

卡波西肉瘤病毒编码的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因预测及生物信息学分析*

龚海波, 张慧, 普雄明[△]

830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤科(龚海波、普雄明), 临床医学研究中心(张慧)

[摘要] 目的: 对卡波西肉瘤病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)编码的小分子 RNA kshv-miR-K12-1-5p 进行靶基因预测和靶基因生物信息学分析, 为未来对 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的研究提供可行的方向。方法: 利用数据库 PubMed、miRTarBase、TargetScanHuman Custom、miRDB 等对 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因进行查询和预测, 之后对这些靶基因进行 GO 和 KEGG 的富集分析以及蛋白互作网络的分析, 并对互作网络的关键模块和关键基因进行提取和分析。结果: 通过数据库 miRTarBase 查询到经过验证的靶基因有 NF-Kappa-B 抑制因子 α 和细胞转录因子 MAF; 通过 PubMed 查询到经过验证的靶基因有抑制细胞因子信号转导 6。通过生物信息学分析预测得到 8 个靶基因, 分别是 *PPIH*、*POLR2B*、*HNRNPU*、*MAGOHB*、*DNAJC8*、*HNRNPC*、*RBM22*、*HNRNPA3*。结论: 本次研究通过利用生物信息学的方法, 对 KSHV 编码的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因进行预测, 得到一些 kshv-miR-K12-1-5p 可能作用的靶点, 为未来研究者提供可能的研究方向。

[关键词] 卡波西肉瘤病毒; MiRNA; KSHV-miR-K12-1-5p; 生物信息学分析

[中图分类号] R739.5; R730.7 **[文献标志码]** A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.12.002

引文格式: Gong HB, Zhang H, Pu XM. Prediction and bioinformatic analysis of target gene of kshv-miR-K12-1-5p encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(12):916-922. [龚海波, 张慧, 普雄明. 卡波西肉瘤病毒编码的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因预测及生物信息学分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(12):916-922.]

Prediction and Bioinformatic Analysis of Target Gene of kshv-miR-K12-1-5p Encoded by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus

Gong Haibo, Zhang Hui, Pu Xiongming

Department of Dermatology, People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China (Gong Haibo, Pu Xiongming); Clinical Medicine Research Center, People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China (Zhang Hui)

Corresponding author: Pu Xiongming, E-mail: puxiongming@126.com

This study was supported by grants from Natural Science Foundation of Xinjiang Uyghur Autonomous Region (NO. 2019D01C131).

[Abstract] **Objective:** To predict the target genes of kshv-mir-k12-1-5p encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) and conduct the bioinformatics analysis of the target genes, so as to provide a possibility for future studying the target genes of kshv-mir-k12-1-5p. **Methods:** PubMed, miRTarBase, miRDB and TargetScanHuman Custom were used to predict the target genes of kshv-mir-k12-1-5p. After that, Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

enrichment analyses were performed on these target genes; gene-protein interaction network was analyzed; and key modules and genes of the interaction network were extracted and analyzed. **Results:** Two verified target genes, *NFKBIA* and *MAF*, were found from miRTarBase; another verified target gene, *SOCS6*, was found from PubMed; eight target

[收稿日期] 2020-04-09 **[修回日期]** 2020-10-30

[基金项目] * 新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号: 2019D01C131)

[通讯作者] [△]普雄明, E-mail: Puxiongming@126.com

genes, *PPIH*, *POLR2B*, *HNRNPU*, *MAGOHB*, *DNAJC8*, *HNRNPC*, *RBM22* and *HNRNPA3*, were predicted by bioinformatics analysis. **Conclusion:** By using bioinformatics methods, target genes of kshv-mir-k12-1-5p encoded by KSHV are predicted, and some possible targets of kshv-mir-k12-1-5p are obtained, which provides evidence for future research.

[**Key words**] Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; MiRNA; KSHV-miR-K12-1-5p; Bioinformatics analysis

卡波西肉瘤是一种表现为皮肤多发性皮损的内皮细胞肿瘤。卡波西肉瘤病毒(Kaposi's sarcoma associated herpesvirus virus, KSHV)与卡波西肉瘤发病关系的认识始于1994年^[1], Chang 以及他的合作者在艾滋病相关性卡波西肉瘤组织中发现了一种全新的病毒,即人类疱疹病毒-8,随后在其它几种类型的卡波西肉瘤组织中均发现了该病毒,而且其感染率高达90%以上。因此,该病毒被国际病毒协会命名为卡波西肉瘤相关疱疹病毒。KSHV 被证实与其它增殖性疾病相关,如多中心 Castleman 病和原发性渗出性淋巴瘤^[2-3]。2010年, KSHV 被国际癌症研究机构认定为一类致癌物质^[4-5]。目前, KSHV 相关性肿瘤研究最多的是卡波西肉瘤。自从上世纪九十年代 miRNA 被发现以来,在过去的二十多年里出现了众多 miRNA 在人类肿瘤的发生发展过程中扮演不同角色的研究^[6]。KSHV 属于疱疹病毒,与其它疱疹病毒一样,均为双链 DNA 病毒,包含至少90个开放阅读框架。KSHV 病毒基因组编码12种 miRNA 前体,这12种 miRNA 前体共生成25种 miRNA 成熟体^[7]。KSHV 病毒基因组编码的这些 miRNAs 在卡波西肉瘤相关肿瘤中的发生中扮演什么样的角色一直是近年来研究者关注的热点。本次研究选取这25个成熟 miRNA 中的 kshv-miR-K12-1-5p 作为研究对象,采用生物信息学的方法预测其靶基因,并对这些靶基因做进一步的基因本体论(Gene Ontology, GO)、信号通路富集分析(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)、蛋白互作分析(protein-protein interaction, PPI)等分析,为以后的 KSHV 研究者提供可以借鉴的研究方向和靶点。

1 材料和方法

1.1 kshv-miR-K12-1-5p 基本信息的查询

在数据库 miRbase (<http://www.mirbase.org/>) 查询 kshv-miR-K12-1-5p 的前体、成熟体等基本信息,在数据库 miRTarBase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/index.php>) 中查询 kshv-miR-K12-1-5p 已经证实的靶基因等信息。

1.2 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的预测

在 PubMed 上检索 kshv-miR-K12-1-5p 及其靶

基因的文献。因为其他预测工具都需要数据库已经收录这个 miRNA 的名字才能预测,所以预测 kshv-miR-K12-1-5p 需要利用序列预测,因此本研究选取 miRNA 靶基因在线预测工具 TargetScanHuman Custom 5.2 (http://www.targetscan.org/vert_50/seedmatch.html) 和 miRDB (<http://mirdb.org/custom.html>) 采用序列预测。并利用在线韦恩图软件(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 将这两个软件预测的结果取交集。

1.3 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的 GO 功能注释及 KEGG 富集分析

DAVID (<https://david-d.ncicrf.gov/>) 是一个整合的在线生物信息数据分析工具^[8],提供了一套全面的基因和蛋白质的功能注释信息。本次研究中我们用该工具来进行 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的 GO 功能注释及 KEGG 富集分析。 $P < 0.05$ 被认为是差异有统计意义。

1.4 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因网络构建与模块分析

基因互作检索工具 (STRING)^[9] (版本 11.0, <https://string-db.org/>), 是一个在线的获取蛋白互作信息的工具; Cytoscape 软件 (版本 3.6.1)^[10] 是一款网络可视化并进行编辑和分析的软件。我们将前面获取的基因列表输入 STRING, 然后将生成的互作网络信息下载下来输入 Cytoscape 软件进行网络可视化, 并利用 Cytoscape 的插件 MCODE^[11] 和 BiNGO^[12] 对这个互作网络进行进一步分析。MCODE 插件功能是发现蛋白互作网络中联系紧密的区域并进行提取和网络可视化。BiNGO 是专门用来分析基因富集的 GO 条目, 并进行网络可视化的生物信息学分析插件。本次研究中我们 MCODE 插件选取的参数为: MCODE scores > 7, node score cut-off = 0.2, degree cut-off = 2, Max depth = 100 和 k-score = 2; BiNGO 插件我们选取校正后 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 kshv-miR-K12-1-5p 基本信息

在数据库 miRbase 中查询得到其成熟体序列为: 3'-AUUACAGGAAACUGGGUGUAAGC-5'。在数

数据库 miRTarBase 中查询到的已经验证过的靶基因有 2 个,分别是: NF-Kappa-B 抑制因子 α (nuclear factor-kappa-B inhibitor-alpha, NFKBIA) 和细胞转录因子 MAF。通过 PubMed 查询到经过验证的靶基因有抑制细胞因子信号转导 6 (suppressor of cytokine signalling 6, SOCS6)。

2.2 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的预测结果

利用序列预测, TargetScan Human Custom 预测结果有 637 个结果, miRDB 预测结果有 1 102 个, 两者取交集得到 354 个结果, 其中包括 NFKBIA 和 SOCS6, 但 MAF 不在这 354 个结果里面(图 1)。

2.3 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的 GO 功能注释及 KEGG 富集分析结果

GO 分析结果显示 kshv-miR-K12-1-5p 的靶基因主要富集在神经元投射发育、调节转录、细胞连接、质膜部分、转录因子的活动、转录调节活性; KEGG 结果显示这些靶基因主要富集在 Wnt 信号通路、幽门螺杆菌感染的上皮细胞信号转导、神经营养因子

信号通路、慢性粒细胞白血病、霍乱弧菌感染(表 1)。

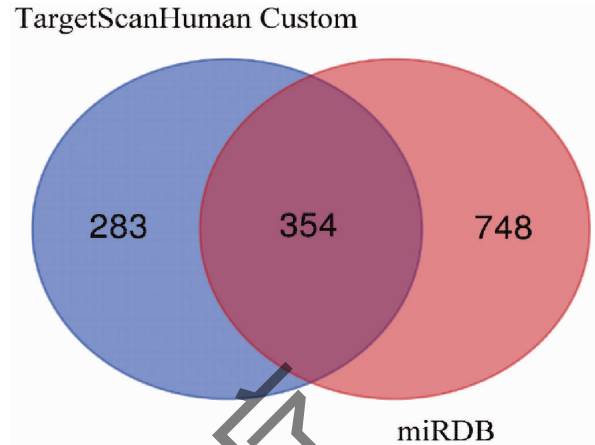


图 1 TargetScan Human Custom 和 miRDB 预测得到的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因
Figure 1. Target Genes of KshV-miR-K12-1-5p Predicted by TargetScan Human Custom and miRDB

表 1 kshv-miR-K12-1-5 靶基因的 GO 和 KEGG 通路富集分析

Table 1. GO and KEGG Analyses of Target Genes of KSHV-MiR-K12-1-5

ID	Description	Count	P
GO: 0031175	Neuron projection development	19	< 0.001
GO: 0045449	Regulation of transcription	87	< 0.001
GO: 0030054	Cell junction	28	< 0.001
GO: 0044459	Plasma membrane part	69	< 0.001
GO: 0003700	Transcription factor activity	42	< 0.001
GO: 0030528	Transcription regulator activity	57	< 0.001
hsa04310	Wnt signaling pathway	12	< 0.001
hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	6	0.017
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	8	0.020
hsa05220	Chronic myeloid leukemia	6	0.025
hsa05110	Vibrio cholerae infection	5	0.035

GO: Gene ontology; KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

2.4 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因的蛋白互作网络构建及模块分析结果

靶基因蛋白互作网络构建结果见图 2, 使用 Cytoscape 软件进行靶基因网络中最关键模块的获取结果(图 3), 这个关键模块共包含 8 个基因: PPIH、POLR2B、HNRNPU、MAGOHB、DNAJC8、HNRNPC、

RBM22、HNRNPA3(表 2)。BiNGO 插件分析结果显示, 这 8 个基因的生物学过程主要富集在 RNA 剪接、mRNA 代谢过程、氮化物代谢过程、细胞代谢过程、初级代谢过程、基因表达、基因表达调控、RNA 稳定等(图 4)。

表 2 关键基因的简要介绍

Table 2. Brief Introduction of Hubgenes

No.	Name	Full name	Brief introduction
1	<i>PPIH</i>	Peptidylprolyl isomerase H	Diseases associated with PPIH include tropical sprue and urofacial syndrome 1
2	<i>POLR2B</i>	RNA polymerase II subunit B	Diseases associated with POLR2B include Fusariosis and eumycotic mycetoma
3	<i>HNRNPU</i>	Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein U	Diseases associated with HNRNPU include epileptic encephalopathy, early infantile, 54 and visual epilepsy
4	<i>MAGOHB</i>	Mago homolog B, exon junction complex subunit	Among its related pathways are cleavage of growing transcript in the termination region and transport of mature transcript to cytoplasm
5	<i>DNAJC8</i>	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C8	A protein coding gene; among its related pathways are gene expression and mRNA splicing-major pathway
6	<i>HNRNPC</i>	Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein C	Diseases associated with HNRNPC include mixed connective tissue disease and oculopharyngeal muscular dystrophy
7	<i>RBM22</i>	RNA binding motif protein 22	Required for pre-mRNA splicing as component of the activated spliceosome, involved in the first step of pre-mRNA splicing
8	<i>HNRNPA3</i>	Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein A3	Diseases associated with HNRNPA3 include dermatopathia pigmentosa reticularis and multisystem proteinopathy

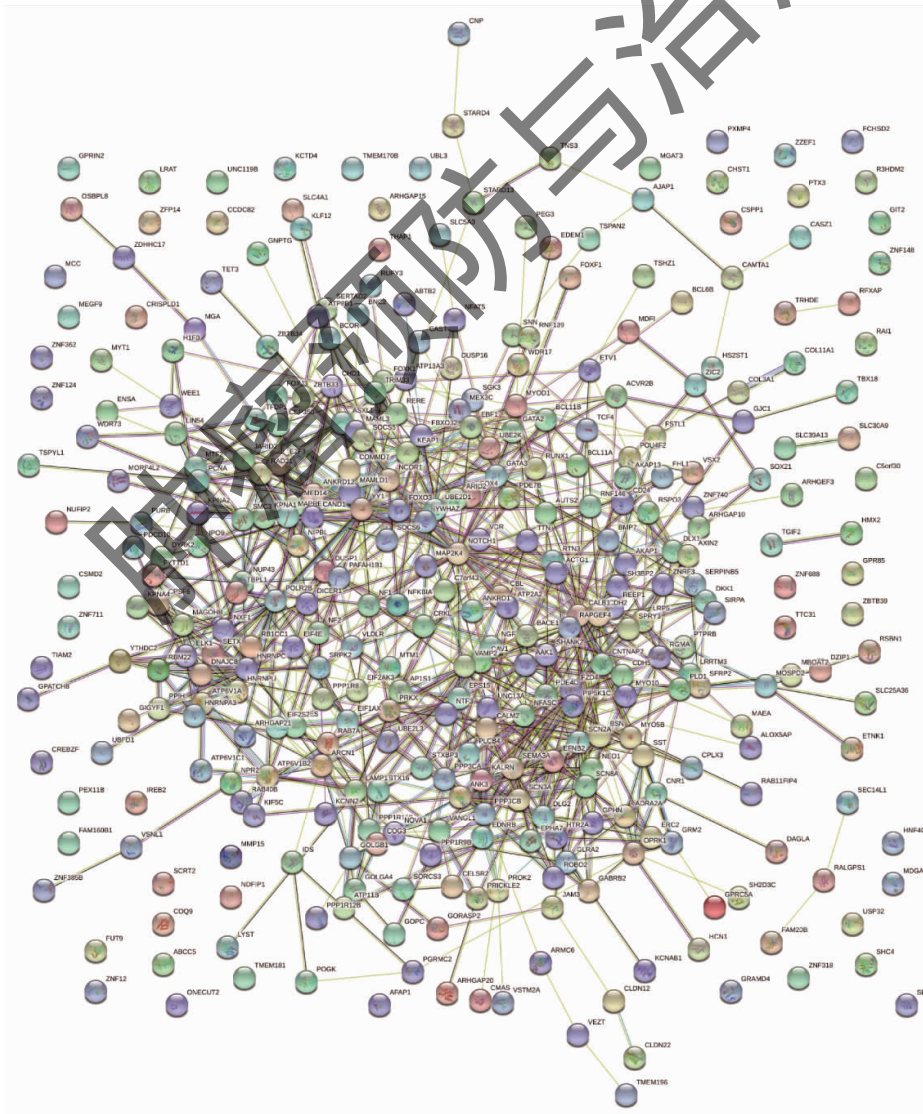


图 2 STRING 数据库获取的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因蛋白互作网络

Figure 2. kshv-mir-k12-1-5p Target Gene Protein Interaction Network Obtained from STRING Database

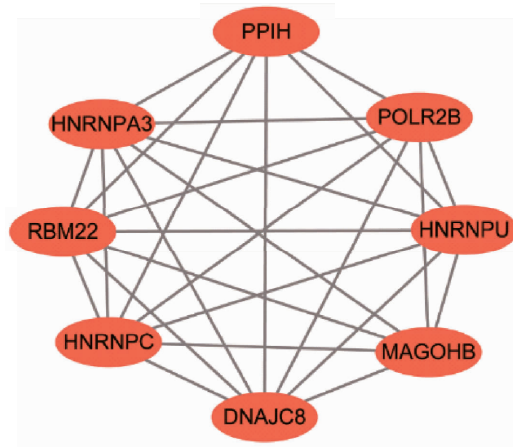


图 3 使用 Cytoscape 软件 MCODE 插件获取的靶基因网络中最关键模块
 Figure 3. The Most Critical Modules in the Target Gene Network Obtained by Using MCODE, a Cytoscape Plugin

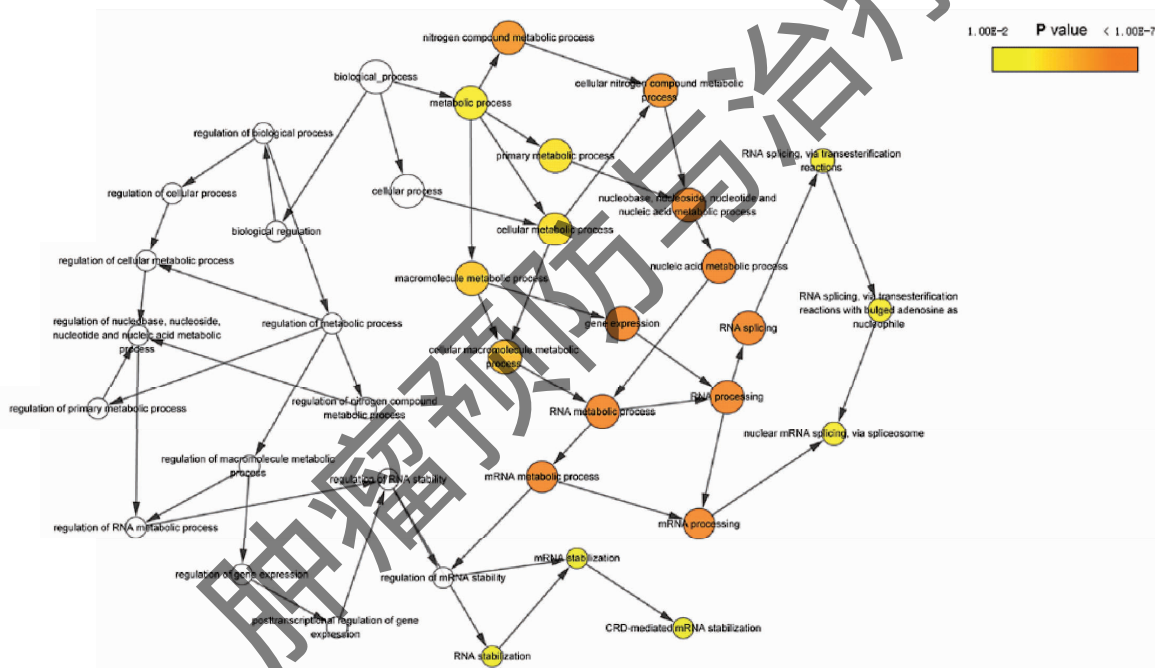


图 4 使用 Cytoscape 软件 BiNGO 插件获得的最关键基因的富集结果
 Figure 4. Enrichment Results of the Most Critical Genes Obtained by Using BiNGO, a Cytoscape Plugin

3 讨论

目前,研究者们对于 KSHV 编码的 miRNA 具体功能大多未知。在本研究中,我们首先在数据库 miRTarBase 中对 kshv-miR-K12-1-5p 功能及靶基因的研究进行了全面检索,发现 NFKBIA 和 MAF 是已经验证过的靶基因。在 2010 年 Lei 等^[13]的研究中, kshv-miR-K12-1-5p 可以通过靶向 IκBα mRNA 的 3' UTR 来实现对 IκBα 蛋白表达水平的调控,进而调控 NF-κ 信号通路。有研究证实,KSHV 可以通过激活 NF-κB 信号通路来促进宿主细胞的增殖和血管

生成^[14],很有可能 kshv-miR-K12-1-5p 在这个过程中发挥了作用。另有研究表明,NF-κB 信号通路的持续激活是 KSHV 在原发性渗出性淋巴瘤细胞中潜伏感染的关键^[15-16]。所以,kshv-miR-K12-1-5p 与靶基因 NFKBIA 的交互作用可能在上述过程中发挥了潜在的作用。对于 kshv-miR-K12-1-5p 和 MAF 的关系,在 Hansen 等^[17]的研究中,荧光素酶报告实验证实 kshv-miR-K12-1-5p 可以靶向 MAF,但在他们的实验中并未观察到 MAF 表达的降低。他们之间的调控关系,最终需要进一步的研究证实。另外,我们在 PubMed 检索中发现,Zhang 等^[18]的研究中 kshv-

miR-k12-1-5p 可以通过靶向抑制细胞因子信号转导 6 (SOCS6) 来实现对 SLK 细胞株的增殖和转移的影响。

在本次生物信息学分析中,我们得到含有 8 个关键基因的关键模块,我们对于这 8 个基因的查询均来自于 GeneCards 和 PubMed 数据库。总体来讲,目前对这 8 个基因在人类疾病中的研究都比较少,其中肽基脯氨酰异构酶 H (PPIH) 是这个模块中的种子基因,可以催化寡肽中脯氨酸亚胺键的顺反异构化,因此可以帮助蛋白质折叠^[19]。另有 Papsaikas 等^[20]研究证实肽基脯氨酰异构酶 H 可以调控可变剪切。RNA 聚合酶 II 亚基 B (POLR2B) 也是一个编码蛋白的基因,编码 RNA 聚合酶 II 的第二大亚基,该亚基是一种依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,催化 DNA 转录成 mRNA、snRNA 和 microRNA 的前体。不均一核糖核蛋白 U (HNRNPU) 也是一个编码蛋白的基因,该基因编码与核酸结合的蛋白质家族中的一个成员,编码的蛋白与 RNA 和 DNA 都有亲和力,该基因的突变被证实与癫痫性脑病有关^[20]。关于外显子连接复合亚基 (MAGOHB) 的信息较少, GeneCards 数据库显示该基因参与 mRNA 剪接和无意义介导衰变通路。DNAJ 热休克蛋白家族 (Hsp40) 成员 C8 (DNAJC8) 抑制脊髓小脑性共济失调蛋白 3 抗体 (ATXN3) 在神经元细胞中的聚合^[21]。异质核糖核蛋白 C (HNRNPC) 被发现与多种人类肿瘤相关,包括乳腺癌^[22-23]、卵巢癌^[24]等。RNA 结合基序蛋白 22 (RBM22) 编码 RNA 结合蛋白,所编码的蛋白可能在细胞分裂中发挥作用,并可能参与 pre-mRNA 的剪接。在 Mishra 等^[25]的研究中,异质核糖核蛋白 A3 (HNRNPA3) 与一个重要癌症相关基因载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化亚单位 3B (APOBEC3B) 存在特异性的相互作用;另有研究发现异质核糖核蛋白 A3 与阿尔茨海默病可能有密切关系^[26]。

本次研究也有以下几点不足:第一,总体来讲,本次研究纯属生物信息学层面的预测和分析,要想得出更为肯定的结论,还需未来进行细胞生物学和分子生物学层面的验证;第二,在本次研究中的方法学选择上,GO 和 KEGG 富集分析我们采用矫正 *P* 值得到的基因较少,于是我们为了放宽阈值采用了原始 *P* 值进行分析,可能产生假阳性过高的问题;第三,我们对 kshv-miR-K12-1-5p 的认识还远远不足,只是利用现有数据库分析得到的结果会相对片面,未来需要更多探索性的工作来补充。

综上所述,本次研究通过利用生物信息学的方

法,对 KSHV 编码的 kshv-miR-K12-1-5p 靶基因预测和靶基因的联系最紧密的模块进行提取和分析,得到了可能在 KSHV 相关性肿瘤的发生中起关键作用的 8 个基因,然而,未来需要进一步对这些基因进行细胞生物学和分子生物学的验证和研究。

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。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma [J]. *Science*, 1994, 266(5192):1865-1869.
- [2] Cesarman E, Chang Y, Moore PS, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(18):1186-1191.
- [3] Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease [J]. *Blood*, 1995, 86(4):1276-1280.
- [4] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens [J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2012, 100(Pt B):1-441.
- [5] Bouvard V, Baan R, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens--Part B: Biological agents [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(4):321-322.
- [6] Lan H, Lu H, Wang X, *et al.* MicroRNAs as potential biomarkers in cancer: Opportunities and challenges [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:125094.
- [7] Qin J, Li W, Gao SJ, *et al.* KSHV microRNAs: Tricks of the Devil [J]. *Trends Microbiol.*, 2017, 25(8):648-661.
- [8] Huang DW, Sherman BT, Tan Q, *et al.* The DAVID Gene Functional Classification Tool: A novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists [J]. *Genome Biol*, 2007, 8(9):R183.
- [9] Szklarczyk D, Morris J H, Cook H, *et al.* The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1):

- D362-d368.
- [10] Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11):2498-2504.
- [11] Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks [J]. *BMC Bioinformatics*, 2003, 4:2.
- [12] Maere S, Heymans K, Kuiper M. BiNGO: A Cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks [J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(16):3448-3449.
- [13] Lei X, Bai Z, Ye F, *et al.* Regulation of NF-kappaB inhibitor I kappa B alpha and viral replication by a KSHV microRNA [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2):193-199.
- [14] Brinkmann MM, Schulz TF. Regulation of intracellular signalling by the terminal membrane proteins of members of the Gammaherpesvirinae [J]. *J Gen Virol*, 2006, 87(5):1047-1074.
- [15] Keller SA, Schattner EJ, Cesarman E. Inhibition of NF-kappaB induces apoptosis of KSHV-infected primary effusion lymphoma cells [J]. *Blood*, 2000, 96(7):2537-2542.
- [16] Guasparri I, Keller SA, Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(7):993-1003.
- [17] Hansen A, Henderson S, Lagos D, *et al.* KSHV-encoded miRNAs target MAF to induce endothelial cell reprogramming [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(2):195-205.
- [18] Zhang J, Pu XM, Xiong Y. kshv-mir-k12-1-5p promotes cell growth and metastasis by targeting SOCS6 in Kaposi's sarcoma cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4985-4995.
- [19] Davis T L, Walker J R, Campagna-Slater V, *et al.* Structural and biochemical characterization of the human cyclophilin family of peptidyl-prolyl isomerases [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(7):e1000439.
- [20] Papasaikas P, Tejedor J R, Vigevani L, *et al.* Functional splicing network reveals extensive regulatory potential of the core spliceosomal machinery [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(1):7-22.
- [21] Ito N, Kamiguchi K, Nakanishi K, *et al.* A novel nuclear DnaJ protein, DNAJC8, can suppress the formation of spinocerebellar ataxia 3 polyglutamine aggregation in a J-domain independent manner [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(4):626-633.
- [22] Wen J, Toomer K H, Chen Z, *et al.* Genome-wide analysis of alternative transcripts in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(2):295-307.
- [23] Wu Y, Zhao W, Liu Y, *et al.* Function of HNRNPC in breast cancer cells by controlling the dsRNA-induced interferon response [J]. *EMBO J*, 2018, 37(23):e99017.
- [24] Kleemann M, Schneider H, Unger K, *et al.* MiR-744-5p inducing cell death by directly targeting HNRNPC and NFIX in ovarian cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9020.
- [25] Mishra N, Reddy KS, Timilsina U, *et al.* Human APOBEC3B interacts with the heterogenous nuclear ribonucleoprotein A3 in cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6695-6703.
- [26] Cruz-Rivera YE, Perez-Morales J, Santiago YM, *et al.* A selection of important genes and their correlated behavior in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(1):193-205.