,已发现5种Dicer的同源蛋白DCL(Dicer-like),分别为DCL-1、DCL-2、DCL-3、DCL-4和DCL-5^[3]。哺乳动物的Dicer结构虽然难以结晶,但通过冷冻电子显微镜以及蛋白质各个结

构域的生物化学和晶体学研究推断出这些结构域类似于字母L的形状^[4-5]。通过这些结构域,Dicer参与了大多数小调控RNA(miRNAs和siRNAs)的典型生物发生过程。

Dicer在细胞质中定位并发挥作用^[6],但有证据表明,Dicer存在于细胞核中,并起到肿瘤抑制作用^[7]。核Dicer与转录沉默、RNA转录后处理、DNA损伤反应和dsRNA去除有关。此外,其他研究表明Dicer参与自噬和自噬体形成、稳定被动位点RNA、抗病

收稿日期: 2021-05-06 接受日期: 2021-06-09

国家自然科学基金重点项目(批准号: 11832008)、重庆市自然科学基金(批准号: cstc2020jcyj-msxmX0545)和中央高校基本科研业务费项目(批准号: 2020CDJ-LHZZ-029)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-65102507, E-mail: song@cqu.edu.cn

Received: May 6, 2021 Accepted: June 9, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.11832008), the Natural Science Foundation Project of Chongqing (Grant No.cstc2020jcyj-msxmX0545), and the Basic Scientific Research Business Expenses of Central Colleges and Universities (Grant No.2020CDJ-LHZZ-029)

*Corresponding author. Tel: +86-23-65102507, E-mail: song@cqu.edu.cn

毒防御和细胞凋亡等过程^[8]。Dicer在肿瘤中的作用复杂,既可作为抑癌因子,也可作为促癌因子参与肿瘤的发生发展进程。

1 Dicer的分子结构及功能

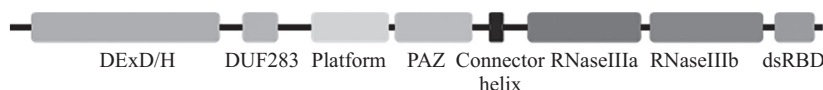
1.1 Dicer的分子结构

Dicer是一种多功能蛋白质,是产生microRNAs所必需的,这种功能在植物和动物界中高度保守。通过对hDicer的冷冻电子显微镜重建和晶体学研究证明,Dicer整体呈“L”型^[4-5]。hDicer是由1个依赖ATP的RNA解旋酶结构域DExD/H盒(DExD/H-box helicase domain)、1个DUF283结构域、1个Platform结构域、1个PAZ(Piwi-Argonaute-Zwille)结构域、1个连接螺旋域(connector helix)、2个核糖核酸内切酶III(RNase III)结构域和1个dsRNA结合结构域(dsRBD)组成的多结构域蛋白(图1)^[9-11]。RNA解旋酶结构域位于Dicer的N-端,负责miRNAs底物和siRNA底物的选择以及结合hDicer相关蛋白和miRNAs前体的末端环状结构;DUF283结构域能结合单链核苷酸;PAZ结构域负责锚定双链RNA底物的3'突出部分;Platform结构域将PAZ结构域与RNase III结构域分离,从而为产生特定长度的RNA提供结构基础;dsRBD辅助Dicer完成对底物的识别和结合^[4]。RNA解旋酶结构域一旦与dsRNA结合,便牢固地夹住底物^[12]。RNA底物被识别并锚定在Platform-PAZ-连接螺旋区,为“PPC(Platform-PAZ-connector helix)”区^[13]。PPC包含RNA底物的3'突出部分和5'磷酸部分的结合口袋。Dicer C-端含RNase IIIa结构域、RNase IIIb结构域和1个dsRBD。每个RNase III结构域具有2个活性中心,每个活性中心都具有切割磷酸二酯键的活性,可将dsRNA切割成3'末端突出2个核苷酸的小RNA^[14]。虽然Dicer含有2个RNase III结构域、4个切割活性中心,但在执行切割功能时,每个RNase III结构域却只提供1个活性中心。从PAZ结构域的3'结合口袋到RNase IIIa结构域活性中心的距离约为

65 Å,相当于25个dsRNA碱基对的长度,决定这一距离的结构元素可能是位于连接螺旋域中的 α 螺旋^[4,10,15]。因此,位于PAZ和RNase III结构域之间的连接螺旋被认为是测量从底物末端开始大约25 bp距离的分子标尺^[9,15]。

1.2 Dicer的功能

Dicer在RNAi途径中主要承担三方面的作用。第一,将具有茎环结构的miRNAs前体(pre-miRNAs)加工成成熟的miRNAs和将长双链RNA(double-strand RNA, dsRNA)底物加工成小干扰RNA(small interfering RNAs, siRNAs)。miRNAs基因的最初转录产物位于细胞核,被称为miRNAs的初级转录产物(pri-miRNAs),pri-miRNAs在核内被Drosha切割成约70个核苷酸的具有茎环结构的pre-miRNAs,Drosha蛋白是RNase III家族成员之一。随后,pre-miRNAs通过位于细胞核的输出蛋白5(exportin 5, XPO5)被转运到细胞质中,在胞质中被Dicer剪切成约22个核苷酸的成熟miRNAs。在具有单个Dicer基因的哺乳动物中,pre-miRNAs的切割受到辅助蛋白反式激活应答元件RNA结合蛋白(transactivation response RNA binding protein, TRBP)和PKR的蛋白激活剂(PKR-activating protein, PACT)的调控,这有助于精确确定pre-miRNAs的切割位点,从而得到miRNAs的长度^[16]。长的内源或外源dsRNAs与Dicer一起形成复合物,双链特异性的RNase III将dsRNAs剪切成带有2个游离碱基的长度为21~23个核苷酸的siRNAs。第二,将小RNAs加载到AGO(Argonaute)蛋白上,组装成RNA诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)。RISC是RNAi途径的关键效应复合物。当RISC负载向导链时,它可以通过两种不同的机制抑制mRNA表达。当向导链和靶序列完全互补时,AGO2蛋白切割互补于向导链的第10和11位核苷酸之间的磷酸二酯键,导致靶mRNA被切成片段,即在转录水平起调控作用^[17]。当向导链和靶序列不完全互补时,RISC启动多条导致靶



Dicer包括: RNA解旋酶结构域、DUF283结构域、Platform结构域、PAZ结构域、连接螺旋域、RNase III结构域和dsRNA结合结构域。

Dicer includes RNA helicase domain, DUF283 domain, Platform domain, PAZ domain, connector helix, RNase III domain and dsRNA binding domain.

图1 hDicer的结构示意图(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 Schematic diagram of the structure of hDicer (modified from reference [10])

mRNA降解的路径,从而抑制靶mRNA的翻译,即在翻译水平起调控作用。miRNAs能在转录水平后和翻译水平起调控作用,而siRNA只能在翻译水平起作用。第三,作为蛋白质-蛋白质相互作用的支架,RISC装载复合物(RISC-loading complex, RLC)、RISC和其他参与内源RNAi机制的复合物中RNAi辅助因子相连接^[18]。由于miRNAs和siRNAs可以靶向成百上千个基因,故Dicer不仅在RNAi途径中起作用,Dicer的缺失还会影响多种生理和病理过程,包括发育、新陈代谢、增殖、凋亡和癌症等。

2 Dicer表达水平的调控

Dicer的表达受多方面因素的调控,如基因突变、细胞微环境的变化等。Dicer的表达变化能引起一系列病理过程的变化,甚至导致肿瘤的发生。早期小鼠模型表明,Dicer1可能作为单倍体不足肿瘤抑制基因发挥作用,因为Dicer1单等位基因的缺失促进了肿瘤的形成^[19]。在视网膜母细胞瘤的小鼠模型中,Dicer1功能的完全丧失并未加速视网膜母细胞瘤的形成^[20]。然而,在另外一些报道中,支持另外一种Dicer突变介导的肿瘤发生模型,即“两次打击”肿瘤抑制模型^[8,21-22]。该模型基于经典的KNUDSON^[23]假设,需要两次突变才能使抑癌基因失活。第一次突变发生于生殖细胞,使一个等位基因失活。第二次突变是导致其余野生型等位基因突变的体细胞突变。研究发现,在Dicer1突变中,大多数第二次突变是在RNase IIIb结构域中被发现的,这些突变通常仅使RNase IIIb失活,并特异性改变Dicer功能^[24],最终参与癌症的诱发。

HIF-1 α ,作为被广泛研究的癌基因之一,能被多种微环境因子激活。HIF-1 α 通过促进E3连接酶Parkin泛素化来下调Dicer表达,从而增强自噬介导的Dicer蛋白降解,进一步抑制肿瘤抑制因子的成熟^[25]。细胞周期蛋白D1与Dicer启动子结合后,募集细胞核内的组蛋白H3K9me3和组蛋白甲基化酶SUV39H1(suppressor of variegation 3-9 homolog 1),以增加Dicer在肝内胆管癌(cholangiocarcinoma, CAA)细胞中的CpG岛甲基化,从而抑制Dicer的表达^[26]。性别决定区Y框蛋白4(sex-determining region Y box 4, SOX4)是一种转录因子,在许多种肿瘤中表达水平升高并与肿瘤发展密切相关,SOX4可以结合Dicer的启动子序列,促进Dicer功能性蛋白合成,外

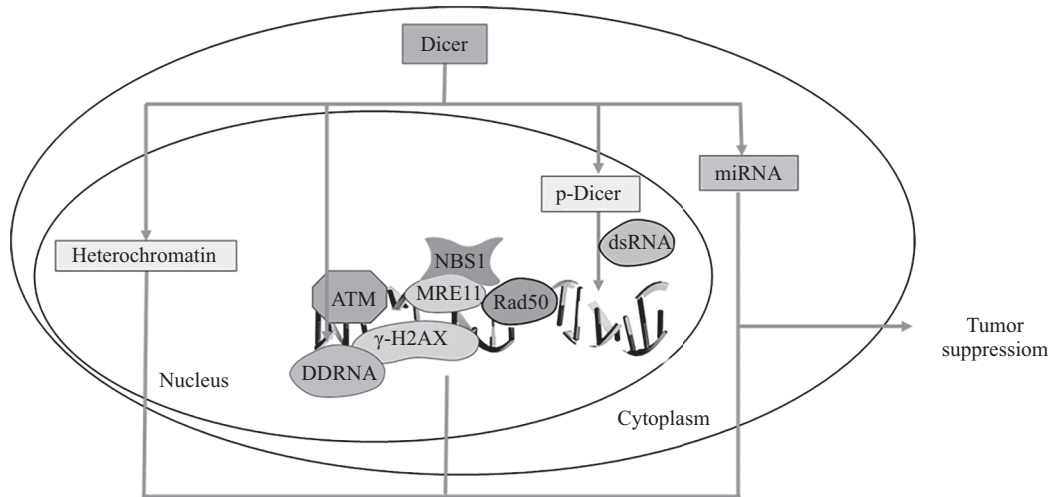
源性Dicer可以逆转SOX4敲除后黑色素瘤细胞增强的侵袭能力^[27]。至今,关于Dicer表达水平调控机制的研究还十分有限,需要进行更深入的研究。

3 Dicer抑癌作用

Dicer1的表达变化与多种癌症有关。研究报道,在大多数类型肿瘤中,与正常细胞相比Dicer的表达是显著下调的,只有在少数肿瘤如前列腺癌、胆管癌中,Dicer的表达明显高于其对应的正常细胞。通过对36例肝癌组织和36例癌旁组织中Dicer基因表达水平的检测,发现Dicer在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达显著下调,提示Dicer表达水平的降低可能在肝癌发生过程中起重要作用^[28]。RODRIGUEZ等^[29]研究发现,甲状腺滤泡细胞中Dicer的缺失会导致甲状腺功能减退,并伴有肿瘤发生的迹象。miR-22是用于肝癌诊断的一种新型分子标志物,参与了原发性肝癌的进展,在原发性肝癌中表达下调^[30]。Dicer在miRNAs生物发生中起着重要作用,推测肝癌中Dicer表达水平的下调是通过抑制miR-22的生成来影响肝癌进程的。SEKINE等^[31]通过条件基因敲除小鼠模型破坏了肝细胞中的Dicer,发现Dicer的缺失影响肝细胞的存活,且在其他致癌刺激物的协同下可促使肝癌的发生。恶性肿瘤发生前,炎症结肠组织中Dicer表达下调,并且Dicer表达量的减少进一步加剧了炎症反应,可能会促进癌症的发生^[32]。可见,Dicer具有复杂的抑癌作用和分子机制(图2)。

3.1 DNA损伤修复

癌症的潜在特征是其基因组不稳定性,这与积累的DNA损伤密切相关。DNA损伤应答是一个复杂的细胞信号级联反应,能识别各种类型的DNA损伤,如DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSB),并启动相应的DNA损伤修复途径,如同源重组(homologous recombination, HR)、非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)和核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)。共济失调-毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)蛋白、共济失调毛细血管扩张突变基因Rad3相关(ataxia-telangiectasia and rad3-related, ATR)激酶和DNA依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKCS)是DNA损伤反应的关键效应器,使数百种底物磷酸化来协



Dicer可通过参与异染色质的形成、生成DDRNA和miRNA以及磷酸化入核等方式抑制肿瘤发生。

Dicer can inhibit tumorigenesis by participating in the formation of heterochromatin, the production of DDRNA and miRNA, and phosphorylation into the nucleus.

图2 Dicer抑癌作用的分子机制

Fig.2 Molecular mechanism of Dicer's tumor-inhibiting effect

调DDR^[33]。其中ATM是一种主要的DNA损伤反应蛋白,主要修复DNA双链断裂损伤^[34]。DNA受损后,ATM会通过一系列高度有序的机制被激活,包括组蛋白乙酰转移酶TIP60的乙酰化作用、多个位点的分子间自磷酸化、连接组蛋白H1.2的移位和MRN(MRE11-RAD50-NBS1)复合物的刺激^[35]。敲除Dicer基因损伤了NHEJ并使结肠癌细胞对DNA损伤剂敏感,而过表达Dicer促进了NHEJ并降低了结肠癌细胞对化疗的敏感性,表明Dicer能够参与NHEJ介导的DNA双链断裂修复^[36]。修复受损的DNA依赖于DNA修复因子的募集,而修复因子得以募集的前提是染色质解凝缩。研究发现,Dicer与NER期间的染色质解凝缩有关,其以H2A泛素化结合蛋白ZRF1依赖的方式募集到染色质上,进而影响染色质的构象^[37]。

研究报道,Dicer或Drosha通过产生小的非编码RNA-DNA损伤应答RNA(DNA damage response RNA, DDRNA)来促进DDR激活^[38],并独立于miRNAs介导的翻译抑制机制起作用。DNA损伤后,细胞会通过启动DDR来强化细胞周期检查点和进行DNA损伤修复,从而防止受损细胞的细胞周期进程受阻。DDRNAS可能通过提供一个RNA-蛋白相互作用的支架来使DDR因子保持在DNA损伤附近,从而与γ-H2AX共同作用形成DDR病灶^[39]。DDRNAS携带受损基因座的序列,但与受损DNA末端无直接

的相互作用关系,其向DNA损伤位点的二次募集依赖于DDRNAS^[39-40]。Dicer产生的小RNA能将甲基转移酶MMSET招募到DNA双链断裂的位点,MMSET是有效的核苷酸切除修复所必需的,并且它催化组蛋白H4第20位赖氨酸的二甲基化(H4K20me2),接着DNA损伤位点的H4K20me2促进了NER因子XPA的募集^[41]。

综上所述,Dicer在DNA损伤修复中起着重要作用,Dicer的缺失会影响DNA损伤修复效率,进而导致DNA损伤在细胞中积累。DNA损伤若不能正确修复,则可能导致基因突变,从而对基因组完整性造成不利影响。

3.2 miRNAs生成

miRNAs是一类新的小分子非编码RNA,在转录后调节靶mRNA转录本的表达。许多靶mRNA转录本参与增殖、分化和凋亡,这些过程通常在肿瘤发生过程中改变^[42]。Dicer是miRNAs生物发生所必需的,Dicer表达量减少会引起miRNAs表达水平降低。在肿瘤中,参与miRNAs生成过程的蛋白的基因(如TARBP2、XPO5和Dicer)存在肿瘤特异性遗传缺陷。TARBP2,即TAR RNA结合蛋白,是一种能与许多分子互作的多功能蛋白质。在具有微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的散发性和遗传性癌症中,已经发现TARBP2的截断突变与Dicer蛋白的不稳定和由此导致的miRNAs生成

障碍有关^[43]。此外,在伴有MSI的人类肿瘤的一个子集中,已检测到癌细胞中*XPO5*的失活突变,这种突变会导致pre-miRNAs滞留于细胞核,并影响成熟miRNAs的产生^[44]。

3.3 异染色质形成

组成型异染色质是真核生物的主要组成部分,对于维持基因组稳定性至关重要。异染色质表观遗传维持与细胞过程(如有丝分裂和DNA修复与复制)之间的微妙平衡揭示了高度动态且可塑的染色质域,该域可被多种机制干扰,对基因组完整性产生深远的影响^[45]。研究发现,Dicer参与了高级脊椎动物细胞中异染色质结构的形成,在Dicer缺陷型细胞中检测到由人类着丝粒重复DNA组成的 α 卫星序列的转录物异常积累,以及Rad21黏着蛋白和BubR1检查点蛋白的定位异常^[46]。

3.4 p-Dicer入核

细胞质Dicer是miRNAs生物发生途径的关键组成部分。然而,越来越多的研究证实,哺乳动物Dicer存在于细胞核中并在细胞核中起作用。研究发现,诱导DNA损伤后,hDicer在Platform-PAZ-连接螺旋域(S1016)处被磷酸化,磷酸化的Dicer(p-Dicer)积累在细胞核中,并被募集到DNA双链断裂处,损伤诱导的核dsRNA的转换需要额外的Dicer羧基末端残基的磷酸化(S1728和S1852)即p-Dicer,其通过引起核dsRNA的局部加工来促进DNA修复^[7]。

4 Dicer促癌作用

Dicer在肿瘤中的作用具有两面性,既可作为抑癌基因存在,在部分肿瘤中还具有促癌作用。在迄今报道的Dicer1突变中,那些改变RNase IIIb结构域内残基的突变常见于散发性癌症中。更具体地说,RNase IIIb结构域内特定金属结合残基的突变与不同的肿瘤类型有关。金属结合位点突变导致了细胞的增殖失控和癌症的易感性。这些特异的Dicer1 RNase IIIb突变的作用与导致Dicer1功能完全丧失的突变不同,表明Dicer1也可能作为癌基因发挥作用^[47]。研究发现,Dicer1不能产生成熟的miRNA-5p链,导致只有完全成熟的miRNA-3p链可用于RISC装载和基因沉默。在具有Dicer1热点突变的细胞中,miRNA-5p链和miRNA-3p链的不平衡可能导致细胞生长失控。Dicer1 RNase IIIb热点突变造成肿瘤抑制因子let-7家族表达下调^[48-49]。Dicer1热点突变

与常见的恶性肿瘤有关,可能构成一个独特的致癌途径。

Dicer在前列腺癌、CAA、伯基特淋巴瘤等肿瘤中的表达量增加^[50-52]。研究发现,在人子宫内膜样癌中,Dicer被KRas上游的ERK磷酸化,p-Dicer1定位于细胞核,并与侵袭性疾病相关;通过两个小鼠癌症模型(*KRas*^{+/LA1}和*p53*^{+/-}),首次证明了Dicer1磷酸模拟蛋白与两种不同的致癌病变*KRas*^{LA1}和*p53*协同作用,以促进肿瘤的发生、多样化的肿瘤谱和扩散,表明Dicer1磷酸模拟蛋白可促进肿瘤的发展和侵袭^[53]。而在CAA细胞中,发现Dicer的表达上调及其向核的转移可能与异染色质蛋白1 α (heterochromatin protein-1 α , HP1 α)相互作用,形成Dicer/HP1 α 核复合物,从而促进分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled related protein 1, *SFRP1*)启动子的H3K9三甲基化和DNA甲基化,DNA甲基化异常是肿瘤发生的早期和稳定事件,Dicer的表达与*SFRP1*的表达呈负相关,并通过抑制*SFRP1*的表达来促进CAA细胞的增殖和侵袭,此发现有助于解释Dicer在CCA的表观遗传调控和肿瘤发生中的作用^[51]。目前,关于Dicer促癌作用的研究还甚少,需进一步的研究。

5 总结

Dicer表达在肺腺癌的不同阶段显示出显著的变化^[54]。在非小细胞肺癌、乳腺癌、皮肤癌和卵巢癌中,Dicer表达降低与预后不良相关^[55-58]。相反,Dicer在前列腺癌转移病灶中过度表达^[53],在伯基特淋巴瘤中表达量增加^[52]。Dicer的表达与癌症类型和疾病进展之间没有明确的相关性。这些不一致性是否可归因于组织特异性或其他一些生物学过程仍是未知的。根据目前的研究报道,Dicer在大多数肿瘤中表达水平降低,扮演抑癌基因的角色,但是关于导致Dicer下调的上游调控机制,特别是对蛋白质降解的调控,还处于探索阶段,而关于其促癌作用的相关研究报道亦甚少。考虑到Dicer在其他生物学过程中的双重作用,人们可以推测Dicer既可以起到抑癌作用,又可以作为癌基因起作用。

一方面,Dicer缺失通过调节异染色质结构功能和影响DNA损伤应答使DNA损伤在细胞中积累。DNA损伤导致部分细胞死亡,而逃脱死亡的细胞很可能发生基因突变,从而促使肿瘤发生。另一方面,Dicer缺失影响了miRNAs的加工和成熟,而miRNAs

在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。*Dicer*活性的精确调节对维持真核生物的正常功能至关重要。为了促进*Dicer*的生物分析和临床应用研究,已有研究首次使用*Dicer*底物基因探针进行*Dicer*的细胞内检测和基因治疗的探索^[59]。在乳腺癌中,*Dicer*表达水平的升高导致其干细胞干性降低,并增强了乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性^[56]。*Dicer*在结肠癌细胞对化疗药物的耐受性中发挥作用,敲低*Dicer*增加了结肠癌细胞对化疗药物的敏感性,过表达*Dicer*降低了其对化疗药物的敏感性^[36]。这提示*Dicer*可能成为未来治疗方法的一个新的候选靶点。*Dicer*在癌症患者的诊断和治疗中具有潜在意义,人们揭示了*Dicer*在肿瘤发展中的作用及分子机制,为开发新的癌症治疗诊断和治疗策略提供了理论基础。

参考文献 (References)

- [1] BERNSTEIN E, CAUDY AA, HAMMOND S M, et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference [J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 363-6.
- [2] LEE Y S, NAKAHARA K, PHAM J W. Distinct roles for *Drosophila* Dicer-1 and Dicer-2 in the siRNA/miRNA silencing pathways [J]. *Cell*, 2004, 117(1): 69-81.
- [3] SANDOVAL P Y, SWART E C, ARAMBASIC M. Functional diversification of Dicer-like proteins and small RNAs required for genome sculpting [J]. *Dev Cell*, 2014, 28(2): 174-88.
- [4] LAU P W, GUILEY K Z, DE N, et al. The molecular architecture of human Dicer [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(4): 436-40.
- [5] WANG H W, Noland C, SIRIDECHADILOK B, et al. Structural insights into RNA processing by the human RISC-loading complex [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(11): 1148-53.
- [6] PROVOST P, DISHART D, DOUCET J, et al. Ribonuclease activity and RNA binding of recombinant human Dicer [J]. *EMBO J*, 2002, 21(21): 5864-74.
- [7] BURGER K, SCHLACKOW M, POTTS M, et al. Nuclear phosphorylated Dicer processes double-stranded RNA in response to DNA damage [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(8): 2373-89.
- [8] KURZYNSKA A, KORALEWSKA N, POKORNOWSKA M, et al. The many faces of Dicer: the complexity of the mechanisms regulating Dicer gene expression and enzyme activities [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(9): 4365-80.
- [9] MACRAE I J, ZHOU K, LI F, et al. Structural basis for double-stranded RNA processing by Dicer [J]. *Science*, 2006, 311(5758): 195-8.
- [10] LIU Z, WANG J, CHENG H, et al. Cryo-EM structure of human Dicer and its complexes with a pre-miRNA substrate [J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1191-203.
- [11] SINHA N K, IWASA J, SHEN P S, et al. Dicer uses distinct modules for recognizing dsRNA termini [J]. *Science*, 2018, 359(6373): 329-34.
- [12] PARK J E, HEO I, TIAN Y, et al. Dicer recognizes the 5' end of RNA for efficient and accurate processing [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 201-5.
- [13] WOJNICKA M, SZCZEPANSKA A, KURZYNSKA K A. Unknown areas of activity of human ribonuclease Dicer: a putative deoxyribonuclease activity [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1414.
- [14] SVOBODOVA E, KUBIKOVA J, SVOBODA P. Production of small RNAs by mammalian Dicer [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(6): 1089-102.
- [15] SONG M S, ROSSI J J. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity [J]. *Biochem J*, 2017, 474(10): 1603-18.
- [16] FUKUNAGA R, HAN B W, HUNG J H, et al. Dicer partner proteins tune the length of mature miRNAs in flies and mammals [J]. *Cell*, 2012, 151(4): 912.
- [17] LIU J, CARMELL M A, RIVAS F V, et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi [J]. *Science*, 2004, 305(5689): 1437-41.
- [18] FOULKES W D, PRIEST J R, DUCHAINE T F. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(10): 662-72.
- [19] KUMAR M S, PESTER R E, CHEN C Y, et al. Dicer1 functions as a haploinsufficient tumor suppressor [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(23): 2700-4.
- [20] LAMBERTZ I, NITTNER D, MESTDAGH P, et al. Monoallelic but not biallelic loss of Dicer1 promotes tumorigenesis *in vivo* [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(4): 633-41.
- [21] SAHAKITRUNGRUANG T, SRICHOMTHONG C, PORNKUNWILAI S, et al. Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1487-92.
- [22] SOLARSKI M, ROTONDO F, FOULKES W D, et al. DICER1 gene mutations in endocrine tumors [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(3): R197-208.
- [23] KNUDSON A G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 68(4): 820-3.
- [24] HERAVI M A, ANGLESIO M S, CHENG S W, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(3): 234-42.
- [25] LAI H H, LI J N, WANG M Y. HIF-1 α promotes autophagic proteolysis of Dicer and enhances tumor metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 625-43.
- [26] QI Y, WANG D, HUANG W. CyclinD1 inhibits dicer and crucial miRNA expression by chromatin modification to promote the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 413.
- [27] JAFARNEJAD S M, ARDEKANI G S, GHAFARI M. Sox4-mediated Dicer expression is critical for suppression of melanoma cell invasion [J]. *Oncogene*, 2013, 32(17): 2131-9.
- [28] WU J F, SHEN W, LIU N Z, et al. Down-regulation of Dicer in hepatocellular carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 804-9.
- [29] RODRIGUEZ W, JIN L, JANSSENS V, et al. Deletion of the RNaseIII enzyme dicer in thyroid follicular cells causes hypothyroidism with signs of neoplastic alterations [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29929.
- [30] ZENG Z, DONG J, LI Y, et al. The expression level and diagnostic value of microRNA-22 in HCC patients [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 683-6.
- [31] SEKINE S, OGAWA R, ITO R, et al. Disruption of Dicer1

- induces dysregulated fetal gene expression and promotes hepatocarcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2304-15.
- [32] WU X, CHEN X, LIU H, et al. Rescuing Dicer expression in inflamed colon tissues alleviates colitis and prevents colitis-associated tumorigenesis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5749-62.
- [33] BLACKFORD A N, JACKSON S P. ATM, ATR, and DNA-PK: The trinity at the heart of the DNA damage response [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 801-17.
- [34] MAK J A, Ma H T, POON R A. Synergism between ATM and PARP1 inhibition involves DNA damage and abrogating the G(2) DNA damage checkpoint [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(1): 123-134.
- [35] PAULL T T. Mechanisms of ATM activation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84: 711-38.
- [36] CHEN X, LI W F, WU X, et al. Dicer regulates non-homologous end joining and is associated with chemosensitivity in colon cancer patients [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(9): 873-82.
- [37] CHITALE S, RICHLI H. DICER and ZRF1 contribute to chromatin decondensation during nucleotide excision repair [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(10): 5901-12.
- [38] MICHELINI F, PITCHIAYA S, VITELLI V, et al. Damage-induced lncRNAs control the DNA damage response through interaction with DDRNAs at individual double-strand breaks [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(12): 1400-11.
- [39] FRANCIA S, MICHELINI F, SAXENA A, et al. Site-specific DICER and DROSHA RNA products control the DNA-damage response [J]. *Nature*, 2012, 488(7410): 231-5.
- [40] FRANCIA S, CABRINI M, MATTI V, et al. DICER, DROSHA and DNA damage response RNAs are necessary for the secondary recruitment of DNA damage response factors [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(7): 1468-76.
- [41] CHITALE S, RICHLI H. DICER- and MMSET-catalyzed H4K20me2 recruits the nucleotide excision repair factor XPA to DNA damage sites [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 527-40.
- [42] KUMAR M S, LU J, MERCER K L, et al. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(5): 673-7.
- [43] MELO S A, ROPERO S, MOUTINHO C, et al. A TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(3): 365-70.
- [44] MELO S A, MOUTINHO C, ROPERO S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(4): 303-15.
- [45] ZHU Q, HOONG N, ASLANIAN A, et al. Heterochromatin-Encoded satellite RNAs induce breast cancer [J]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 842-53.
- [46] FUKAGAWA T, NOGAMI M, YOSHIKAWA M, et al. Dicer is essential for formation of the heterochromatin structure in vertebrate cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(8): 784-91.
- [47] THEOTOKI E I, PANTAZOPOULOU V I, GEORGIOU S, et al. Dicing the disease with Dicer: the implications of Dicer ribonuclease in human pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7223.
- [48] ANGLESIO M S, WANG Y, YANG W. Cancer-associated somatic DICER1 hotspot mutations cause defective miRNA processing and reverse-strand expression bias to predominantly mature 3p strands through loss of 5p strand cleavage [J]. *J Pathol*, 2013, 229(3): 400-9.
- [49] VEDANAYAGAM J, CHATILA W K, AKSOY B A. Cancer-associated mutations in DICER1 RNase IIIa and IIIb domains exert similar effects on miRNA biogenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3682.
- [50] CHIOSEA S, JELEZCOVA E, CHANDRAN U, et al. Up-regulation of dicer, a component of the microRNA machinery, in prostate adenocarcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1812-20.
- [51] CHENG W, Qi Y, TIAN L, et al. Dicer promotes tumorigenesis by translocating to nucleus to promote SFRP1 promoter methylation in cholangiocarcinoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2628.
- [52] IIZASA H, WULFF B E, ALLA N R, et al. Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(43): 33358-70.
- [53] ARYAL N K, PANT V, WASYLISHEN A R, et al. Dicer1 phosphomimetic promotes tumor progression and dissemination [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2662-8.
- [54] CHIOSEA S, JELEZCOVA E, CHANDRAN U, et al. Overexpression of Dicer in precursor lesions of lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 2345-50.
- [55] KARUBE Y, TANAKA H, OSADA H, et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(2): 111-5.
- [56] CHANG T Y, CHEN H A, CHIU C F, et al. Dicer elicits paclitaxel chemosensitization and suppresses cancer stemness in breast cancer by repressing AXL [J]. *Cancer Res*, 2014, 76(13): 3916-28.
- [57] SAND M, GAMBICHLER T, SKRYGAN M, et al. Expression levels of the microRNA processing enzymes Drosha and dicer in epithelial skin cancer [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(6): 649-53.
- [58] YANG Z, JIN P, XU S, et al. Dicer reprograms stromal fibroblasts to a pro-inflammatory and tumor-promoting phenotype in ovarian cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 20-9.
- [59] DAI W H, SU L, LU H T, et al. Exosomes-mediated synthetic Dicer substrates delivery for intracellular Dicer imaging detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 151: 111907.