



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ  
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ  
ΣΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ  
ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ.**

**Ανθούλα Στούπα**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
Υπεύθυνος  
Παναγιώτα Κοντού  
Διδάσκουσα ΠΔ 407/80**

**Λαμία, Σεπτέμβριος 2019**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ  
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ  
ΣΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ  
ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ.**

*Ανθούλα Στούπα*

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Επιβλέπουσα  
Παναγιώτα Κοντού  
Διδάσκουσα ΠΔ 407/80**

**Λαμία, Σεπτέμβριος 2019**

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις <sup>(1)</sup>, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία: 25/9/2019

Ο – Η Δηλ.

Στούπα Ανθούλα

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ  
ΣΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ  
ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ.**

*Ανθούλα Στούπα*

**Τριμελής Επιτροπή:**

Παναγιώτα Κοντού, Διδάσκουσα ΠΔ 407/80 (επιβλέπουσα)

Παντελής Μπάγκος, Καθηγητής

Γεωργία Μπράλιου, Επίκουρος Καθηγητής

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω αρχικά τον Καθηγητή κύριο Παντελή Μπάγκο για την δυνατότητα που μου έδωσε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα Δρ. Παναγιώτα Κοντού για την καθοδήγηση της και τις σημαντικές συμβουλές που μου έδωσε για την ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Γεωργία Μπράλιου ως μέλος της τριμελούς επιτροπής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για όλα αυτά που μου προσφέρει και για την συνεχή στήριξη τους.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη .....	7
<b>Abstract</b> .....	9
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Εισαγωγή</b> .....	11
1.1 Θωρακικός καρκίνος.....	12
1.1.1 Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα (LUAD cancer) .....	12
1.1.1.1 Παράγοντες κινδύνου .....	13
1.1.1.2 Συμπτώματα και θεραπεία .....	13
1.1.2 Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα (LUSC cancer).....	15
1.1.2.1 Παράγοντες κινδύνου .....	16
1.1.2.2 Συμπτώματα και θεραπεία .....	16
1.2 Τεχνολογίες αλληλούχισης νέας γενιάς (Next Generation Sequencing) .....	17
1.3 RNA-seq .....	18
1.4 Βάση δεδομένων .....	19
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Υλικά και Μέθοδοι</b> .....	20
2.1 Καταγραφή δεδομένων .....	21
2.2 Στατιστική ανάλυση.....	22
2.2.1 Έλεγχος <i>t-test</i> .....	24
2.2.2 Μέθοδος <i>Bootstrap</i> .....	24
2.2.1.1 Μέθοδοι διόρθωσης <i>p-value</i> .....	25
2.3 Ανάλυση Εμπλουτισμού .....	26
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Αποτελέσματα</b> .....	28
3.1 Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα .....	29
3.2 Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα.....	37
3.3 Σύγκριση των δύο τύπων καρκίνου .....	44
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Συζήτηση</b> .....	49
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	51
<b>Παράρτημα</b> .....	54

## Περίληψη



Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η εύρεση γονιδίων τα οποία υπέρ ή υπό εκφράζονται διαφορετικά στους θωρακικούς καρκίνους. Οι τύποι θωρακικού καρκίνου που μελετήθηκαν γι' αυτόν το σκοπό ήταν το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα (Lung Adenocarcinoma cancer-LUAD) και το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα (Lung Squamous cell carcinoma-LUSC). Τόσο το αδενοκαρκίνωμα όσο και το πλακώδες καρκίνωμα συγκαταλέγονται στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα (Non-small- cell lung cancer-NSCLC) που είναι ένας τύπος επιθηλιακού καρκίνου του πνεύμονα. Ο κυριότερος παράγοντας εμφάνισης αυτών των δυο τύπων καρκίνου είναι το μακροχρόνιο κάπνισμα, ειδικά στο πλακώδες καρκίνωμα. Σε μικρότερο ποσοστό το αδενοκαρκίνωμα μπορεί να εμφανιστεί και σε μη καπνιστές. Τα δεδομένα RNA-seq γι' αυτούς τους δυο τύπους καρκίνου ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων The Cancer Genome Atlas (TCGA). Για το αδενοκαρκίνωμα από την βάση δεδομένων ανακτήθηκαν 58 δείγματα υγιών και 490 δείγματα ασθενών σε ένα σύνολο 20.174 γονιδίων. Για το πλακώδες καρκίνωμα από τη βάση δεδομένων ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων 51 δείγματα υγιών και 490 δείγματα ασθενών σε ένα σύνολο 20.216 γονιδίων. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος STATA ώστε να εντοπιστούν τα στατιστικά σημαντικά γονίδια στους δύο τύπους καρκίνου. Για το αδενοκαρκίνωμα βρέθηκαν 1.621 στατιστικά σημαντικά γονίδια και για το πλακώδες καρκίνωμα βρέθηκαν 2.000 στατιστικά σημαντικά γονίδια. Για τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια πραγματοποιήθηκε ανάλυση εμπλουτισμού με τα εργαλεία STRING και PANTHER προκειμένου να βρεθούν οι πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις, τα μοριακά μονοπάτια και βιολογικές διαδικασίες που εμπλέκονται τα γονίδια αυτά. Τέλος, η παρούσα πτυχιακή εργασία ανίχνευσε 519 γονίδια κοινά μεταξύ των δυο τύπων θωρακικού καρκίνου.

**Λέξεις-κλειδιά:** Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, Ανάλυση γονιδιακής έκφρασης, RNA-seq, Διαφορικά εκφρασμένα γονίδια

## **Abstract**

The purpose of this thesis was to find genes that are differentially expressed in lung cancers. The types of lung cancer that were studied were lung adenocarcinoma (Lung Adenocarcinoma cancer-LUAD) and squamous cell carcinoma (Lung Squamous cell carcinoma). Both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are included in Non-small-cell lung cancer (NSCLC), which is a type of lung epithelial cancer. The main cause of these two types of cancer is long-term smoking, especially in squamous cell carcinoma. To a lesser extent adenocarcinoma can also occur in non-smokers. RNA-seq data for these two types of cancer were retrieved from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. For the adenocarcinoma, 58 healthy and 490 patient samples in a total of 20,174 genes were retrieved from the database. For squamous cell carcinoma, 51 healthy and 490 patient samples in a total of 20,216 genes were retrieved from the database. Statistical analysis was performed using the statistical software STATA in order to identify statistically significant genes in the two types of cancer. For adenocarcinoma 1.621 statistically significant genes were found and for squamous cell carcinoma 2.000 statistically significant genes were found. For the differentially expressed genes, enrichment analysis was performed with the STRING and PANTHER tools in order to find protein-protein interactions, molecular pathways and biological processes involved in these genes. Finally, the present study identified 519 common genes between the two types of lung cancer.

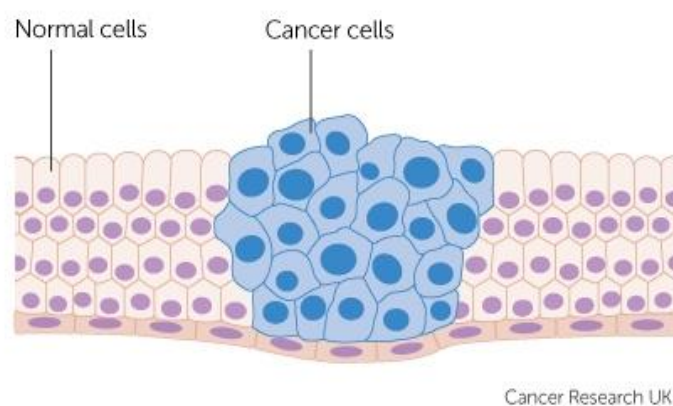
**Key words:** Lung Adenocarcinoma, Squamous cell lung cancer, Gene expression analysis, RNA-seq, Differentially expressed genes

**Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>:**

**Εισαγωγή**

## 1.1 Θωρακικός καρκίνος

Ο καρκίνος συμβαίνει όταν μερικά από τα κύτταρα του σώματος αρχίζουν να διαιρούνται χωρίς να σταματούν και εξαπλώνονται στους γύρω ιστούς. Πιο συγκεκριμένα, φυσιολογικά τα κύτταρα του σώματος μεγαλώνουν, διαχωρίζονται και κάποια στιγμή πεθαίνουν ενώ νέα κύτταρα παίρνουν την θέση τους. Αντίθετα, τα καρκινικά κύτταρα που γίνονται όλο και πιο ανώμαλα δεν πεθαίνουν και σχηματίζονται νέα τα οποία ουσιαστικά δεν χρειάζονται. Τα επιπλέον αυτά κύτταρα μπορούν να χωριστούν πάλι χωρίς να σταματούν σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο τους λεγόμενους όγκους (What Is Cancer? - National Cancer Institute).



**Εικόνα 1.1** Παρουσίαση των φυσιολογικών κυττάρων και των καρκινικών.

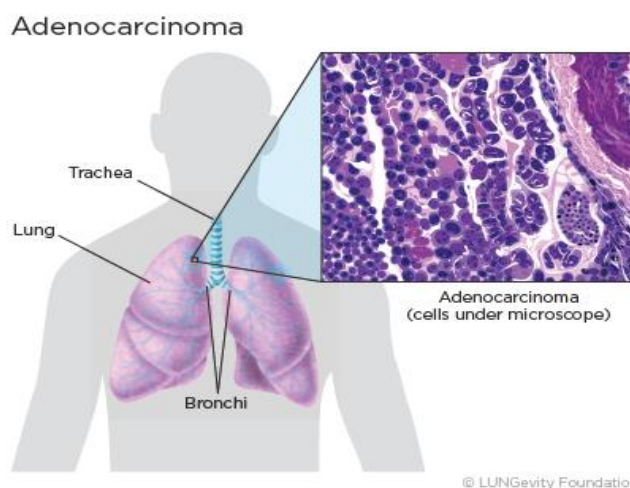
(<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer>).

Ο θωρακικός καρκίνος περιλαμβάνει τον καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του οισοφάγου, τον καρκίνο του μεσοθωρακίου και άλλες θωρακικές κακοήθειες. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία μελετήθηκαν δυο τύποι καρκίνου του πνεύμονα το Αδενοκαρκίνωμα (Lung Adenocarcinoma, LUAD cancer) και το Πλακώδες καρκίνωμα (Lung Squamous-cell carcinoma, LUSC cancer).

### 1.1.1 Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα (LUAD cancer)

Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί τον πιο κοινό τύπο καρκίνου του πνεύμονα καθώς το 40% περίπου των καρκίνων του πνεύμονα είναι αδενοκαρκινώματα (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016). Κατατάσσεται ως ένας Non-small cell lung cancer (μη-μικροκυτταρικός καρκίνος), δηλαδή είναι ένας τύπος επιθηλιακού καρκίνου του πνεύμονα. Το μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα αφορά περίπου το 80% με 85% των καρκίνων του πνεύμονα ("What Is Non-

Small Cell Lung Cancer? "). Επιπλέον το αδενοκαρκίνωμα εντοπίζεται συνήθως στα εξωτερικά μέρη του πνεύμονα.



**Εικόνα 1.2** Η εμφάνιση του αδενοκαρκινώματος κάτω από το μικροσκόπιο, ενώ γίνεται εμφανής και η θέση του περιφερικά του πνεύμονα. (<https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/lung-adenocarcinoma>).

#### **1.1.1.1 Παράγοντες κινδύνου**

Ο κίνδυνος εμφάνισης αδενοκαρκινώματος αυξάνεται σημαντικά μετά από μακρά περίοδο καπνίσματος. Σύμφωνα με μελέτες καπνιστές με διάρκεια καπνίσματος 30-40 έχουν διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικού αδενοκαρκινώματος σε σχέση με τους μη καπνιστές (Kenfield, S. A., Wei, E. K., Stampfer, M. J., Rosner, B. A., & Colditz, G. A. 2008). Το αδενοκαρκίνωμα όμως αποτελεί τον πιο κοινό τύπο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε μη καπνιστές (Mitchell, Richard Sheppard, et al.). Το κάπνισμα θεωρείται ένας από τους ισχυρούς μεταλλαξογόνους παράγοντες με αποτέλεσμα ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου του πνεύμονα να εμφανίζει τις περισσότερες μεταλλάξεις. Γενικά, αναπτύσσεται πιο αργά αλλά η μετάσταση ξεκινά από τα πρώιμα στάδια (Mitchell, Richard Sheppard, et al.).

#### **1.1.1.2 Συμπτώματα και θεραπεία**

Πολλά από τα συμπτώματα μπορεί εμφανιστούν σε αρχικό στάδιο όμως στην πλειοψηφία των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα βρίσκονται σε προχωρημένο

στάδιο όπου και έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος και τα συμπτώματα είναι πλέον εμφανή (Grippi, Michael A., et al.). Τα πιο κοινά συμπτώματα του αδενοκαρκινώματος είναι:

- Επίμονος βήχας ή βήχας που χειροτερεύει
- Αιμόπτυση
- Απώλεια βάρους και όρεξης
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Πόνος στο στήθος, στα οστά ή και τον ώμο
- Αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- Βραχνάδα
- Εμφάνιση συριγμού και
- Δυσφαγία (δυσκολία κατάποσης) ("Non-Small Cell Lung Cancer Signs and Symptoms". Cancer.org.)

Η θεραπεία κατά του αδενοκαρκινώματος ποικίλλει ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή, το στάδιο του καρκίνου και την ικανότητα εντοπισμού του όγκου (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016). Σχετικά με τις προσεγγίσεις θεραπείας αυτές μπορεί να είναι:

➤ **Χειρουργική επέμβαση**

Συνήθως πραγματοποιείται στα στάδια I,II και IIIA του αδενοκαρκινώματος εφόσον ο όγκος είναι ανιχνεύσιμος και ο ασθενής σε θέση να αντέξει την χειρουργική επέμβαση. Μπορεί να αφαιρεθεί ένα τμήμα του πνεύμονα που περιέχει τον όγκο (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016).

➤ **Χημειοθεραπεία**

Σε ποσοστό περίπου 40% των διαγνωσθέντων με καρκίνο του πνεύμονα είναι στο στάδιο IV, έτσι ο σκοπός της χημειοθεραπείας στην περίπτωση αυτή είναι η βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης και η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ασθένειας (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016).

➤ **Ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια μέθοδο θεραπείας η οποία χρησιμοποιεί δέσμες υψηλής ενέργειας ώστε να βλάψει το DNA μέσα στα καρκινικά κύτταρα και να τα καταστρέψει. Επίσης, η θεραπεία αυτή βοηθάει τόσο στον έλεγχο όσο και στην εξάλειψη των όγκων που βρίσκονται σε καθορισμένη θέση στο σώμα. Τέλος, θεωρείται μέρος της παρηγορητικής φροντίδας με στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016).

➤ **Ανοσοθεραπεία**

Η θεραπεία αυτή προκειμένου να καταπολεμήσει τον καρκίνο κάνει χρήση του φυσικού αμυντικού συστήματος του οργανισμού. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά με τα φυσιολογικά κύτταρα μη μπορώντας με αυτόν τον τρόπο το ανοσοποιητικό σύστημα να ξεχωρίσει τα φυσιολογικά κύτταρα από τα καρκινικά. Έτσι θεωρείται ότι η ανοσοθεραπεία ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να μπορεί να στοχεύει στα καρκινικά κύτταρα να τα σταματά ή να επιβραδύνει την εξάπλωσή τους σε άλλα μέρη του σώματος (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016).

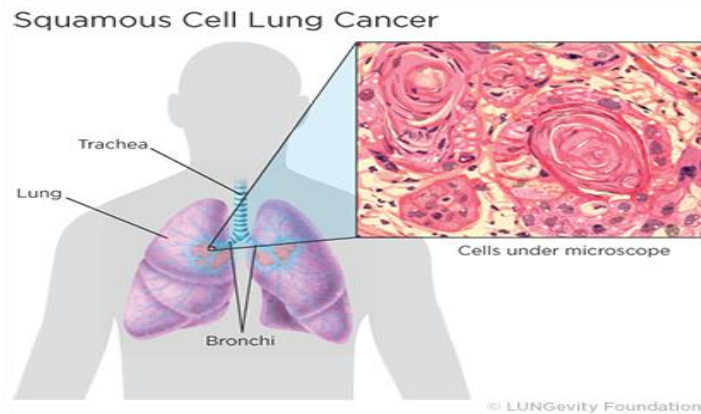
➤ **Στοχευμένη θεραπεία**

Η στοχευμένη θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση φαρμάκων ή άλλων ουσιών ώστε να εντοπίσουν και να επιτεθούν σε καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι στοχευμένης θεραπείας όπως αυτός όπου το ανοσοποιητικό σύστημα σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα ή τα σκοτώνει μεταδίδοντας τους τοξικές ουσίες. Ένας άλλος τύπος έχει ως στόχο να εμποδίσει πρωτεΐνες, μόρια ή και ένζυμα τα οποία εμπλέκονται ώστε να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν τα καρκινικά κύτταρα ("Definition of targeted therapy - NCI Dictionary of Cancer Terms").

### **1.1.2 Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα (LUSC cancer)**

Το πλακώδες καρκίνωμα συγκαταλέγεται σε έναν από τους κύριους ιστολογικούς τύπους του NSCLC (non-small cell lung cancer) και είναι ο δεύτερος επικρατέστερος καρκίνος του πνεύμονα μετά από το πνευμονικό αδενοκαρκίνωμα (SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2012). Εντοπίζεται κυρίως κεντρικά του πνεύμονα και πιο συγκεκριμένα στους βρόγχους ("Non-Small Cell Lung Cancer Treatment" . National Cancer Institute)





**Εικόνα 1.3** Η εμφάνιση του πλακώδους καρκινώματος κάτω από το μικροσκόπιο, ενώ εμφανής είναι και η θέση του κοντά στους βρόγχους. (<https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/squamous-cell-lung-cancer>).

#### ***1.1.2.1 Παράγοντες κινδύνου***

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πλακώδους καρκινώματος αποτελεί το κάπνισμα. Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα σχετίζεται περισσότερο από οποιονδήποτε άλλον τύπο καρκίνου του πνεύμονα με το ιστορικό καπνίσματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά με βάση τη διάρκεια καπνίσματος (Kenfield, S. A., Wei, E. K., Stampfer, M. J., Rosner, B. A., & Colditz, G. A. 2008). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι το 91% αυτού του τύπου καρκίνου οφείλεται στο κάπνισμα τσιγάρων. Τέλος, η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ'ότι στις γυναίκες με το ποσοστό όμως των γυναικών να παρουσιάζει αύξηση τα τελευταία χρόνια (Derman, B. A., Mileham, K. F., Bonomi, P. D., Batus, M., & Fidler, M. J. 2015).

#### ***1.1.2.2 Συμπτώματα και θεραπεία***

Τα συμπτώματα που εμφανίζει το πλακώδες καρκίνωμα είναι κοινά με αυτά του αδενοκαρκινώματος όπως

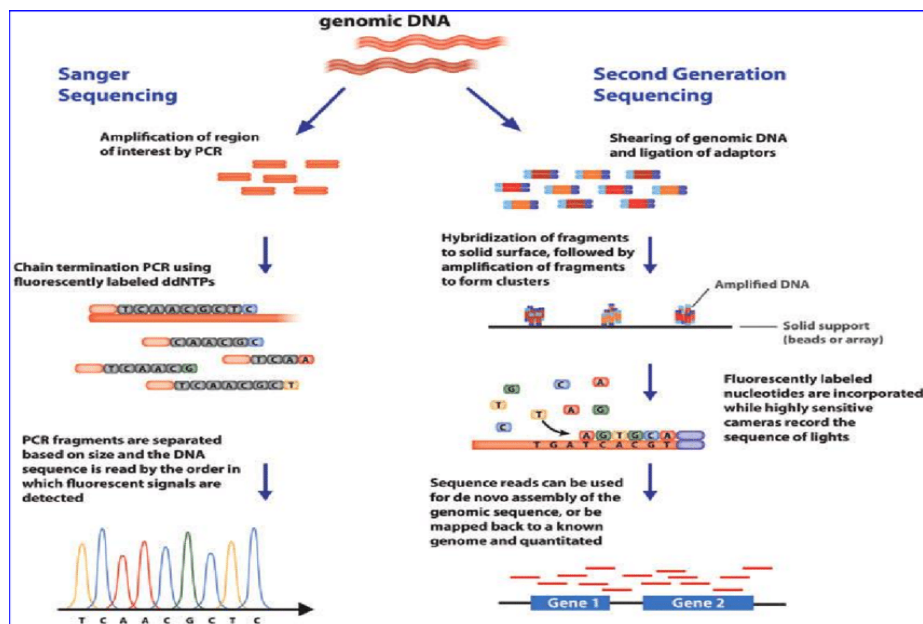
- Βήχας που χειροτερεύει
- Δυσφαγία
- Απώλεια βάρους
- Δύσπνοια
- Πόνος στο στήθος

- Αλλαγή στην φωνή η οποία προέρχεται από συμπίεση λαρυγγικών νεύρων και
- Οίδημα προσώπου που προέρχεται από συμπίεση στην ανώτερη κοίλη φλέβα ("Non-Small Cell Lung Cancer Signs and Symptoms". Cancer.org.).

Η θεραπεία και σε αυτήν την περίπτωση εξαρτάται από το στάδιο που βρίσκεται ο όγκος, την ικανότητα εντοπισμού του αλλά και την κατάσταση του ασθενούς. Επιπλέον, κατά τα πρώιμα στάδια εμφάνισης του (I,II,IIIΑ) η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων ιστολογικών τύπων του NSCLC, δηλαδή χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία μετά την χειρουργική επέμβαση. Για περιπτώσεις σε προχωρημένο στάδιο ή μεταστάσεις η χημειοθεραπεία είναι περισσότερο παρηγορητική (Zappa, C., & Mousa, S. A. 2016). Η επιλογή της στοχευμένης θεραπείας στο πλακώδες καρκίνωμα δεν είναι τόσο ταχεία όσο στην περίπτωση του αδενοκαρκινώματος ενώ πιο ελπιδοφόρα είναι η ανοσοθεραπεία (Derman, B. A., Mileham, K. F., Bonomi, P. D., Batus, M., & Fidler, M. J. 2015).

## **1.2 Τεχνολογίες αλληλούχισης νέας γενιάς (Next Generation Sequencing)**

Η αλληλούχιση νέας γενιάς με την ταχύτητα της και την υψηλή παραγωγικότητα έχει καταστήσει δυνατή την αλληλούχιση ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Σε αντίθεση με την προηγούμενη τεχνολογία προσδιορισμού αλληλούχισης την Sanger, η οποία για την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος χρειαζόταν πάνω από μια δεκαετία για το τελικό αποτέλεσμα. Ένα από τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα των τεχνολογιών NGS είναι η παράλληλη αντιστοίχιση μικρών θραυσμάτων DNA, ενώ παρέχει επίσης τη δυνατότητα βαθύτερης ανάλυσης στοχευμένων περιοχών DNA. Η χρήση των τεχνολογιών αυτών είναι εμφανής καθώς πλέον είναι εφικτός ο προσδιορισμός πολλών σπάνιων μεταλλάξεων σε ένα μόνο πείραμα. Επιπλέον, μεταλλάξεις που αφορούν τον καρκίνο με την έλευση της μεθόδου αλληλούχισης νέας γενιάς, τα γονιδιώματα του καρκίνου μπορούν να μελετηθούν στο σύνολο τους και σε κάθε ασθενή να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία για την επιτυχή αντιμετώπιση της ασθένειας. Τέλος, εξίσου σημαντική αποτελεί η χρήση αυτών και στη μικροβιολογία για διάφορες έρευνες σε βακτήρια και ιστούς (Behjati, S., & Tarpey, P. S. 2013).



**Εικόνα 1.4** Η τεχνολογία αλληλούχισης Sanger έχει την δυνατότητα να προσδιορίσει ένα θραύσμα DNA σε κάθε αντίδραση με συγκεκριμένο μήκος βάσεων. Αντίθετα στις NGS μπορεί να γίνει αλληλούχιση εκατομμυρίων θραυσμάτων DNA παράλληλα σε κάθε αντίδραση, δίνοντας μεγάλες ποσότητες δεδομένων (Bunnik, E. M., & Le Roch, K. G. 2013). ([https://www.researchgate.net/figure/Comparison-between-Sanger-sequencing-and-next-generation-sequencing-NGS-technologies\\_fig2\\_260197220](https://www.researchgate.net/figure/Comparison-between-Sanger-sequencing-and-next-generation-sequencing-NGS-technologies_fig2_260197220)).

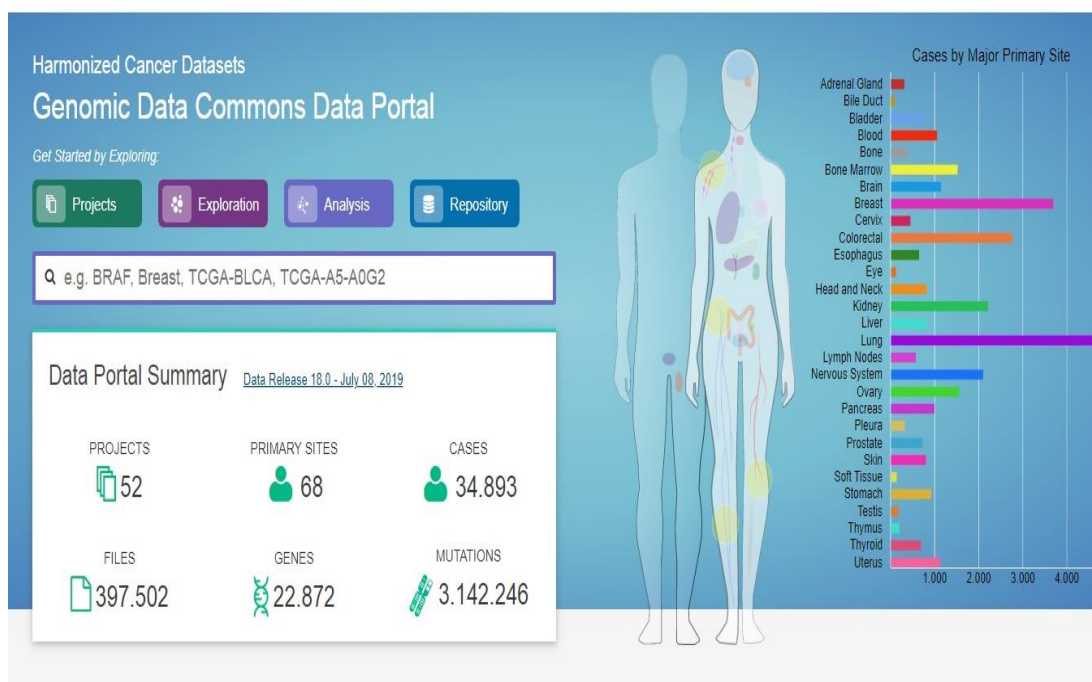
### 1.3 RNA-seq

Η αλληλούχιση RNA βασίζεται στις τεχνολογίες αλληλούχισης νέας γενιάς και έχει ως στόχο την εύρεση περισσότερων ειδών RNA μέσα σε ένα κύτταρο μια δεδομένη χρονική στιγμή. Αρχικά γίνεται απομόνωση RNA από ένα βιολογικό δείγμα. Το δείγμα του RNA πρέπει να είναι επαρκούς ποιότητας για να δημιουργηθεί η βιβλιοθήκη για την αλληλούχιση διότι χαμηλής ποιότητας RNA μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα βιολογικά συμπεράσματα. Η κατασκευή βιβλιοθήκης είναι σημαντικό να γίνεται προσεκτικά και ανάλογα με τις ανάγκες του ερευνητή. Η ολική συγκέντρωση RNA περιλαμβάνει ριβοσωμικό RNA (rRNA), πρόδρομο αγγελιοφόρο RNA (pre-mRNA), mRNA και κατηγορίες μη κωδικοποιημένου RNA (ncRNA). Έτσι, με βάση την περιοχή ενδιαφέροντος που πραγματοποιείται ο εμπλουτισμός, γίνεται και η εξάντληση των ειδικών ειδών RNA. Εξίσου σημαντική είναι και η επιλογή ειδικών ειδών μικρού RNA καθώς αποτελούν βασικούς ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης. Μερικά από τα είδη αυτά είναι miRNA, siRNA και το piRNA. Μετά την τελική επιλογή και των ειδών μικρού RNA γίνεται η σύνθεση σε cDNA απαραίτητη για την αλληλούχιση RNA και αυτό γιατί οι

περισσότερες τεχνολογίες αλληλούχισης χρειάζονται βιβλιοθήκες DNA. Τέλος, για την έναρξη ενός πειράματος RNA-seq εκτιμάται το βιολογικό υλικό που θα επιλεγεί ανάλογα με τους πειραματικούς στόχους (Kukurba, K. R., & Montgomery, S. B. 2015).

#### 1.4 Βάση δεδομένων

Η βάση δεδομένων The Cancer Genome Atlas (TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) από την οποία ανακτήθηκαν τα δεδομένα RNA-seq για τον σκοπό της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας ξεκίνησε το 2005. Πιο αναλυτικά, υπό την εποπτεία του National Cancer Institute (NCI) και του National Human Genome Research Institute (NHGRI) από το 2006, το TCGA έχει επικεντρωθεί σε δεδομένα τα οποία έχουν ως στόχο την καλύτερη κατανόηση για την διάγνωση, την θεραπεία και την πρόληψη του καρκίνου.

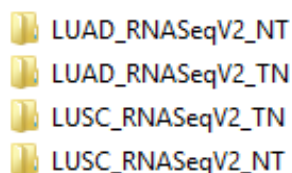


**Εικόνα 1.5** Η αρχική της σελίδας National Cancer Institute (NCI) όπου μπορεί να γίνει αναζήτηση για τους διάφορους τύπους καρκίνου (<https://portal.gdc.cancer.gov/>).

**Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> :**  
**Υλικά και Μέθοδοι**

## 2.1 Καταγραφή δεδομένων

Για την υλοποίηση της παρούσας μελέτης ,αρχικά έγινε αναζήτηση στη βάση TCGA για δεδομένα RNA-seq στους θωρακικούς καρκίνους. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ανάκτηση των δεδομένων. Τα δεδομένα αυτά περιείχαν πληροφορίες τόσο για υγιείς όσο και για ασθενείς ανθρώπους καθώς και για τα νοσοκομεία στα οποία εξετάστηκαν. Κάθε τύπος θωρακικού καρκίνου αποτελείται από ξεχωριστά αρχεία.



**Εικόνα 2.1** Τα αρχεία που ανακτήθηκαν για τον κάθε τύπο θωρακικού καρκίνου για υγιείς (NT) και ασθενείς(TN).

Επιπλέον, για την διεξαγωγή της μελέτης απαραίτητο βήμα ήταν η δημιουργία ενός ενιαίου αρχείου για τον κάθε τύπο καρκίνου. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε μέσα από την χρήση λογιστικών φύλλων Excel.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	ΓΟΝΙΔΙΑ	1ος Υγιής	2ος Υγιής	3ος Υγιής	4ος Υγιής	5ος Υγιής	6ος Υγιής	7ος Υγιής	8ος Υγιής	9ος Υγιής	10ος Υγιής	11ος Υγιής	12ος Υγιής	13ος Υγιής
2	AIBG	40.3039	173.8442	102.7918	49.1474	76.8087	43.7910	131.1229	139.6777	287.3225	103.8339	34.7839	140.5450	178.7755
3	AICF	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.2990	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
4	AZBP1	37.8058	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.5980	0.0000	0.0000	0.9281	0.6019	0.0000	2.5000	0.2006
5	AZLD1	61.6012	132.5974	76.3428	89.3060	58.0447	58.7099	82.8072	70.3922	94.1624	69.0069	59.0291	72.1100	73.2407
6	AZML1	1.1119	0.0000	0.3316	1.5107	2.0950	0.8969	3.2547	0.3883	0.0000	1.5047	0.5490	0.0000	18.4526
7	AZM	78446.6605	111722.0543	132908.2692	128544.8060	190151.5014	103940.0314	72757.8926	44061.5068	68827.7865	118613.2290	90213.4661	91259.8850	121664.9130
8	AAGALT	228.6879	428.0100	1296.7507	402.6060	523.7430	401.8238	537.0220	319.6117	638.9791	601.8658	177.0626	359.5000	571.8297
9	AAGNT	6.3010	1.4291	1.3263	0.7554	3.4916	2.0928	5.6957	7.3786	12.5290	2.7084	5.2158	9.0000	4.4126
10	AA41	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
11	AA5S	601.1861	583.0654	615.3846	484.5624	449.7207	421.5962	568.3483	442.7184	542.4594	604.8751	464.2059	593.0000	687.3590
12	AACSL	3.7064	0.3573	0.0000	0.3777	2.0950	1.1959	5.6957	2.3301	13.4571	3.0093	0.8235	1.0000	0.0000
13	AACS	738.3247	546.7674	652.1863	606.5927	613.1285	376.1118	500.4068	509.5146	538.2831	708.0951	563.0315	558.5000	468.7359
14	AADACL2	50.4077	1.0718	0.0000	1.8884	0.0000	0.2990	0.0000	0.0000	3.2483	0.9028	0.0000	0.5000	0.6017
15	AADACL3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.2990	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
16	AADACL4	0.7413	0.7145	0.3316	0.0000	0.0000	0.0000	0.4068	0.7767	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000
17	AADAC	773.9066	195.7842	101.7905	114.8145	58.6592	238.8818	89.9105	205.0485	526.2181	188.9859	187.2197	37.5000	17.6503
18	AADAT	137.8799	167.5598	82.5597	107.2609	60.7542	90.8887	137.5102	139.4175	140.6032	113.7526	78.5115	138.0000	95.2715
19	AAGAB	833.5804	1252.2329	857.0955	827.1174	668.2961	654.7575	711.5541	1030.6796	1036.1949	748.1192	712.0935	846.0000	651.8578
20	AAK1	1413.2691	824.5802	1224.8011	881.5032	1198.3240	1174.6767	1240.8462	707.1845	509.0487	899.1875	1338.2636	1005.5000	1200.4212
21	AAAMP	1512.2313	1837.0847	1820.2918	1490.3220	1527.2346	1390.5374	1635.0692	1735.9223	2035.2668	2373.7587	1769.8022	1898.5000	2089.5592
22	AAAT	0.0000	1.4291	0.0000	0.0000	0.0000	0.2990	1.2205	1.1650	0.4640	0.6019	0.2745	1.0000	1.2034
23	AAHS2	345.0667	264.7338	468.8130	204.2980	398.7430	276.8189	324.6542	273.0097	280.6775	394.8119	347.7976	429.9900	513.2548
24	AAHSD1	327.6501	372.6331	423.4085	273.4397	345.6704	269.6764	324.6542	361.5534	381.9026	392.7174	306.0849	357.0000	367.2467
25	AAHS	2510.7487	1653.4477	2807.0292	2249.8348	2968.5754	2128.1112	2307.1603	1484.2718	2020.4176	2908.5164	2727.8617	2724.0000	2436.3436
26	AASDHPTT	878.4285	709.8964	575.2653	847.3987	675.9777	799.4618	682.6688	598.0583	762.4190	598.8264	633.3075	601.5000	545.5388
27	AASDH	320.2372	285.4591	219.4960	278.3495	280.0279	296.8832	283.1570	208.1553	371.6937	267.2284	236.9070	240.5000	235.4711
28	AA5S	676.7976	2692.3901	1025.1989	594.0893	695.5307	1048.2099	759.5606	1215.9223	302.0882	340.0542	588.0125	635.0000	946.6961
29	AAATF	869.5330	778.8496	1117.3740	872.4389	965.7821	855.9683	882.0179	597.6699	656.1485	1166.1150	1071.1599	1005.0000	1016.2964
30	AAATK	478.8065	282.6009	451.6744	517.7981	261.8715	668.0768	670.8706	374.9359	420.5290	325.3085	1011.1536	884.0000	663.2904
31	AAAT	331.7272	498.7999	153.8462	245.1138	314.9441	368.9364	318.9585	176.6990	211.1369	286.4881	424.6757	434.0000	336.5592
32	ABCA10	104.8925	53.9478	74.9337	39.2786	34.2179	48.4341	49.8338	153.0097	84.9745	33.7045	15.0984	83.5000	94.4692
33	ABCA11P	86.4529	81.5041	97.6824	73.9722	63.1145	81.0913	49.7722	155.3942	150.2413	68.0861	61.0084	85.9000	63.2683
34	ABCA12	2.9652	11.4327	13.5942	1.5107	6.9832	0.0000	0.8137	0.7767	0.0000	3.3103	0.8235	3.5000	8.4240
35	ABCA13	13.3432	78.2422	66.9761	93.2868	362.4302	244.2634	261.5948	22.5243	37.5870	362.6241	73.5702	263.0000	146.6150

**Εικόνα 2.2** Δείγμα του τελικού αρχείου Excel. Στην πρώτη στήλη εμφανίζονται τα γονίδια και έπειτα γίνεται η καταμέτρηση των υγιών και των ασθενών.

## 2.2 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με την εισαγωγή στο στατιστικό πρόγραμμα STATA. Πιο συγκεκριμένα, τα δεδομένα από τα τελικά αρχεία Excel καταχωρήθηκαν στο Data Editor του STATA με τη διαφορά ότι προηγήθηκε η αντιμετάθεση στο Excel, δηλαδή μετατράπηκαν οι γραμμές σε στήλες. Έπειτα διαγράφηκαν όλες οι μηδενικές στήλες που προέκυψαν, μέσω της χρήσης του παρακάτω κώδικα :

```
foreach var of varlist a1bg-takr {  
  
    sum `var', meanonly  
  
    if r(mean)==0 {  
  
        drop `var'  
  
    }  
  
}
```

Σε κάθε γραμμή παρουσιάζονται οι υγιείς και οι ασθενείς και σε κάθε στήλη τα γονίδια ενώ στο τέλος προστέθηκε μια στήλη η οποία διευκρινίζει με την τιμή 0 την περίπτωση control που είναι οι υγιείς και με την τιμή 1 την περίπτωση case που είναι οι ασθενείς. Λόγω του ότι ο σκοπός ήταν η μελέτη δυο διαφορετικών χαρακτηριστικών, δηλαδή αυτών των υγιών και των ασθενών εκτελέστηκε ο έλεγχος t-test με bootstrap μέσω του παρακάτω κώδικα (<http://www.compgen.org/>) :

```
set more off  
  
file open meta using results.txt, write append  
  
file write meta "gene"  
  
file write meta " , "  
  
file write meta "t"  
  
file write meta " , "  
  
file write meta "r(se)"  
  
file write meta " , "  
  
file write meta "p"  
  
file write meta " , "
```

```

file write meta "e(se)" _n foreach var of varlist albg-takr {
preserve
qui ttest `var', by(case_control) uneq
file write meta "`var'"
file write meta " , "
file write meta " `r(t)'"
file write meta " , "
file write meta " `r(se)'"
file write meta " , "
file write meta " `r(p)'"
bootstrap t=r(t), reps(1000) strata(case_control): ttest `var',by(case control) uneq
mat se=e(se)
local se=se[1,1]
file write meta " , "
file write meta "`se'" _n
restore
}
file close meta

```

Με τον έλεγχο t-test έγινε αναζήτηση των διαφορικά εκφρασμένων γονιδίων μέσω της εντολής:

```
ttest `var', by(case_control) uneq
```

ενώ σε παρακάτω υποπαράγραφο γίνεται πιο αναλυτική περιγραφή του ελέγχου t-test.

Επόμενος έλεγχος ήταν εκείνος της μεθόδου bootstrap που βασίζεται στην επαναδειγματοληψία και δίνει πιο ακριβείς απαντήσεις για το τυπικό σφάλμα και για τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε μέσω της εντολής

```
bootstrap t=r(t), reps(1000) strata(case_control): ttest `var',by(case control) uneq
```



Επίσης γίνεται πιο αναλυτική αναφορά για την μέθοδο αυτή σε παρακάτω υποπαράγραφο.

### **2.2.1 Έλεγχος t-test**

Το t-test αποτελεί έναν στατιστικό έλεγχο που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί η σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών δυο ομάδων. Επιπλέον, χρησιμοποιείται και για την σύγκριση των μέσων τιμών δυο ανεξάρτητων πληθυσμών. Πιο συγκεκριμένα, έχει την δυνατότητα να ελέγχει αν η διαφορά των μέσων τιμών των πληθυσμών αυτών του δείγματος προέκυψε τυχαία ή όχι. Ο τύπος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό είναι:

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}, \text{ όπου } \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \text{ η διαφορά μέσων τιμών του δείγματος, } \mu_1 - \mu_2 \text{ η διαφορά}$$

μέσων τιμών πληθυσμού και  $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$  το τυπικό σφάλμα (standard error) (Fay and Gerow 2013).

### **2.2.2 Μέθοδος Bootstrap**

Στη στατιστική η μέθοδος bootstrap επιτρέπει με ακρίβεια την μέτρηση τόσο του τυπικού σφάλματος όσο και του διαστήματος εμπιστοσύνης σε δείγματα τα οποία πρόκειται να εκτιμηθούν. Επίσης, βασίζεται στη μέθοδο της επαναδειγματοληψίας. Ακολουθεί τρία βήματα την αναδειγματοληψία, τον υπολογισμό της κατανομής bootstrap και την κατανομή εξαγωγής συμπερασμάτων. Σε ένα σύνολο δειγμάτων N, αρχικά με βάση του αλγορίθμου monte carlo, δημιουργούνται πολλά καινούργια δείγματα τα οποία είναι ίδιου μεγέθους με το αρχικό σύνολο δεδομένων μετά από τυχαία αναδειγματοληψία και επανατοποθέτηση από το αρχικό δείγμα. Διαφορετικά πρέπει να υπολογιστούν  $N^N$  νέα πιθανά δείγματα τα οποία εξαιτίας της αναδειγματοληψίας υπάρχει πιθανότητα να εμφανίζουν κάποιες τιμές μια μόνο φορά, παραπάνω από μια φορά ή και καμία. Έπειτα υπολογίζεται για κάθε νέο δείγμα η επιθυμητή τιμή, παραδείγματος χάριν η μέση τιμή, καταλήγοντας στην εκτίμηση μιας καινούργιας κατανομής της τιμής, η Bootstrap κατανομή (Efron and Tibshirani 1994).

Αφού ολοκληρώθηκαν και βγήκαν τα αποτελέσματα του παραπάνω κώδικα εφαρμόστηκαν στη συνέχεια οι μέθοδοι διόρθωσης για τις τιμές p-values κάθε γονιδίου με την χρήση του παρακάτω κώδικα:

multproc, pval(p) meth(simes) rej(simes)  
multproc, puncor(0.01) pval(p) meth(simes) rej(fdr)  
multproc, pval(p) meth(bonferroni) rej(bonf)  
multproc, pval(p) meth(sidak) rej(sidak)  
multproc, pval(p) meth(holm) rej(holm)  
multproc, pval(p) meth(holland) rej(holland)

### 2.2.1.1 Μέθοδοι διόρθωσης p-value

- **Μέθοδος διόρθωσης Bonferroni**

Η μέθοδος διόρθωσης Bonferroni είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την επίλυση των πολλαπλών συγκρίσεων. Εξετάζει κάθε υπόθεση σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha = \alpha/m$  όπου  $m$  το σύνολο των παρατηρήσεων και απορρίπτει την μηδενική υπόθεση για κάθε τιμή  $p\text{-value} < \alpha/m$ . Όμως, η μέθοδος αυτή πολλές φορές απορρίπτει λανθασμένα κάποια από τα αποτελέσματα.

- **Μέθοδος διόρθωσης False Discovery Rate (FDR)**

Η μέθοδος διόρθωσης FDR είναι λιγότερο αυστηρή μέθοδος σε σχέση με την Bonferroni και έχει μεγαλύτερη ισχύ. Εκτιμά ποια γονίδια θεωρήθηκαν λανθασμένα μη στατιστικά σημαντικά. Η μέθοδος συγκρίνει την τιμή p-value κάθε γονιδίου με το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  και όσες  $p\text{-value} < \alpha$  απορρίπτονται (Benjamini & Hochberg).

- **Μέθοδος διόρθωσης Holm**

Η μέθοδος διόρθωσης Holm ή γνωστή και ως Holm-Bonferroni Method είναι πιο ισχυρή από την Bonferroni. Οι τιμές p-value ταξινομούνται κατά αύξουσα σειρά και συγκρίνονται σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha = \alpha/(m-j+1)$  όπου  $j=1 \dots m$  και  $m$  ο συνολικός αριθμός των γονιδίων (Holm 1979).

- **Μέθοδος διόρθωσης Holland**

Η μέθοδος διόρθωσης Holland αποτελεί μια βελτιωμένη εκδοχή της μεθόδου Holm. Κάθε τιμή p-value συγκρίνεται με το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  το οποίο είναι ίσο με  $\alpha = 1 - (1-\alpha)/(m-i+1)$  (Holland & Copenhaver, 1988), ενώ θεωρούνται σημαντικά τα γονίδια εκείνα για τα οποία ισχύει  $p(i) < \alpha$ .

- **Μέθοδος διόρθωσης Sidak**

Η μέθοδος διόρθωσης Sidak είναι μια απλή μέθοδος λιγότερο αυστηρή από την μέθοδο Bonferroni και κάθε μηδενική υπόθεση απορρίπτεται όταν  $p\text{-value} < a$  με  $a = 1 - (1 - a)^{1/m}$  (Sidak, 1967).

Όμως, βάσει των αποτελεσμάτων κρίθηκε αναγκαία η εφαρμογή διαφορετικού κώδικα για τον υπολογισμό του t-test, ο οποίος είναι:

```
set more off
file open meta using resultsnew.txt, write append
file write meta "gene"
file write meta " , "
file write meta "p"_n
foreach var of varlist a1bg-takr {
preserve
ttestboot, x(`var') type(case_control) reps(1000) var(uneq)
file write meta "`var'"
file write meta " , "
file write meta "`r(p)'"_n

restore

}

file close meta
```

Η διαφορά με τον προηγούμενο κώδικα είναι ότι η μέθοδος bootstrap κάνει αναδειγματοληψία του δείγματος περισσότερες φορές για την τιμή p-value (1000).

### 2.3 Ανάλυση Εμπλουτισμού

Για την διεξαγωγή μιας οποιασδήποτε ανάλυσης γονιδίων σε λειτουργικό επίπεδο κρίνεται αναγκαία η κατηγοριοποίηση των γονιδίων, δηλαδή η δημιουργία ενός σχήματος καταλόγου με τα γονίδια και τις ιδιότητες που πρέπει να μελετηθούν κάθε φορά. Μια βασική κατηγοριοποίηση η οποία βασίζεται σε ιεραρχικές σχέσεις μεταξύ των ιδιοτήτων είναι οι οντολογίες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, οι οντότητες είναι τα γονίδια ενώ τα

χαρακτηριστικά τους από τα οποία είναι οργανωμένες οι λειτουργικές ιδιότητες. Με βάση αυτήν την οργάνωση οι οντολογίες αυτές ονομάζονται γονιδιακές οντολογίες (GO). Οι γονιδιακές οντολογίες και τα βιολογικά μονοπάτια είναι οι πιο χαρακτηριστικές κατηγοριοποιήσεις γονιδίων. Αρκετά χρήσιμες όμως είναι και οι κατηγοριοποιήσεις γονιδίων που βασίζονται σε δίκτυα πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, δηλαδή η μελέτη του τρόπου με τον οποίο οι πρωτεΐνες αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Επιπλέον, πολλές φορές λόγω ότι ο αριθμός των γονιδίων που αναφέρονται σε σύνθετες διεργασίες είναι πολύ μεγάλος έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει κατάληξη σε χρήσιμα συμπεράσματα. Στο πρόβλημα αυτό τα δίκτυα των πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων μπορούν να δώσουν απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με ένα σύστημα. Τέλος, η ανάλυση εμπλουτισμού σε σύνολα γονιδίων (GSEA) βασίζεται σε σύνολα γονιδίων τα οποία παρουσιάζουν κοινή βιολογική λειτουργία, χρωμοσωμική θέση ή ρύθμιση. Σημαντική για τον υπολογισμό των τιμών p-values είναι η κατάταξη των γονιδίων του δείγματος. (Nikolaou, C., Chouvardas, P., 2015).

Για την διαδικασία της ανάλυσης εμπλουτισμού αρχικά, δημιουργήθηκε απαραίτητο αρχείο για την αναπαράσταση του **Volcano Plot** (<https://paolo.shinyapps.io/ShinyVolcanoPlot/>). Το αρχείο αυτό αποτελούνταν από τρεις στήλες, η πρώτη περιείχε τα **γονίδια (ID)**, η δεύτερη τη λογαριθμική τιμή με βάση 2 του **Fold Change (logFC)** και η τρίτη την τιμή **P-Value** κάθε γονιδίου. Η μέτρηση Fold Change περιγράφει την μεταβολή δυο ποσοτήτων και ορίζεται ως ο λόγος αυτών. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, ο λόγος του Fold Change ήταν ο μέσος όρος ασθενών προς τον μέσο όρο υγιών για κάθε γονίδιο. Σε RNA-seq πειράματα το Fold Change μετρά την αλλαγή έκφρασης ενός γονιδίου.

Τέλος, μερικές πλατφόρμες για ανάλυση εμπλουτισμού είναι:

- Biocompendium (<http://biocompendium.embl.de/>)
- String (<https://string-db.org/>)
- David (<https://david.ncifcrf.gov/>)
- PANTHER (<http://www.pantherdb.org/>) και άλλες.

Για τον σκοπό της παρούσας πτυχιακής εργασίας χρησιμοποιήθηκαν τα εργαλεία ανάλυσης εμπλουτισμού STRING και PANTHER.

**Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> :**  
**Αποτελέσματα**

### 3.1 Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία όπως προαναφέρθηκε μελετήθηκαν δυο τύποι θωρακικού καρκίνου αυτών του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκινώματος. Για το αδενοκαρκίνωμα από την βάση δεδομένων ανακτήθηκαν 58 δείγματα υγιών και 490 δείγματα ασθενών με συνολικό αριθμό γονιδίων 20.501. Στη συνέχεια αφαιρέθηκαν με την χρήση κώδικα 327 γονίδια και συνεπώς η ανάλυση έγινε σε 20.174 γονίδια.

**Πίνακας 3.1** Το περιεχόμενο του τελικού αρχείου του Data Editor πριν την διαδικασία της ανάλυσης.

Γονίδια	Υγιείς	Ασθενείς
20.174	58	490
case _ control	0	1

Αφού ολοκληρώθηκε η διαδικασία εύρεσης των τιμών t-test με bootstrap ακολούθησε η εύρεση των αποτελεσμάτων των μεθόδων διόρθωσης για τον πρώτο και δεύτερο κώδικα, τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω.

**Πίνακας 3.2** Αποτελέσματα από την χρήση των μεθόδων διόρθωσης με bootstrap (100).

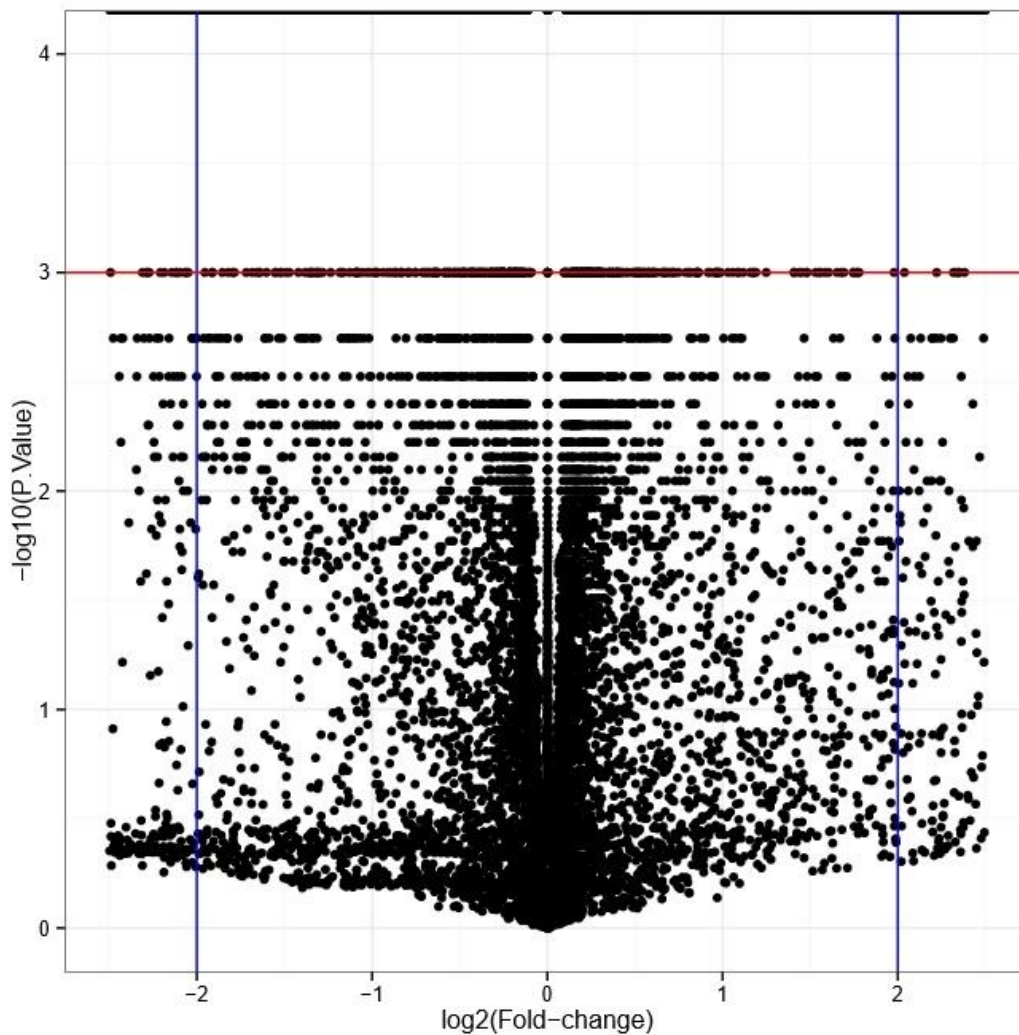
Methods	p-value (0.05)	p-value (0.01)	FDR(0.01)	Bonfferoni	Sidak	Holm	Holland
Στατιστικά Σημαντικά Γονίδια	14.767	13.407	13.120	9.355	9.361	9.575	9.579

**Πίνακας 3.3** Αποτελέσματα από την χρήση των μεθόδων διόρθωσης με bootstrap (1000).

Methods	p-value (0.05)	p-value (0.01)	FDR(0.01)	Bonfferoni	Sidak	Holm	Holland
Στατιστικά Σημαντικά Γονίδια	14.012	12.581	12.167	10.647	10.647	10.647	10.647

Επόμενο βήμα αποτέλεσε ο σχηματισμός της γραφικής αναπαράστασης Volcano Plot όπου και επιλέχθηκε η τιμή του p-value να είναι μικρότερη από 0.001 και το  $\log_2(\text{FC})$  να είναι μεγαλύτερο του 2 (δηλαδή η επιλογή εκείνων των γονιδίων όπου κατά απόλυτη τιμή είχαν  $\log_2(\text{FC})$  μεγαλύτερο του 2). Το αποτέλεσμα ήταν 1.621 στατιστικώς σημαντικά

γονίδια, τα οποία εισήχθησαν στα εργαλεία ανάλυσης εμπλουτισμού STRING και PANTHER για την εύρεση βιολογικών πληροφοριών.



**Εικόνα 3.1** Η γραφική αναπαράσταση των στατιστικά σημαντικών γονιδίων του Volcano Plot.

Στο εργαλείο εμπλουτισμού STRING αναζητήθηκαν πληροφορίες για τις βιολογικές διεργασίες, τη μοριακή λειτουργία και τα μονοπάτια KEGG. Η STRING από τα 1.621 στατιστικώς σημαντικά γονίδια αναγνώρισε τα 1.498 με τα αποτελέσματα για τις πληροφορίες που αναφέρθηκαν παραπάνω να είναι τα εξής:

**Πίνακας 3.4** Οι βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια. (Συνολικά βρέθηκαν 97 διεργασίες, οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται εδώ και η πλήρης λίστα στο Παράρτημα).

<b>GO term</b>	<b>Description</b>
GO:0032501	multicellular organismal process
GO:0050896	response to stimulus
GO:0051716	cellular response to stimulus
GO:0032502	developmental process
GO:0071103	DNA conformation change
GO:0007275	multicellular organism development
GO:0048856	anatomical structure development
GO:0006323	DNA packaging
GO:0006334	nucleosome assembly
GO:0006811	ion transport
GO:0006928	movement of cell or subcellular component
GO:0007155	cell adhesion
GO:0009653	anatomical structure morphogenesis
GO:0022610	biological adhesion
GO:0030001	metal ion transport
GO:0031497	chromatin assembly
GO:0048562	embryonic organ morphogenesis
GO:0006335	DNA replication-dependent nucleosome assembly
GO:0009790	embryo development
GO:0034728	nucleosome organization
GO:0007154	cell communication
GO:0040011	locomotion
GO:0023052	signaling
GO:0034220	ion transmembrane transport
GO:0065008	regulation of biological quality
GO:0048598	embryonic morphogenesis
GO:0048731	system development
GO:0009887	animal organ morphogenesis
GO:0048583	regulation of response to stimulus



GO:0007389	pattern specification process
GO:0009952	anterior/posterior pattern specification
GO:0055085	transmembrane transport
GO:0051093	negative regulation of developmental process
GO:0001501	skeletal system development
GO:0003002	regionalization
GO:0003008	system process
GO:0009888	tissue development

**Πίνακας 3.5** 38 μοριακές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορικά εκφρασμένα γονίδια.

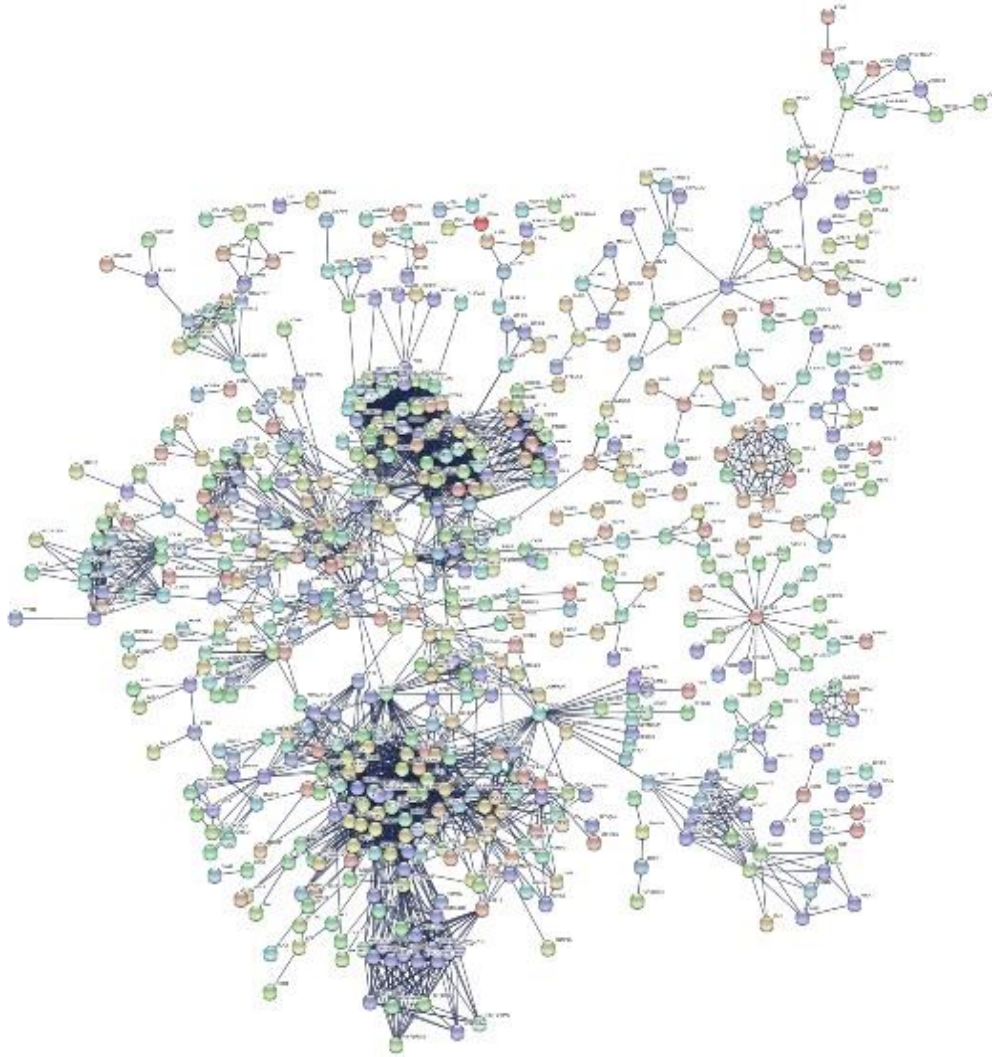
<b>GO-term</b>	<b>Description</b>
GO:0005215	transporter activity
GO:0005216	ion channel activity
GO:0005261	cation channel activity
GO:0005539	glycosaminoglycan binding
GO:0008201	heparin binding
GO:0015075	ion transmembrane transporter activity
GO:0015267	channel activity
GO:0015318	inorganic molecular entity transmembrane transporter activity
GO:0022838	substrate-specific channel activity
GO:0022857	transmembrane transporter activity
GO:0046873	metal ion transmembrane transporter activity
GO:0022839	ion gated channel activity
GO:0022890	inorganic cation transmembrane transporter activity
GO:0008324	cation transmembrane transporter activity
GO:0005102	signaling receptor binding
GO:0005244	voltage-gated ion channel activity
GO:0005267	potassium channel activity

GO:0005509	calcium ion binding
GO:1901681	sulfur compound binding
GO:0015077	monovalent inorganic cation transmembrane transporter activity
GO:0046982	protein heterodimerization activity
GO:0015081	sodium ion transmembrane transporter activity
GO:0015079	potassium ion transmembrane transporter activity
GO:0022843	voltage-gated cation channel activity
GO:0008528	G protein-coupled peptide receptor activity
GO:0042923	neuropeptide binding
GO:0046983	protein dimerization activity
GO:0005249	voltage-gated potassium channel activity
GO:0060089	molecular transducer activity
GO:0004033	aldo-keto reductase (NADP) activity
GO:0038023	signaling receptor activity
GO:0030545	receptor regulator activity
GO:0043565	sequence-specific DNA binding
GO:0004222	metalloendopeptidase activity
GO:0004032	alditol:NADP+ 1-oxidoreductase activity
GO:0031492	nucleosomal DNA binding
GO:0031490	chromatin DNA binding
GO:0004888	transmembrane signaling receptor activity

**Πίνακας 3.6** Ένα μονοπάτι KEGG στο οποίο συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

Pathway	Description
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction

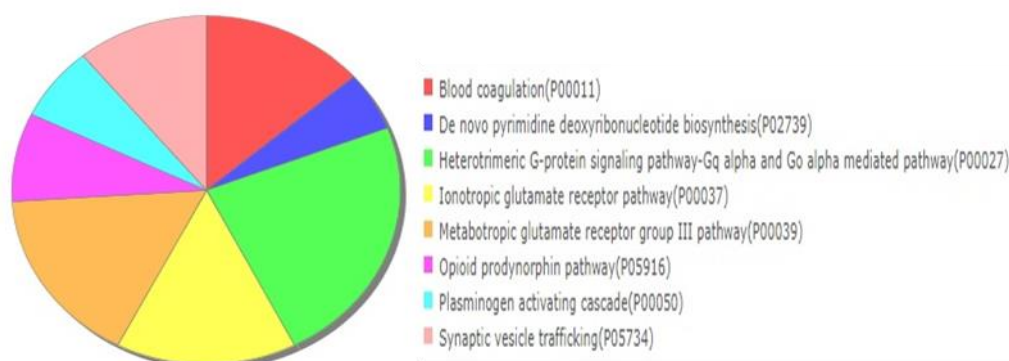
Επίσης, στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το πρωτεϊνικό δίκτυο από το εργαλείο String στο οποίο υπάρχουν 2.849 ακμές ενώ διακρίνονται 2 μεγάλες ομάδες γονιδίων να είναι πιο στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Πολλά από αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι περισσότερες από τις οποίες και στις 2 μεγάλες ομάδες συμμετέχουν στην διαδικασία της μίτωσης όπως η AURKA, η CCNB1, η BUB1B, η MAD2L1 κ.ά. Ακόμα πολλές από αυτές σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου όπως η MELK η οποία εμπλέκεται σε διάφορες διεργασίες όπως στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, η LIN9 που λειτουργεί ως καταστολέας όγκου και αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος, η MYBL2 μεταλλάξεις του γονιδίου οδηγούν στην εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου, η SSTR4, η CXCL9 σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό και την μετάσταση όγκου και η KISS1R που κωδικοποιείται από το γονίδιο καταστολής μετάστασης KISS1. Επιπλέον, διακρίνονται 3 μικρότερες ομάδες γονιδίων η πρώτη κωδικοποιεί πρωτεΐνες που αποτελούν μέλη των κύριων οικογενειών ιστονών H1, H2A, H2B, H3, H4, η δεύτερη περιλαμβάνει πρωτεΐνες των κερατινών και τέλος η τρίτη περιλαμβάνει πρωτεΐνες κολλαγόνου.



**Εικόνα 3.2** Το πρωτεϊνικό δίκτυο των 1.498 γονιδίων που αναγνώρισε η STRING με το σκορ αλληλεπιδράσεων να είναι αυξημένο (0.9).

Στη συνέχεια, με την βοήθεια της PANTHER έγινε αναζήτηση των μονοπατιών που παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό. Το αποτέλεσμα ήταν η εύρεση 8 μονοπατιών και 73 γονιδίων ενώ συνολικά η PANTHER από τα 1.621 στατιστικώς σημαντικά γονίδια αναγνώρισε τα 1.474 γονίδια. Πιο αναλυτικά, από τα 73 γονίδια τα 17 συμμετέχουν στο μονοπάτι ετεροτριμερών G-πρωτεϊνών σηματοδότησης Gq άλφα και GO άλφα μεσολάβησης μονοπάτι, 12 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι μεταβροπικού γλουταμινικού υποδοχέα ομάδας III, 11 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι ιονοτροπικού γλουταμινικού υποδοχέα, 10 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι πήξης του αίματος, 8 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι συναπτικής κυκλοφορίας κυστιδίων, 6 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι οξειδοειδούς προδονορφίνης, 5 γονίδια συμμετέχουν στο

μονοπάτι ενεργοποίησης πλασμινογόνου και τέλος 4 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι de novo βιοσύνθεσης δεοξυριβονουκλεοτιδίων πυριμιδίνης.



**Εικόνα 3.3** Κυκλικό διάγραμμα των 8 μοριακών μονοπατιών τα οποία ανίχνευσε η Panther.

Τέλος, στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα 20 γονίδια με την μεγαλύτερη στατιστικά σημαντικά ισχύ, δηλαδή τα 10 γονίδια που υπερεκφράζονται (εκείνα με την μεγαλύτερη θετική τιμή logFC) και τα 10 γονίδια που υποεκφράζονται (εκείνα με την μεγαλύτερη αρνητική τιμή logFC).

**Πίνακας 3.7** Τα 10 γονίδια που υπερεκφράζονται.

ID	logFC
LIN28A	10.638
PDX1	10.054
LST3TM12	9.943
SPP2	9.891
TFF1	9.718
INSL3	9.208
CSAG1	9.129
MAGEA9B	8.725
SERPINA4	8.707
PITX2	8.629

**Πίνακας 3.8** Τα 10 γονίδια που υποεκφράζονται.

ID	logFC
HBII5246	-4.63135
OVCH1	-4.71941
CLEC4G	-4.7509
FABP3	-4.84786
ITLN1	-4.91026
CELA2A	-4.92586
AGBL5	-4.93113
CD300LF	-5.03281
C13ORF35	-5.32325
SLC6A4	-6.35078

### 3.2 Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα

Για το πλακώδες καρκίνωμα από τη βάση δεδομένων ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων 51 δείγματα υγιών και 490 δείγματα ασθενών με συνολικό αριθμό γονιδίων 20.502. Έπειτα, με την χρήση κώδικα αφαιρέθηκαν 284 γονίδια με μηδενικές στήλες και συνεπώς η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 20.216 γονίδια.

**Πίνακας 3.9** Το περιεχόμενο του τελικού αρχείου του Data Editor πριν την διαδικασία της ανάλυσης.

Γονίδια	Υγιείς	Ασθενείς
20.216	51	490
case _ control	0	1

Αντίστοιχα όπως και στο αδενοκαρκίνωμα ακολούθησε η διαδικασία εύρεσης των τιμών από τις μεθόδους διόρθωσης, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται παρακάτω.

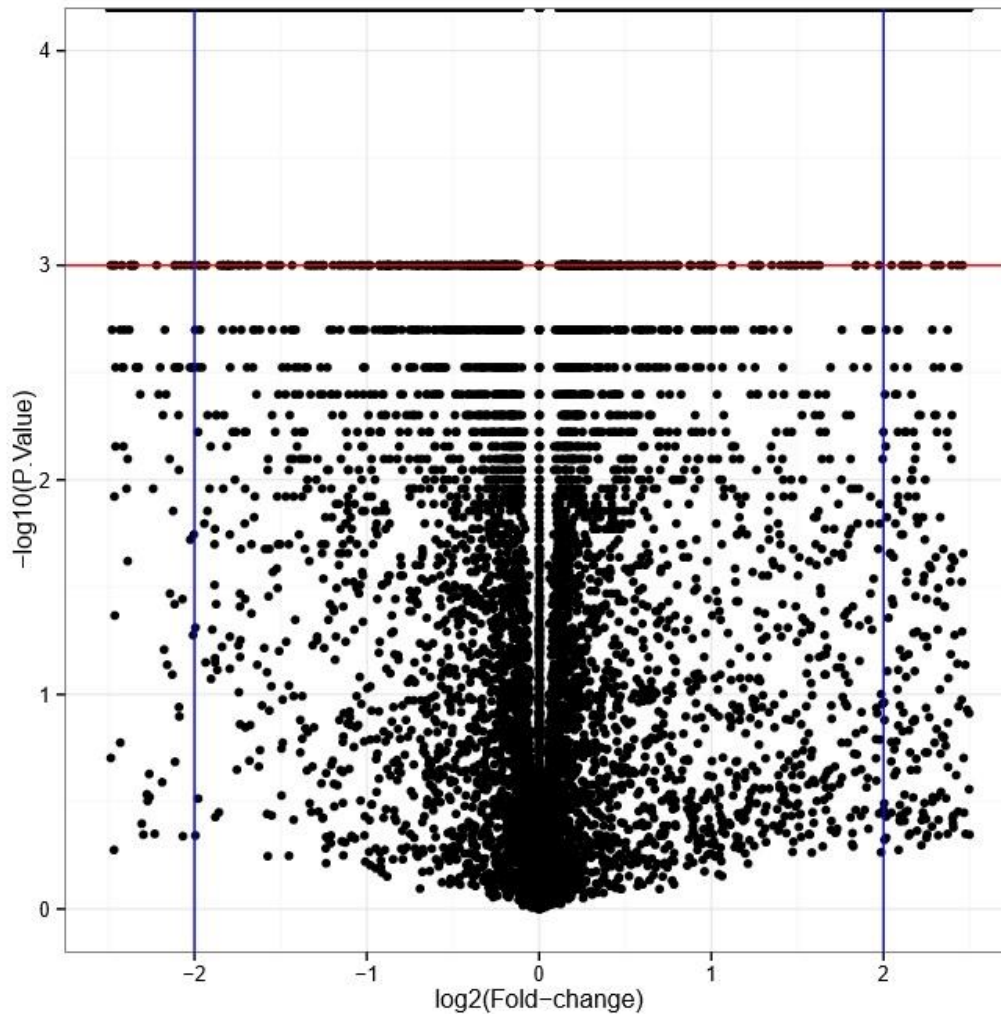
**Πίνακας 3.10** Αποτελέσματα από την χρήση των μεθόδων διόρθωσης με bootstrap (100)

Methods	p-value (0.05)	p-value (0.01)	FDR(0.01)	Bonfferoni	Sidak	Holm	Holland
Στατιστικά Σημαντικά Γονίδια	16.327	15.205	15.013	11.455	11.462	11.796	11.804

**Πίνακας 3.11** Αποτελέσματα από την χρήση των μεθόδων διόρθωσης με bootstrap (1000).

Methods	p-value (0.05)	p-value (0.01)	FDR(0.01)	Bonfferoni	Sidak	Holm	Holland
Στατιστικά Σημαντικά Γονίδια	15.680	14.411	14.169	12.584	12.584	12.584	12.584

Όπως και στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, το επόμενο βήμα της μελέτης ήταν η εύρεση των στατιστικώς σημαντικών γονιδίων με την βοήθεια του διαδικτυακού εργαλείου Volcano. Με την τιμή του p-value να είναι μικρότερη από 0.001 και το  $\log_2(\text{FC})$  να είναι μεγαλύτερο του 2 βρέθηκαν 2.760 στατιστικά σημαντικά γονίδια από τα οποία επιλέχθηκαν τα 2.000 γονίδια με την μεγαλύτερη τιμή  $\log_2(\text{FC})$  ώστε να είναι δυνατή η εισαγωγή τους στα εργαλεία ανάλυσης εμπλουτισμού STRING και PANTHER.



**Εικόνα 3.4** Η γραφική αναπαράσταση των στατιστικά σημαντικών γονιδίων από το Volcano Plot.

Στο εργαλείο STRING έγινε αναζήτηση για τις βιολογικές διεργασίες, τη μοριακή λειτουργία και τα μονοπάτια KEGG. Η STRING από τα 2.000 στατιστικώς σημαντικά γονίδια αναγνώρισε τα 1.838 γονίδια και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω.

**Πίνακας 3.12** Οι βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορικά εκφρασμένα γονίδια. (Συνολικά βρέθηκαν 311 διεργασίες, οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται εδώ και η πλήρης λίστα στο Παράρτημα).

GO-term	Description
GO:0032501	multicellular organismal process
GO:0007275	multicellular organism development
GO:0009888	tissue development
GO:0032502	developmental process

GO:0048856	anatomical structure development
GO:0071103	DNA conformation change
GO:0048731	system development
GO:0007059	chromosome segregation
GO:0030154	cell differentiation
GO:0048513	animal organ development
GO:0007049	cell cycle
GO:0048869	cellular developmental process
GO:0000280	nuclear division
GO:0060429	epithelium development
GO:0006323	DNA packaging
GO:0022402	cell cycle process
GO:0000278	mitotic cell cycle
GO:1903047	mitotic cell cycle process
GO:0008544	epidermis development
GO:0098813	nuclear chromosome segregation
GO:0031497	chromatin assembly
GO:0048285	organelle fission
GO:0006334	nucleosome assembly
GO:0051301	cell division
GO:0006333	chromatin assembly or disassembly
GO:0034728	nucleosome organization
GO:0043588	skin development
GO:0070268	cornification
GO:0030855	epithelial cell differentiation
GO:0000819	sister chromatid segregation
GO:0051276	chromosome organization
GO:2000026	regulation of multicellular organismal development
GO:0140014	mitotic nuclear division
GO:0009913	epidermal cell differentiation
GO:0065004	protein-DNA complex assembly
GO:0071824	protein-DNA complex subunit organization



GO:0030216	keratinocyte differentiation
------------	------------------------------

**Πίνακας 3.13** 36 μοριακές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

GO-term	Description
GO:0046982	protein heterodimerization activity
GO:0043565	sequence-specific DNA binding
GO:0001228	DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific
GO:0003682	chromatin binding
GO:0005509	calcium ion binding
GO:0046983	protein dimerization activity
GO:0003690	double-stranded DNA binding
GO:0031490	chromatin DNA binding
GO:0022836	gated channel activity
GO:1990837	sequence-specific double-stranded DNA binding
GO:0015075	ion transmembrane transporter activity
GO:0022839	ion gated channel activity
GO:0015267	channel activity
GO:0022857	transmembrane transporter activity
GO:0000976	transcription regulatory region sequence-specific DNA binding
GO:0015318	inorganic molecular entity transmembrane transporter activity
GO:0003677	DNA binding
GO:0005501	retinoid binding
GO:0000977	RNA polymerase II regulatory region sequence-specific DNA binding
GO:0031492	nucleosomal DNA binding
GO:0001972	retinoic acid binding
GO:0033293	monocarboxylic acid binding
GO:0003777	microtubule motor activity
GO:0005216	ion channel activity
GO:0019841	retinol binding
GO:0015020	glucuronosyltransferase activity
GO:0022838	substrate-specific channel activity
GO:0044212	transcription regulatory region DNA binding
GO:0005215	transporter activity
GO:0030545	receptor regulator activity
GO:0008017	microtubule binding
GO:0003774	motor activity

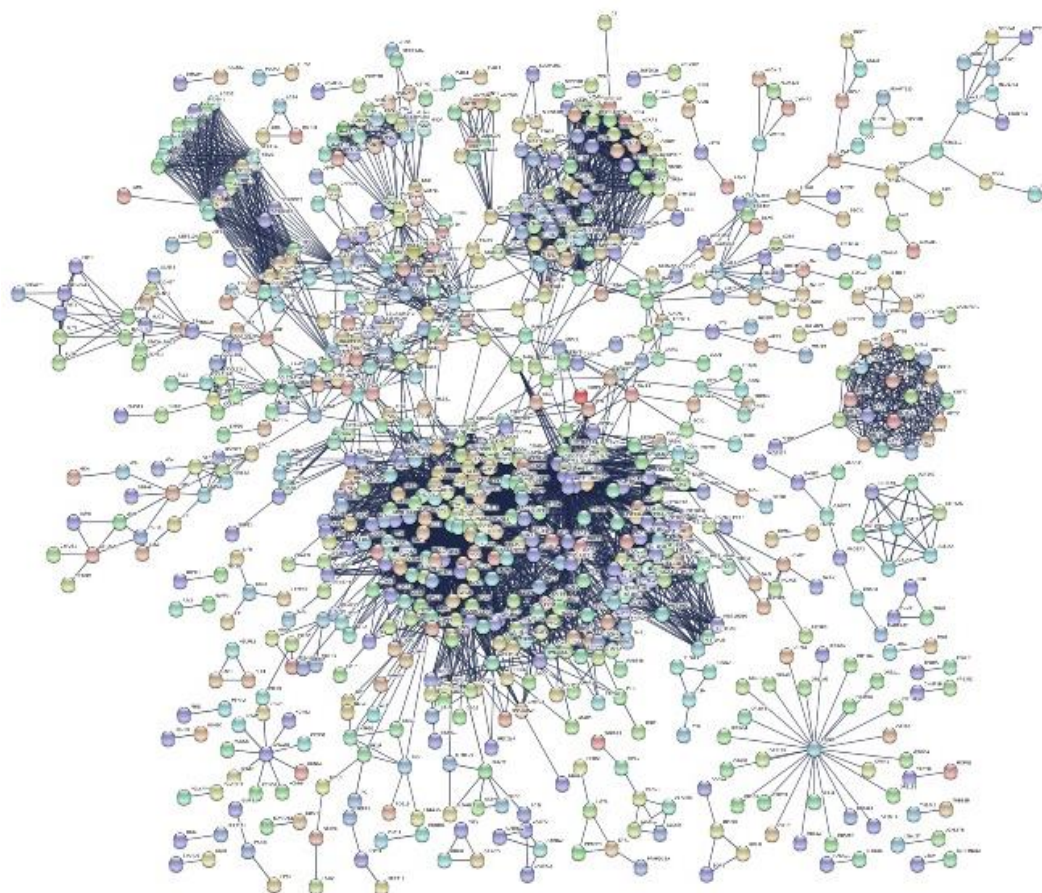
GO:0046873	metal ion transmembrane transporter activity
GO:0005261	cation channel activity
GO:0015081	sodium ion transmembrane transporter activity
GO:0015291	secondary active transmembrane transporter activity

**Πίνακας 3.14** 11 μονοπάτια KEGG στα οποία συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

GO-term	Description
hsa04110	Cell cycle
hsa00053	Ascorbate and aldarate metabolism
hsa00140	Steroid hormone biosynthesis
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450
hsa00982	Drug metabolism - cytochrome P450
hsa00983	Drug metabolism - other enzymes
hsa04115	p53 signaling pathway
hsa05204	Chemical carcinogenesis
hsa05322	Systemic lupus erythematosus
hsa00040	Pentose and glucuronate interconversions
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction

Για το πλακώδες καρκίνωμα, στο πρωτεϊνικό δίκτυο που παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα υπάρχουν 5.396 ακμές ενώ εύκολα διακρίνεται 1 μεγάλη ομάδα όπου τα γονίδια έχουν περισσότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Σε αυτήν την ομάδα πολλά γονίδια σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου όπως το BRCA1 γονίδιο καταστολής όγκου και θεωρείται απαραίτητο για την θεραπεία σε καρκίνους NSCLC, το ANLN υπερέκφραση του γονιδίου μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, το TP73 που σχετίζεται με την πρωτεΐνη όγκου p53 και θεωρείται καταστολές όγκου, το PTTG1, το TOP2A, το PLKK1, το CKAP2, το CDC25C, το CCNE2, το CDKN2A μεταλλάξεις του γονιδίου οδηγούν στην εμφάνιση καρκίνου, το TWIST1 δρα ως ογκογονίδιο σε αρκετούς τύπους καρκίνου, το MYBL2 εμφανίζεται σε διάφορους τύπους καρκίνου και συμβάλλει στην πρόοδο του καρκίνου, το DLGAP5, το FEN1, το SKP2 κ.ά. Επίσης, εμφανίζονται και 3 μικρότερες ομάδες γονιδίων που έχουν περισσότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Αναλυτικότερα, για την πρώτη ομάδα (πάνω-αριστερά) διακρίνονται δυο κατηγορίες πρωτεϊνών (LCE και SPRR) που ανήκουν στην οικογένεια γονιδίων πρόδρομων φακέλων

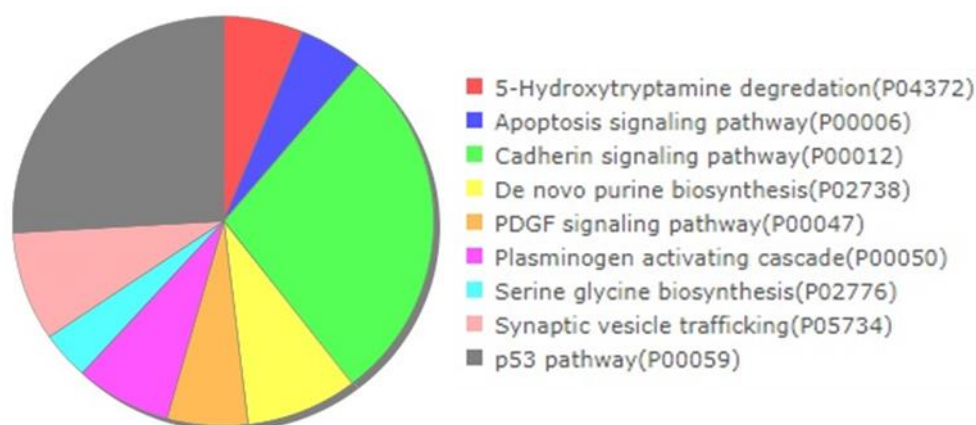
οι οποίες σχετίζονται με την κερατινοποίηση των κερατινοκυττάρων, η δεύτερη (πάνω-μέση) αποτελείται από γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου όπως η WNT5A, η NGFR, η KISS1R, η LNGF2, η PTHLH, η LPAR3, η CXCR2, η SSTR2 κ.ά. και η τρίτη (δεξιά) περιλαμβάνει πρωτεΐνες των κερατινών.



**Εικόνα 3.5** Το πρωτεϊνικό δίκτυο των 1.838 γονιδίων που αναγνώρισε η STRING με το σκορ αλληλεπιδράσεων να είναι αυξημένο (0.9).

Στη συνέχεια, με την βοήθεια του εργαλείου ανάλυσης εμπλουτισμού PANTHER έγινε αναζήτηση των μοριακών μονοπατιών που παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό. Η PANTHER από τα 2.000 στατιστικώς σημαντικά γονίδια αναγνώρισε τα 1.827 γονίδια και βρέθηκαν 9 μονοπάτια με 81 γονίδια να εμπλέκονται. Συγκεκριμένα, 23 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης cadherin, 21 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι p53, 7 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι de novo βιοσύνθεσης πουρίνης, 7 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι συναπτικής κυκλοφορίας κυστιδίων, 6 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι καταρράκτης ενεργοποίησης πλασμινογόνου, 5 γονίδια

συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης PDGF (Platelet-derived growth factor), 5 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι αποδόμησης 5-υδροξυτρυπταμίνης, 4 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης απόπτωσης και 3 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι βιοσύνθεσης γλυκίνη σερίνη.



**Εικόνα 3.6** Κυκλικό διάγραμμα των 9 μοριακών μονοπατιών τα οποία ανίχνευσε η Panther.

Τέλος, στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται και για το πλακώδες καρκίνωμα τα 20 γονίδια με την μεγαλύτερη στατιστικά σημαντικά ισχύ, δηλαδή τα 10 γονίδια που υπερεκφράζονται (εκείνα με την μεγαλύτερη θετική τιμή logFC) και τα 10 που υποεκφράζονται (εκείνα με την μεγαλύτερη αρνητική τιμή logFC).

**Πίνακας 3.15** Τα 10 γονίδια που υπερεκφράζονται.

ID	logFC
MAGEA6	10.7952
SLC1A4	10.6658
MAGEA1	10.2078
MAGEC1	10.1699
SP8	9.96247
MAGEA5	9.96144
VANGL2	9.94762
MAGEA2	9.93652
HOXD11	9.7506
MAGEA10	9.74816

**Πίνακας 3.16** Τα 10 γονίδια που υποεκφράζονται.

ID	logFC
ANO5	-2.34092
DOCK11	-2.34157
SLC9A3R1	-2.34396
FAM47A	-2.34509
PTPRN2	-2.34623
C13ORF38	-2.34701
KLKP1	-2.34987
DNAJB3	-2.35295
SLC22A25	-2.35351
CXCL6	-2.35515

### 3.3 Σύγκριση των δύο τύπων καρκίνου

Τελευταίο βήμα στη μελέτη αποτέλεσε η σύγκριση των δυο τύπων καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, από τα στατιστικά σημαντικά γονίδια και των δύο τύπων καρκίνου του πνεύμονα έγινε αναζήτηση με στόχο την εύρεση γονιδίων τα οποία να εκφράζονται διαφορετικά και στις δύο ασθένειες. Από την ανάλυση βρέθηκαν 519 κοινά γονίδια. Στη συνέχεια, τα γονίδια αυτά εισήχθησαν στο εργαλείο εμπλουτισμού String προκειμένου να κατασκευαστεί το δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων και να βρεθούν οι βιολογικές λειτουργίες και οι μοριακές διεργασίες καθώς και τα βιοχημικά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται αυτά τα γονίδια. Από τα 519 γονίδια αναγνωρίστηκαν 488 γονίδια με γνωστές βιολογικές αλληλεπιδράσεις από τη String και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

**Πίνακας 3.17** Οι βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια. (Συνολικά βρέθηκαν 103 διεργασίες, οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται εδώ και η πλήρης λίστα στο Παράρτημα).

GO-term	Description
GO:0000278	mitotic cell cycle
GO:0007059	chromosome segregation
GO:1903047	mitotic cell cycle process
GO:0000280	nuclear division
GO:0071103	DNA conformation change
GO:0098813	nuclear chromosome segregation
GO:0051276	chromosome organization
GO:0000819	sister chromatid segregation
GO:0022402	cell cycle process
GO:0007049	cell cycle
GO:0006323	DNA packaging
GO:0140014	mitotic nuclear division
GO:0007052	mitotic spindle organization
GO:0000070	mitotic sister chromatid segregation
GO:0006334	nucleosome assembly
GO:0031497	chromatin assembly
GO:1902850	microtubule cytoskeleton organization involved in mitosis
GO:0032501	multicellular organismal process
GO:0044772	mitotic cell cycle phase transition
GO:0051983	regulation of chromosome segregation

GO:0006261	DNA-dependent DNA replication
GO:0034728	nucleosome organization
GO:0032502	developmental process
GO:0051301	cell division
GO:0140013	meiotic nuclear division
GO:0006260	DNA replication
GO:0065004	protein-DNA complex assembly
GO:0071824	protein-DNA complex subunit organization
GO:0007275	multicellular organism development
GO:0033045	regulation of sister chromatid segregation
GO:0051321	meiotic cell cycle
GO:0007051	spindle organization
GO:0007088	regulation of mitotic nuclear division
GO:0048856	anatomical structure development
GO:0010965	regulation of mitotic sister chromatid separation
GO:0032200	telomere organization
GO:0006335	DNA replication-dependent nucleosome assembly
GO:0000082	G1/S transition of mitotic cell cycle
GO:0009888	tissue development

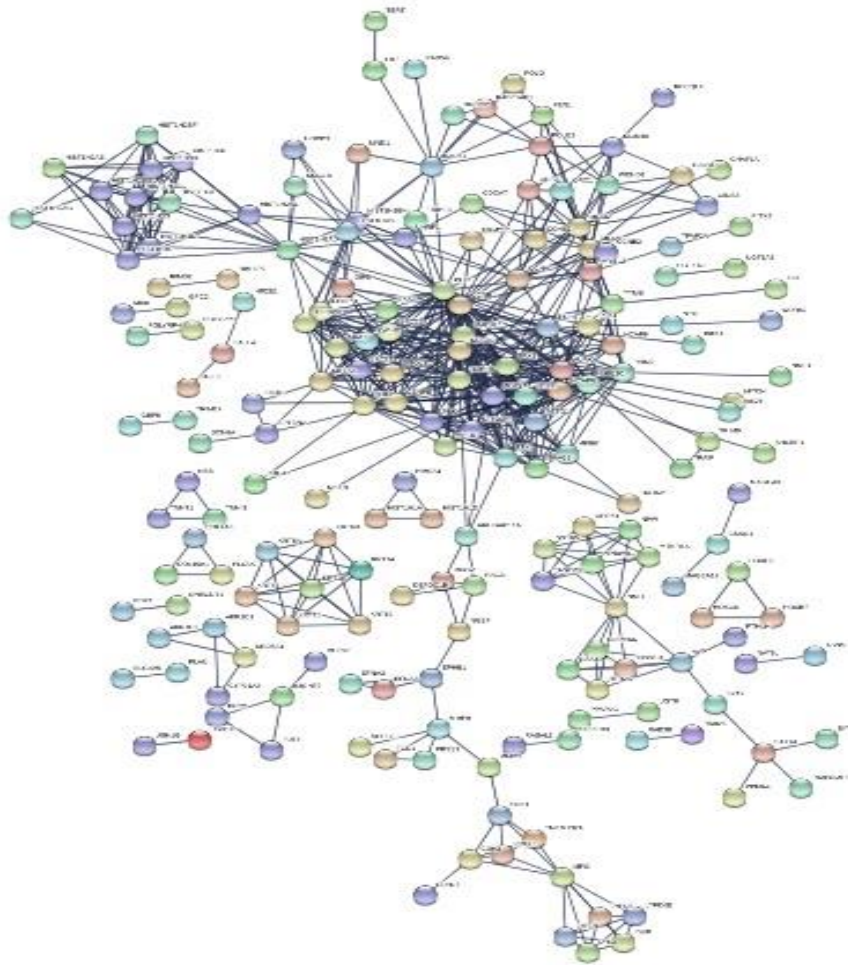
**Πίνακας 3.18** 13 μοριακές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

<b>GO-term</b>	<b>Description</b>
GO:0003677	DNA binding
GO:0043565	sequence-specific DNA binding
GO:0003690	double-stranded DNA binding
GO:0140097	catalytic activity, acting on DNA
GO:0046982	protein heterodimerization activity
GO:0001228	DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific
GO:0031490	chromatin DNA binding
GO:0031492	nucleosomal DNA binding
GO:1990837	sequence-specific double-stranded DNA binding
GO:0003682	chromatin binding
GO:0031491	nucleosome binding
GO:0005200	structural constituent of cytoskeleton
GO:0003688	DNA replication origin binding

**Πίνακας 3.19** 2 μονοπάτια KEGG στα οποία συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

GO-term	Description
hsa04110	Cell cycle
hsa04114	Oocyte meiosis

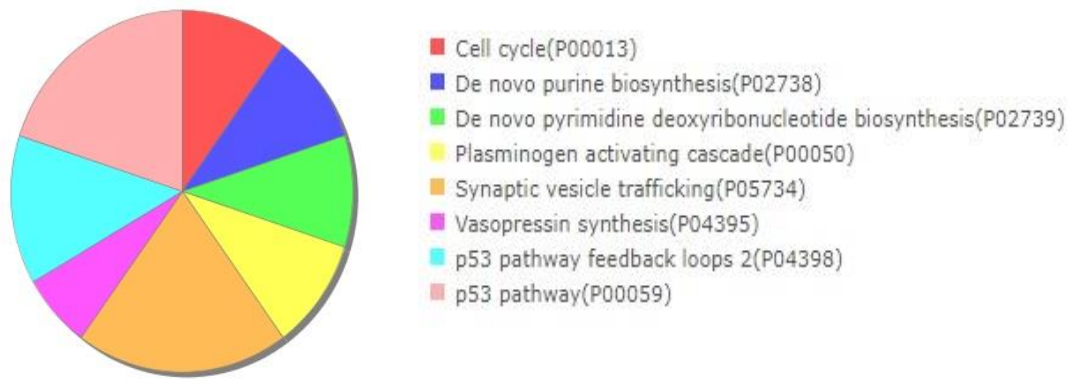
Στο πρωτεϊνικό δίκτυο που παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα υπάρχουν 676 ακμές ενώ διακρίνεται μια μεγάλη ομάδα όπου τα γονίδια είναι πιο στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους. Πολλά από τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν αντίστοιχες πρωτεΐνες οι περισσότερες από τις οποίες συμμετέχουν στην διαδικασία της μίτωσης όπως η AURKA, η CCNB1, η BUB1B, η MAD2L1 κ.ά. . Επιπλέον, κάποιες από αυτές εμπλέκονται στην εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου όπως η MELK η οποία εμπλέκεται σε διάφορες διεργασίες όπως στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, η PBK που φωσφορυλιώνεται και σχηματίζει σύμπλοκο με το TP53, η PTTG1 ρυθμιστική πρωτεΐνη που έχει κεντρικό ρόλο στην οδό p53/TP53, η TTK πιθανώς να σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων κ.ά. . Τέλος, διακρίνεται και μια μικρότερη ομάδα γονιδίων που κωδικοποιεί πρωτεΐνες που αποτελούν μέλη των κύριων οικογενειών ιστονών H1, H2A, H2B, H3, H4 .



**Εικόνα 3.7** Το πρωτεϊνικό δίκτυο των 488 γονιδίων που αναγνώρισε η STRING με το σκορ αλληλεπιδράσεων να είναι αυξημένο (0.9).

Στη συνέχεια, με την βοήθεια του εργαλείου ανάλυσης εμπλουτισμού PANTHER έγινε αναζήτηση των μοριακών μονοπατιών. Η PANTHER από τα 519 γονίδια αναγνώρισε τα 481 γονίδια και βρέθηκαν 8 μονοπάτια με 30 γονίδια να εμπλέκονται. Συγκεκριμένα, 6 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι συναπτικής μεταφοράς γονιδίων, 6 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι p53, 4 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι p53 feedback loops 2, 3 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι ενεργοποίησης πλασμινογόνου, 3 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι de novo βιοσύνθεσης δεοξυριβονουκλεοτιδίων, 3 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι de novo βιοσύνθεσης πουρίνης, 3 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι του κυτταρικού κύκλου και 2 γονίδια συμμετέχουν στο μονοπάτι σύνθεσης βαζοπρεσίνης.





**Εικόνα 3.8** Κυκλικό διάγραμμα των 8 μοριακών μονοπατιών τα οποία ανίχνευσε η Panther.

**Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>:**  
**Συζήτηση**

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία έγινε ανάλυση δεδομένων RNA-seq με σκοπό να βρεθούν τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια για τους δυο τύπους θωρακικού καρκίνου, το αδενοκαρκίνωμα και το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα.

Στην περίπτωση του αδενοκαρκινώματος μελετήθηκαν γονίδια για 58 υγιείς και 490 ασθενείς και βρέθηκαν 1.621 στατιστικώς σημαντικά γονίδια τα περισσότερα από τα οποία συμμετέχουν σε βιολογικές διεργασίες όπως απάντηση στο ερέθισμα, κυτταρική απόκριση στο ερέθισμα, ρύθμιση της ανταπόκρισης στο ερέθισμα, αναπτυξιακή διαδικασία, ανάπτυξη ιστών κ.ά., σε μοριακές λειτουργίες όπως διάφορες δραστηριότητες (ιόντων διαύλου, μεταφορέων, καναλιού κατιόντων κ.ά.) και σε μονοπάτια όπως το μονοπάτι νευροδραστικής αλληλεπίδρασης συνδέτη-υποδοχέα, το μονοπάτι ιονοτροπικού γλουταμινικού υποδοχέα και άλλους υποδοχείς που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα και τον εγκέφαλο.

Για το πλακώδες καρκίνωμα μελετήθηκαν γονίδια για 51 υγιείς και 490 ασθενείς και βρέθηκαν 2.000 στατιστικώς σημαντικά γονίδια τα περισσότερα από τα οποία συμμετέχουν σε βιολογικές διεργασίες όπως τη διεργασία του κυτταρικού κύκλου, κυτταρική διαίρεση, κυτταρική διαφοροποίηση, ανάπτυξη επιθηλίου, κ.ά., σε μοριακές λειτουργίες όπως διάφορες δεσμεύσεις (ιόντων ασβεστίου, DNA χρωματίνης, νουκλεοσωμικού DNA, κ.ά.). Έπειτα, μερικά από τα μονοπάτια που βρέθηκαν όπως το μονοπάτι p53, το μονοπάτι σηματοδότησης cadherin, το μονοπάτι σηματοδότησης PDGF καθώς και το μονοπάτι σηματοδότησης της απόπτωσης συνδέονται με την εμφάνιση καρκίνου και κυρίως εμφάνισης καρκίνου των επιθηλιακών κυττάρων.

Τέλος, τα κοινά μονοπάτια και για τους δυο τύπους είναι από τα μονοπάτια KEGG αυτό του Neuroactive ligand-receptor interaction (Νευροδραστική αλληλεπίδραση συνδέτη-υποδοχέα), από τα μονοπάτια που εντοπίστηκαν από την πλατφόρμα PANTHER το Synaptic vesicle trafficking (Συναπτική κυκλοφορία κυστιδίων) και από τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια και των δυο τύπων βρέθηκαν 519 γονίδια να είναι κοινά. Περαιτέρω ανάλυση των γονιδίων αυτών για την συσχέτιση μεταξύ των δυο τύπων θωρακικού καρκίνου κρίνεται αναγκαία.

## **Βιβλιογραφία**

- Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 98(6), 236-238
- Benjamini, Yoav, and Yocef Hochberg. 1995. "Controlling the False Discovery Rate: Practical and Powerful Approach to Multiple Testing." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*.
- "Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2012". SEER. Retrieved 2019-02-28.
- Bunnik, E. M., & Le Roch, K. G. (2013). An introduction to functional genomics and systems biology. *Advances in wound care*, 2(9), 490-498.
- "Definition of targeted therapy - NCI Dictionary of Cancer Terms". National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms: Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary>.
- Derman, B. A., Mileham, K. F., Bonomi, P. D., Batus, M., & Fidler, M. J. (2015). Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the lung: a review. *Translational lung cancer research*, 4(5), 524.
- Efron, Bradley, and R. J. Tibshirani. 1994. *An introduction to the bootstrap*.
- Ellrott, Kyle, et al. "Scalable open science approach for mutation calling of tumor exomes using multiple genomic pipelines." *Cell systems* 6.3 (2018): 271-281.
- Fay, D. S., & Gerow, K. (2013). *A biologist's guide to statistical thinking and analysis*. WormBook.
- Gandara, D. R., Hammerman, P. S., Sos, M. L., Lara, P. N., & Hirsch, F. R. (2015). *Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics*.
- Grippi, Michael A., et al., eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. McGraw-Hill Education, 2015.
- Holland, Burt, and Margaret Copenhaver. 1987. "An Improved Sequentially Rejective Bonferroni Test Procedure." *Biometrics* 43 (2):417.
- Holm, S. (1979). "A simple sequentially rejective multiple test procedure". *Scandinavian Journal of Statistics*.6(2): 65–70.
- Kenfield, S. A., Wei, E. K., Stampfer, M. J., Rosner, B. A., & Colditz, G. A. (2008). Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tobacco control*, 17(3), 198-204.
- Kukurba, K. R., & Montgomery, S. B. (2015). *RNA sequencing and analysis*. Cold Spring Harbor Protocols, 2015(11), pdb-top084970.

- Mitchell, Richard Sheppard, et al. "Chapter 13, box on morphology of adenocarcinoma." Robbins Basic Pathology (8th ed.). Philadelphia: Saunders (2007).
- Nikolaou, C., Chouvardas, P., 2015.Υπολογιστική βιολογία. [ebook] Athens: Hellenic Academic Libraries Link. Available Online at: <http://hdl.handle.net/11419/1577>
- Non-Small Cell Lung Cancer Signs and Symptoms". Cancer.org. American Cancer Society. May 16, 2016. Retrieved March 11, 2018. <https://www.cancer.org>.
- "Non-Small Cell Lung Cancer Treatment" . National Cancer Institute. 1980-01-01. Retrieved 2019-02-28. <https://www.cancer.gov>.
- Šidák, Z. K. (1967). "Rectangular Confidence Regions for the Means of Multivariate Normal Distributions". Journal of the American Statistical Association.62(318): 626–633.
- "The Cancer Genome Atlas homepage". NCI and the NHGRI. What Is Cancer? - National Cancer Institute <https://www.cancer.gov>., "What Is Non-Small Cell Lung Cancer?" <https://www.cancer.org>.
- Zappa, C., & Mousa, S. A. (2016). Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Translational lung cancer research, 5(3), 288.

## **Παράρτημα**

**Αδενοκαρκίνωμα (τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια)**

ID	logFC				
ABCA11P	5.728	AMN1	2.313	BARHL2	7.702
ABCA13	2.552	ANGEL2	-2.279	BARX1	4.040
ABCA7	-3.013	ANGPT2	-4.575	BARX2	4.686
ABCA8	-2.092	ANGPT4	-2.686	BCAR4	2.262
ABCB1	2.393	ANGPTL6	-4.552	BCDIN3D	-2.611
ABCC12	-2.038	ANKRD19	-4.376	BCL2L14	3.613
ABCC1	3.727	ANKRD20B	2.792	BDNFOS	-2.421
ABCC2	2.585	ANKRD28	-2.225	BDP1	2.694
ABCG1	-2.156	ANKRD34A	5.005	BHLHE41	2.550
ABI2	-2.520	ANKRD34B	-2.503	BIRC3	3.491
ABO	5.107	ANKS3	4.439	BLMH	2.026
ACAD9	-3.135	ANKZF1	3.947	BMP7	2.832
ACCN4	2.539	ANO1	-2.597	BMP8B	-2.202
ACOX3	-2.067	ANUBL1	6.451	BPIL1	3.038
ACRC	2.674	ANXA8L1	-2.473	BRD9	3.685
ACVR2B	-2.479	AOC2	-2.538	BRS3	2.897
ACY1	2.204	APBA1	2.137	BRSK1	2.356
ADAM11	3.272	APC2	4.088	BTNL8	-3.477
ADAM23	2.402	APOBEC3A	2.457	BTRC	3.422
ADAM29	3.684	APOL6	-2.095	BUB1B	3.033
ADAM30	2.085	AQP3	-2.881	C10ORF114	-2.631
ADAM5P	2.141	ARHGAP10	2.132	C10ORF62	-4.415
ADAM7	2.196	ARHGAP11A	2.009	C10ORF90	2.042
ADAMTS13	2.791	ARHGAP30	-2.116	C11ORF65	-2.071
ADAMTS15	2.278	ARHGAP5	-2.551	C12ORF26	2.785
ADAMTS19	-2.330	ARHGEF12	-2.525	C12ORF54	6.044
ADAMTS7	-3.493	ARNT2	2.561	C12ORF69	2.117
ADAMTSL2	-2.415	ART3	-2.130	C12ORF77	-2.823
ADH1A	-3.190	ART5	2.944	C13ORF29	-2.409
ADK	3.194	ASCC3	4.671	C13ORF35	-5.323
ADRA2C	-3.023	ASF1A	2.298	C14ORF104	2.698
ADRB1	-3.092	ASNS	-2.725	C14ORF129	-2.540
AFF2	-2.382	ASPG	2.793	C14ORF183	2.939
AGBL5	-4.931	ATOH1	2.261	C14ORF37	2.269
AGPS	2.476	ATP10A	4.362	C15ORF41	2.997
AGTR1	-2.186	ATP1B4	2.006	C15ORF44	3.023
AHI1	2.245	ATP6V0A2	2.029	C15ORF5	2.299
AIM1	2.296	ATP6VIC1	2.168	C16ORF74	2.398
AK2	2.309	AURKAPS1	2.779	C17ORF51	2.782
AKAP1	-2.655	AURKA	3.710	C17ORF73	2.607
AKR1A1	5.693	AVPR1A	3.038	C18ORF26	3.052
AKR1B10	7.022	AVP	3.324	C19ORF40	2.055
AKR1B1	3.423	AWAT1	-2.692	C19ORF57	-3.914
AKR1C1	4.525	B3GALTL	2.173	C19ORF76	4.997
AKR1C2	2.060	B3GNT2	3.768	C1QL1	5.107
AKR7A2	4.007	B3GNT3	2.983	C1QTNF4	2.387
AKR7A3	2.975	B3GNT5	4.790	C1QTNF6	-2.433
ALGIL2	3.713	B3GNTL1	2.831	C1ORF105	2.250
ALOX12B	2.697	B4GALNT1	3.843	C1ORF111	2.009
		B4GALNT3	4.618	C1ORF133	2.428



C1ORF168	2.915
C1ORF180	3.951
C1ORF192	-2.274
C1ORF59	4.332
C1ORF64	4.663
C1ORF86	-2.506
C1ORF94	2.451
C20ORF144	2.384
C20ORF152	-2.472
C20ORF196	2.847
C20ORF201	-2.520
C20ORF56	3.016
C20ORF7	-2.237
C21ORF122	3.546
C21ORF96	4.628
C2CD3	3.794
C2CD4C	2.436
C2ORF3	-2.604
C2ORF70	-3.811
C2ORF71	2.075
C2ORF82	2.682
C3ORF27	4.150
C3ORF55	4.588
C3ORF71	2.559
C4ORF21	-2.037
C4ORF47	2.028
C5ORF45	2.935
C6ORF103	-2.162
C6ORF115	-2.239
C6ORF126	7.260
C6ORF154	-2.535
C6ORF170	-2.350
C6ORF174	2.804
C6ORF217	3.706
C6ORF221	5.788
C6ORF227	-2.513
C6	2.501
C7ORF51	3.037
C7ORF57	-2.063
C8A	-2.566
C8G	2.631
C8ORFK29	-2.188
C8ORF71	2.584
C8ORF74	2.602
C8ORF83	-2.477
C8ORF86	2.596
C9ORF139	3.877
C9ORF172	2.951
C9ORF23	-2.379
C9ORF50	2.637

C9ORF82	2.302
C9	5.227
CA3	-4.388
CA8	5.901
CABP7	4.935
CACNA1A	2.838
CACNA2D1	-2.291
CACNG2	2.097
CALCOCO2	-2.729
CALML5	2.385
CAMK2A	3.262
CAPN3	2.002
CAPS2	-2.117
CARD11	3.484
CASQ1	-2.831
CATSPER4	3.536
CAT	-3.357
CAV1	-2.374
CBLB	3.347
CBX1	2.311
CCDC127	2.808
CCDC140	-3.381
CCDC153	2.608
CCDC47	-2.730
CCDC64B	2.151
CCDC84	-2.644
CCL14CCL15	-2.500
CCL22	-2.552
CCL24	2.285
CCNA1	3.032
CCNB1IP1	2.931
CCNB1	3.344
CCNDBP1	2.466
CCNE1	2.586
CCNE2	2.156
CCR9	-2.434
CCT8	-2.834
CD300A	-2.033
CD300LF	-5.033
CD34	-2.908
CD4	-2.240
CD8B	-2.164
CDAN1	2.439
CDC20B	4.007
CDC5L	3.276
CDC7	3.234
CDCA2	3.597
CDCA4	3.049
CDCA7L	2.820
CDCA7	3.252

CDH16	6.056
CDH18	-2.222
CDH26	2.200
CDH2	2.863
CDH4	-2.451
CDHR4	4.645
CDK19	2.491
CDKN2AIP	3.333
CDKN2D	2.934
CDNF	-2.684
CDSN	2.969
CDX1	6.280
CEACAM19	2.143
CEACAM4	4.881
CECR6	2.515
CELA2A	-4.926
CELF4	3.600
CELSR2	3.368
CEND1	3.873
CENPC1	2.804
CENPE	3.580
CENPH	3.351
CENPJ	2.480
CEP350	3.041
CETP	2.076
CFDP1	-2.274
CFHR2	2.077
CFHR3	2.954
CFLP1	-2.111
CGGBP1	-2.200
CHAF1A	2.145
CHDH	2.191
CHRAC1	-2.285
CHRFAM7A	-4.427
CHRNA1	-3.537
CHRNA4	3.847
CHRN3	3.225
CIITA	3.256
CILP2	2.347
CITED4	2.139
CIZ1	2.275
CKLF	2.731
CKMT1A	2.902
CKMT2	3.254
CLCA2	3.231
CLC	4.264
CLDN17	-3.531
CLDN25	3.078
CLDN2	2.045
CLDN4	-2.643

CLDN8	2.240
CLEC12B	-2.200
CLEC18C	-2.285
CLEC3A	-3.581
CLEC4G	-4.751
CLIC4	-3.575
CLRN3	3.290
CMTM1	-2.627
CNFN	2.468
CNGA2	4.920
CNGA4	3.090
CNGB1	3.646
CNTD1	4.472
CNTD2	-2.348
CNTN5	-3.719
CNTNAP1	2.890
CNTNAP3	4.117
COBRA1	2.696
COIL	4.572
COL10A1	7.003
COL16A1	4.393
COL19A1	2.943
COL21A1	3.634
COL23A1	2.341
COL24A1	4.742
COL2A1	2.564
COL4A6	2.085
COL5A1	2.228
COL6A4P2	-2.869
COL6A6	3.449
COL9A1	2.115
COL9A3	-2.290
COMMD9	2.957
CORO2A	-2.249
CPB1	-2.583
CPNE6	3.242
CPPED1	6.700
CPXCR1	2.257
CPZ	3.688
CRABP1	5.648
CRK	4.078
CRP	-2.456
CRYGD	3.987
CSAD	5.001
CSAG1	9.129
CSAG2	5.237
CSPP1	-2.415
CST1	2.427
CT62	6.673
CTAG1B	5.999

CTGF	2.984
CXCL13	4.338
CXCL9	-2.952
CXCR2P1	-2.619
CXORF59	7.156
CXORF61	3.262
CYP21A2	6.840
CYP24A1	2.978
CYP27B1	2.988
CYP2C8	2.175
CYP2C9	2.858
CYP2E1	-2.312
CYP3A5	-3.454
CYP4A22	-2.443
CYP4F2	3.692
CYTSB	-2.202
DAB2	-2.628
DAP	-2.405
DCST1	2.739
DDIT3	3.195
DDX11	2.108
DEFB125	6.071
DENR	2.628
DEPDC1B	4.033
DEPDC6	2.363
DERL2	2.287
DERL3	-2.992
DIO1	2.270
DIP2C	2.345
DKFZP779M0	2.543
DKK1	-2.244
DLAT	-2.212
DLGAP4	2.597
DLL1	5.111
DLX2	2.337
DLX5	4.359
DLX6AS	5.197
DMRTA1	4.260
DMXL2	2.202
DNAH12	2.165
DNAJC11	3.941
DNAJC21	2.117
DNASE1L2	-3.421
DNASE1	-2.895
DNMT3A	2.027
DPEP1	-2.214
DPM3	2.218
DPYS	3.280
DRGX	3.304
DSCR6	4.579

DSPP	2.257
DTHD1	2.017
DULLARD	-2.546
DUSP12	3.714
DUSP3	2.086
DUSP4	2.084
DUX4	-2.552
E2F1	2.311
E2F6	2.523
E2F7	3.639
ECM2	-2.304
ECT2L	2.305
EDN2	-2.696
EDNRA	-3.457
EFNA2	3.104
EFNA3	2.318
EGFR	2.097
EGLN2	2.745
ELOVL3	2.120
EMB	-2.684
EMP1	-2.655
EMP3	-2.896
EMR2	-3.264
EN1	4.346
ENO2	2.671
ENPP2	2.114
ENTPD7	4.091
EP400	-2.629
EPGN	3.806
EPHA5	2.208
EPHB1	2.356
EPHX2	2.269
EPHX3	2.801
EPN2	2.614
EPPK1	3.384
EPX	6.141
ERCC8	2.512
ERGIC3	-2.168
ERN1	3.118
ERO1LB	2.224
ESCO1	2.307
ESM1	3.450
ESPNL	2.811
ESPNP	2.538
ETV3	4.058
EXD3	3.669
EYA1	2.004
EZH1	2.425
F11	2.911
F5	2.921

F9	2.600
FABP3	-4.848
FAM106C	-4.513
FAM111A	2.328
FAM131B	2.843
FAM131C	2.965
FAM132A	5.651
FAM150A	-3.155
FAM155A	2.668
FAM162A	-2.290
FAM169A	2.851
FAM188B	-2.231
FAM189A1	-2.992
FAM40A	2.486
FAM46A	-2.814
FAM63B	2.981
FAM71E2	2.675
FAM71F2	2.506
FAM72A	2.448
FAM72B	2.610
FAM82B	6.209
FAM83A	3.190
FAM83C	2.384
FAM83E	2.490
FAM92A3	-2.052
FAM9A	5.467
FAM9C	2.045
FANCG	2.196
FANK1	2.477
FAT2	-2.141
FBXO31	2.617
FCN2	-4.468
FCRL1	2.126
FCRL3	2.112
FCRL4	2.600
FEN1	4.456
FERD3L	3.373
FEV	-2.067
FGD4	-2.209
FGF10	4.018
FGF23	-2.044
FGFBP1	-2.854
FGFR3	-2.419
FGG	4.785
FGL2	-2.001
FHIT	-3.365
FHL1	2.068
FHL3	-2.795
FIBCD1	-2.069
FIG4	-3.552

FLJ11235	2.055
FLJ14107	2.425
FLJ40292	2.716
FMO1	-3.201
FNBP4	2.501
FOLR4	-3.391
FOXA2	2.425
FOXA3	4.031
FOXC2	2.346
FOXD2	3.225
FOXD4	4.347
FOXE3	-2.620
FOXI2	7.827
FOXL2	3.629
FOXP2	2.183
FPR1	-3.130
FRMD1	-2.663
FSDIL	2.943
FSTL3	2.305
FUT1	3.077
FUT2	2.417
FUT5	3.607
FUT8	2.489
FXR2	-2.928
GABBR1	2.296
GABRA2	6.333
GABRG1	4.693
GABRR3	4.137
GALNT13	3.821
GAN	2.321
GAST	-2.020
GATSL1	2.006
GBP6	-2.254
GBX1	3.193
GCK	2.305
GCNT2	4.710
GCNT7	-3.297
GDAP2	2.658
GDEP	-3.075
GDF1	-4.625
GFRA2	3.136
GHRL	-2.016
GIMAP5	-2.026
GIMAP7	-2.406
GIN1	3.087
GINS1	3.046
GINS3	2.588
GIPR	3.219
GJB1	4.515
GJB2	3.269

GJB3	2.823
GJB4	2.454
GJB5	5.229
GLB1L2	5.345
GLCE	2.431
GLDC	-2.447
GLIPR1	-2.098
GNG3	4.517
GNG8	6.093
GOLGA6L9	3.107
GOLIM4	2.691
GP6	-3.299
GP9	-2.601
GPC2	-2.017
GPD1L	-3.998
GPD2	-2.119
GPHN	-3.667
GPLD1	-4.497
GPM6A	-2.036
GPR109B	2.558
GPR111	-2.481
GPR114	4.683
GPR119	-2.287
GPR144	-2.196
GPR179	-2.114
GPR18	2.479
GPR34	2.668
GPR37L1	2.846
GPR78	2.540
GPR85	4.122
GPRC6A	2.799
GPSM3	3.295
GPT2	2.071
GPX1	4.168
GPX2	-2.144
GRAP	-2.445
GREB1L	2.925
GREB1	5.100
GRHL2	2.335
GRHPR	-3.844
GRIK1	2.927
GRIK3	-2.841
GRIK4	2.210
GRIK5	3.458
GRIN2C	2.775
GRK4	-2.403
GRP	-2.303
GSC2	2.976
GSDMA	2.201
GSDMB	2.647

GSTA2	-2.640
GSTM4	-2.465
GTPBP8	3.182
GTSF1	4.434
GUCY2D	4.064
GUCY2F	2.670
GYG1	2.036
GYG2	2.615
GYPE	-3.531
HAAO	2.330
HAGH	2.388
HAR1A	2.220
HAUS8	4.616
HAX1	-4.493
HBA1	-4.228
HBBP1	-4.226
HBE1	-2.572
HBII5246	-4.631
HCN1	2.761
HECW2	-2.091
HELB	2.983
HES5	3.000
HGC63	4.190
HGD	2.738
HHIPL1	6.233
HHIPL2	-2.581
HHLA1	2.369
HIST1H1A	3.334
HIST1H1D	2.422
HIST1H2AA	2.918
HIST1H2AD	3.323
HIST1H2AE	2.388
HIST1H2AG	2.482
HIST1H2AH	4.287
HIST1H2AK	3.087
HIST1H2AL	3.952
HIST1H2BA	2.918
HIST1H2BC	2.531
HIST1H2BE	3.720
HIST1H2BF	3.487
HIST1H2BG	3.581
HIST1H2BH	2.366
HIST1H2BL	3.302
HIST1H2BN	2.917
HIST1H3A	3.417
HIST1H3B	4.153
HIST1H3C	3.163
HIST1H3E	2.065
HIST1H3F	3.266
HIST1H3G	2.184

HIST1H3I	4.706
HIST1H3J	3.204
HIST1H4D	2.768
HIST1H4G	2.255
HIST1H4L	2.117
HIST2H4A	2.329
HIVEP3	3.726
HMG20B	2.295
HMGA1	3.969
HMGB3L1	3.610
HMHB1	3.444
HNF4A	3.647
HORMAD2	7.098
HOTAIR	4.454
HOXA11AS	4.403
HOXA9	6.365
HOXB6	2.159
HOXB7	3.458
HOXB8	7.268
HOXB9	6.118
HOXC10	7.465
HOXC12	7.214
HOXC5	2.546
HOXC6	2.615
HOXC8	3.403
HOXD10	6.758
HOXD3	2.538
HPCA	3.562
HRASLS5	2.947
HS6ST1	3.535
HSD17B4	-2.200
HSPA12A	-2.793
HSPB2	-2.694
HSPB3	-2.408
HTR1B	2.827
HTR2C	6.209
IFNB1	3.057
IGF2AS	6.819
IGF2BP2	3.633
IGFBP2	2.200
IGFL1	4.349
IGLL3	2.542
IGLON5	-2.799
IGSF9B	3.595
IL17RD	2.492
IL1F10	6.554
IL1F6	7.060
IL1F8	4.816
IL1RAPL1	6.509
IL1RAP	-3.172

IL1RL1	2.102
IL20RA	3.371
IL22RA1	3.820
IL22	2.767
IL27	2.729
IL28A	2.848
IL2	4.594
IL32	-2.196
IL3	2.099
IL6	-2.010
INGX	6.896
INHBE	-3.447
INSL3	9.208
IQCF5	2.501
IQGAP2	3.688
IQSEC2	-2.719
ITGA10	3.071
ITGA7	-2.147
ITIH4	3.185
ITLN1	-4.910
ITPK1	2.929
IVD	2.382
JAKMIP2	2.076
JAKMIP3	-2.360
JPH2	2.724
JPH3	-2.532
JRK	3.105
KAAG1	-2.806
KANK2	-2.889
KCNA3	-4.186
KCNA4	-2.237
KCNA6	3.242
KCND1	2.211
KCNE1L	-2.127
KCNE3	2.203
KCNG1	2.332
KCNH7	2.108
KCNH8	-2.254
KCNIP4	2.310
KCNK10	3.813
KCNN3	3.393
KCNQ2	2.505
KCNQ4	2.760
KCNT1	-3.106
KCNT2	2.642
KCNU1	3.970
KCNV2	2.233
KIAA0406	-2.778
KIAA1191	2.069
KIAA1310	-2.093

KIAA1432	-2.002
KIAA1671	-2.480
KIDINS220	2.236
KIF13B	2.379
KIF14	3.419
KIF16B	-2.061
KIF18A	3.942
KIF19	5.732
KIF22	2.716
KIF26A	3.184
KIF2B	4.063
KIF3C	4.188
KIF4B	3.385
KIFAP3	2.685
KIR3DX1	4.176
KIRREL	3.519
KISS1R	2.457
KLF3	-2.343
KLHDC7B	2.253
KLK11	4.837
KLK5	7.019
KLRK1	-2.256
KNG1	2.410
KPNA1	2.015
KRT14	2.727
KRT15	4.921
KRT16	2.817
KRT31	2.085
KRT39	3.797
KRT5	5.487
KRT6A	4.656
KRT6B	4.560
KRT82	7.021
KRT85	3.214
KRTAP101	3.755
KRTAP412	7.301
KRTAP511	2.041
KRTAP53	2.032
LACTB	2.025
LAMP2	-2.647
LBX1	2.159
LCN10	2.586
LCN1	2.613
LCTL	4.466
LDB1	-2.598
LDLRAP1	-2.097
LELP1	3.157
LGALS3	2.541
LGI1	2.897
LGI2	-4.106

LGMN	2.413
LGR6	4.474
LHB	2.637
LHFPL3	3.147
LHFPL4	4.483
LHX1	5.107
LILRA4	-2.004
LILRP2	-3.220
LIMS1	-2.733
LIN28A	10.638
LIN54	-2.080
LIN9	2.484
LIPJ	7.411
LIPM	-3.100
LMX1A	2.043
LOC100128023	2.948
LOC100128542	2.891
LOC100131496	4.376
LOC100131691	5.288
LOC100133331	3.134
LOC100190939	5.077
LOC100192426	2.764
LOC100240726	2.717
LOC100287704	-2.496
LOC100302640	-2.219
LOC126536	4.169
LOC145820	4.157
LOC148696	3.261
LOC150185	3.313
LOC152225	4.275
LOC157627	-2.654
LOC254312	2.758
LOC284788	3.678
LOC285456	4.047
LOC285501	3.006
LOC285627	4.360
LOC285692	2.119
LOC285780	-2.193
LOC286367	2.800
LOC286467	5.895
LOC339568	4.043
LOC388387	2.680
LOC389333	2.115
LOC389705	2.262
LOC399815	3.619
LOC400804	-2.722
LOC440356	4.428
LOC440905	3.827
LOC441177	4.062
LOC554202	3.690

LOC572558	-2.407
LOC643486	3.402
LOC643763	4.730
LOC644669	4.824
LOC645323	5.433
LOC647946	3.515
LOC723809	-2.210
LOC729668	4.706
LOC731789	3.779
LOC84740	6.384
LOC96610	2.404
LOXHD1	-2.414
LPL	-2.006
LRIT1	2.864
LRRC15	2.411
LRRC18	-2.342
LRRC2	-2.588
LRRC32	-2.300
LRRC36	-2.933
LRRIQ4	2.543
LRRK2	-2.038
LRRN3	-3.016
LST3TM12	9.943
LTBP4	-2.173
LY6D	5.973
LY6G6E	-3.822
LY6K	3.777
LYPD1	4.076
LYPD3	3.561
LYPD6B	2.161
LYVE1	-3.211
LYZL4	2.789
MAD2L1	2.767
MAGEA12	7.607
MAGEA1	7.591
MAGEA2	7.220
MAGEA3	8.398
MAGEA6	7.979
MAGEA9B	8.725
MAGED4B	2.214
MAGED4	2.422
MAG	-2.068
MAMDC2	-2.714
MAP7D2	3.644
MARCO	-2.894
MASP1	-2.741
MAST1	3.620
MB	3.336
MC1R	2.009
MC4R	2.988

MCHR1	2.304
MCM10	3.953
MCM2	2.123
MCM4	2.282
MDK	3.143
MEG8	2.192
MEGF10	2.809
MELK	4.077
MESP1	2.504
MESP2	3.367
METTTL11B	4.829
METTTL7B	2.687
MEX3A	4.267
MFAP3L	-2.103
MFAP4	-2.552
MFI2	3.366
MFSD2B	2.131
MFSD6L	2.023
MGAT3	-2.984
MGC14436	3.914
MGC27382	-3.049
MGC2889	3.208
MGC29506	2.166
MGC42105	-2.459
MGC87042	2.706
MIOX	4.802
MKI67	3.158
MKRN3	2.666
MLF1IP	2.298
MLLT11	2.231
MME	-2.615
MMP11	5.460
MMP12	4.150
MMP13	6.321
MMP17	2.831
MMP3	4.742
MMP7	2.077
MMP9	2.106
MMRN1	-2.327
MMRN2	-2.091
MND1	3.730
MNX1	4.424
MOGAT1	-3.011
MOGAT2	2.141
MRC1	-2.289
MS4A7	-2.133
MSI1	2.695
MSL3L2	2.715
MSLNL	3.338
MSR1	-2.235

MT1H	2.504
MT1M	-2.654
MTL5	2.866
MTNR1A	4.126
MUC13	6.127
MUC16	2.899
MUC20	2.295
MUC21	3.889
MUC4	2.504
MUC5B	4.021
MUSK	-2.027
MYADML2	2.592
MYBL2	4.000
MYBPC2	2.086
MYCNOS	2.939
MYCN	3.946
MYCT1	-2.224
MYEOV	6.555
MYH16	3.708
MYH2	-3.602
MYO3B	4.177
MYO7A	2.203
MYOC	-4.605
NAT8L	3.400
NCAPG	3.393
NCAPH	3.363
NCCRP1	3.931
NCKAP5	-3.595
NCRNA00032	-2.278
NCRNA00111	3.476
NCRNA00160	4.548
NDC80	3.640
NDRG4	-2.134
NEB	2.350
NECAB1	-3.205
NEFH	2.665
NEIL3	4.644
NEK2	3.936
NELL1	3.408
NETO1	5.245
NFKBIL2	2.520
NGEF	3.151
NKAIN1	5.060
NKAIN2	2.101
NKPD1	2.764
NKX12	6.801
NKX32	3.700
NLRC4	-2.168
NME1	2.271
NMNAT2	2.735

NMUR1	-2.668
NMU	5.815
NOTO	3.305
NOVA2	-2.157
NPAS3	2.355
NPBWR1	3.291
NPC1L1	4.941
NPFFR2	3.418
NPR1	-2.549
NPW	5.525
NQO1	3.044
NR0B1	6.497
NR2E1	5.467
NR4A3	-2.223
NRG3	-2.443
NRK	3.985
NT5C1A	3.033
NTM	-2.018
NUF2	4.255
NUP210L	2.864
NUSAP1	2.713
NXF3	-2.116
NXPH3	-2.359
NXPH4	4.379
NYX	2.256
OCIAD2	2.255
ODAM	-3.319
ODF3L1	-2.486
ODZ1	2.257
OGDHL	4.092
OGN	-2.512
OIP5	2.932
OLR1	-2.480
OMP	2.585
ONECUT1	8.315
ONECUT2	4.977
OPALIN	2.346
OPN4	2.267
OPRD1	6.130
OPRK1	2.125
OPRM1	3.304
OR10G2	2.339
OR10H1	5.319
OR10H2	3.601
OR10H5	5.797
OR1F1	5.400
OR1J1	2.326
OR1J4	2.462
OR1M1	2.686
OR1Q1	2.408

OR2B11	-2.220
OR2B6	4.191
OR2W3	-2.070
OR52K2	-2.084
OR52L1	2.516
OR56A3	5.954
OR5E1P	-2.680
OR5P3	-3.038
OR6B2	2.939
OR6K3	-4.369
OR6N1	-3.522
OR7E37P	-2.320
OR7E91P	2.021
ORC1L	3.189
ORC6L	3.329
ORM2	2.187
OSCAR	-2.150
OTC	-4.036
OTUD1	-2.099
OTX1	3.424
OVCH1	-4.719
OVCH2	-3.424
OVOL1	2.417
OXT	2.772
P2RY6	3.067
P4HA3	2.598
PABPC1L	2.219
PACRG	-2.139
PACSN1	2.577
PADI4	-2.889
PAEP	8.047
PAFAH1B3	2.277
PAK3	2.565
PALM2AKAP	-2.404
PALMD	-2.043
PANX2	2.549
PATE2	3.521
PATE4	2.976
PAX7	6.595
PAX9	2.814
PBK	3.733
PCDH15	-3.362
PCDH9	-2.071
PCOLCE2	-2.339
PCP4	5.954
PCSK1N	2.421
PDK4	-2.390
PDX1	10.054
PDZD2	-2.268
PEAR1	-2.022

PEBP4	-2.477
PECAM1	-2.188
PF4	-2.182
PFKP	2.272
PGK2	3.583
PGLYRP1	-2.673
PGLYRP3	6.847
PGLYRP4	4.789
PHACTR1	-2.299
PHLDA2	2.378
PHOSPHO1	-2.169
PIF1	2.512
PIK3C2G	2.335
PIP5K1B	-2.238
PITX1	4.579
PITX2	8.629
PIWIL1	5.421
PKD1L2	3.018
PKIB	2.085
PKMYT1	3.297
PKNOX2	-2.450
PKP1	2.366
PLA2G1B	-2.113
PLA2G2C	3.572
PLA2G2F	6.324
PLA2G4A	2.522
PLA2G4F	-2.525
PLAC1	5.005
PLAC9	-2.908
PLAU	2.632
PLD5	3.243
PLEK2	2.857
PLEKHG6	2.078
PLEKHN1	3.724
PLK1	3.525
PLK4	2.224
PLK5P	3.689
PLOD2	2.087
PLSCR2	2.090
PLUNC	5.236
PLXNB3	3.775
PNLIPRP3	4.109
PNMA3	2.774
PNMA6A	2.215
PODNL1	2.996
PODXL2	3.330
POLE2	3.199
POLQ	3.483
POM121L2	2.496
PON1	2.326

POU6F2	4.230
PP14571	2.143
PPAP2C	2.434
PPAPDC1A	4.746
PPAT	2.056
PPFIA4	2.602
PPP1R14B	2.129
PPP1R14D	6.803
PPP2R2C	5.156
PPY2	7.176
PRAM1	-2.263
PRAME	7.665
PRC1	2.686
PRDM12	3.443
PRDM13	7.867
PRDM14	2.539
PRDM7	3.297
PREX2	-2.095
PRKCG	3.061
PRKG2	-2.875
PROC	4.566
PROK2	-2.145
PROM2	2.669
PRR11	2.846
PRR19	2.343
PRRX2	2.321
PRSS35	-2.152
PRSS3	6.131
PRSS50	3.724
PRSS54	2.607
PRSS55	2.027
PRX	-3.307
PSAT1	3.646
PTCHD2	2.449
PTCRA	-2.268
PTGES	3.100
PTH1R	-2.018
PTHLH	2.894
PTPN21	-2.461
PTPN5	-3.793
PTPRB	-2.718
PTPRH	5.744
PTPRQ	-4.203
PTPRZ1	2.319
PTRF	-2.009
PTTG1	2.517
PTTG3P	2.042
PVRL4	2.378
PVT1	2.638
PYCR1	3.783

QPCT	2.707
RAB26	3.963
RAB3B	4.749
RAC3	2.421
RAD51AP1	2.264
RAD51	2.529
RAD54L	3.829
RADIL	-2.283
RAET1K	2.484
RAI2	-2.039
RAMP1	2.225
RAMP2	-2.836
RAMP3	-3.204
RANBP3L	-2.008
RASAL1	4.480
RASGEF1A	2.176
RASGRF1	-2.048
RASGRP4	-2.032
RASIP1	-2.313
RBP2	-3.086
RCC1	2.155
RCOR2	3.181
RDH8	2.458
RDM1	4.344
RECQL4	3.465
REEP6	2.332
RETN	-2.970
RET	3.158
RFX8	2.774
RGS17	4.304
RGS20	2.963
RGS7	3.568
RGS9	-2.793
RHBDL1	3.537
RHBDL2	3.024
RHBG	5.037
RHCE	2.516
RHOV	3.628
RIMBP2	2.625
RIMS2	3.910
RLN3	2.811
RMST	-2.150
RNASE10	3.326
RNF182	-2.037
RNF183	4.237
RNF186	5.477
RNF222	2.717
RNFT2	2.324
ROBO4	-2.821
RP1177G62	-2.058

RPH3A	-2.124
RPL23AP32	-2.049
RPL39L	2.546
RPSAP52	5.420
RRM2	3.327
RS1	-3.747
RSPO1	-3.579
RSPO2	-2.774
RSPO4	-2.208
RTKN2	-4.111
RTN4RL2	3.042
RUFY4	2.480
RXFP1	-3.376
RXFP2	-2.917
RXRG	-2.402
S100A12	-2.098
S100A3	-2.225
S100A5	2.898
S100P	5.079
S1PR1	-2.805
SAA1	2.091
SALL1	6.216
SALL4	3.549
SBK1	2.633
SC65	2.114
SCG5	3.031
SCGB1A1	-3.245
SCN1A	-2.048
SCN4B	-2.796
SCN7A	-2.411
SCN8A	3.111
SCUBE1	-3.497
SCUBE3	2.716
SDPR	-3.292
SELP	-2.354
SEMA3G	-3.262
SEMA5A	-2.542
SEMA6A	-2.670
SEMA6D	-2.168
SERINC2	2.135
SERPINA4	8.707
SERPINA5	2.528
SERPINB5	4.576
SFRP5	-2.542
SFRS13B	2.202
SFTPA1	-2.715
SFTPA2	-2.589
SFTPC	-4.615
SFTPD	-2.169
SGCG	-3.939

SGEF	-2.683
SGK2	3.338
SGOL1	3.584
SH2D3C	-2.251
SH2D4B	-2.408
SH2D5	2.315
SH3GL2	-2.134
SH3GL3	-4.433
SHCBP1	2.466
SIGLEC11	-2.466
SIRPB1	-2.499
SIRPD	-2.435
SIX1	2.399
SIX2	3.437
SKA1	3.245
SKA3	3.456
SLAMF9	2.085
SLC14A1	-2.856
SLC14A2	4.770
SLC15A1	4.602
SLC16A14	2.912
SLC16A8	2.407
SLC16A9	3.161
SLC17A9	2.522
SLC19A3	-2.928
SLC1A1	-2.194
SLC1A7	3.283
SLC22A18AS	3.383
SLC24A2	5.759
SLC24A4	-2.105
SLC25A10	2.214
SLC27A6	-2.368
SLC28A1	2.370
SLC28A2	5.719
SLC29A4	3.382
SLC2A1	3.602
SLC2A5	2.665
SLC30A2	3.544
SLC35F3	2.425
SLC39A5	5.252
SLC39A8	-2.464
SLC44A5	2.499
SLC4A11	2.015
SLC4A3	2.030
SLC5A12	2.677
SLC5A4	-2.295
SLC5A5	3.768
SLC5A9	-2.808
SLC6A11	4.825
SLC6A13	-2.714



SLC6A17	2.813
SLC6A3	4.274
SLC6A4	-6.351
SLC7A10	5.487
SLC7A11	3.052
SLC7A5	2.658
SLC7A9	3.714
SLC9A2	2.412
SLCO1A2	-3.088
SLCO1B3	7.524
SLCO5A1	2.959
SLCO6A1	4.798
SLIT2	-2.475
SLIT3	-2.143
SLITRK2	-2.509
SMAD6	-2.621
SMC1B	5.268
SMOC1	4.048
SMPX	3.146
SNHG4	2.050
SNORA52	2.410
SNORA76	3.957
SOHLH2	5.097
SOSTDC1	-3.623
SOX17	-2.695
SOX1	3.726
SOX21	2.700
SOX30	2.023
SOX7	-2.878
SP5	2.560
SP8	7.302
SPAG4	3.246
SPAG5	3.410
SPATA4	-2.159
SPATS1	-2.290
SPC24	3.419
SPC25	3.064
SPDEF	3.343
SPEM1	3.041
SPERT	5.153
SPINK1	6.792
SPINK2	3.089
SPN	-2.199
SPOCK1	3.232
SPOCK2	-3.108
SPP1	4.865
SPP2	9.891
SPRED3	3.059
SPRR2C	2.036
SPRYD5	5.661

SPTBN2	2.633
SPTB	3.113
SRD5A1	2.057
SRMS	3.700
SRPK3	3.889
SRPX2	2.441
SRRM3	2.408
SSTR1	-2.150
SSTR4	-4.123
SSTR5	4.399
ST6GALNAC1	2.010
ST6GALNAC5	-2.225
ST8SIA6	-3.482
STAC	-2.054
STARD13	-2.030
STARD8	-2.211
STEAP1	2.920
STIL	2.711
STK31	2.300
STK32A	2.221
STOML3	-2.062
STRA6	4.829
STRC	2.185
STX11	-3.005
STX1A	3.246
STXBP6	-2.999
STYK1	2.770
SULF1	2.652
SULT1C4	-2.290
SULT4A1	3.887
SUN3	5.319
SVEP1	-2.120
SYCP2	2.438
SYN2	-3.140
SYNGR3	2.970
SYNGR4	4.671
SYNPO2L	-2.861
SYT12	5.616
SYT13	4.178
SYT15	-2.884
SYT16	3.536
SYT2	3.411
SYT5	2.901
SYT7	3.529
TAL1	-2.854
TAS1R3	2.391
TAS2R1	2.552
TAS2R38	5.846
TBC1D29	2.659
TBC1D3P2	2.344

TBR1	2.747
TBX15	3.914
TBX18	3.085
TBX3	-2.096
TBX4	-2.151
TCAM1P	4.562
TCEAL2	-2.389
TCEB3B	2.224
TCF21	-3.054
TCN1	6.841
TDRD1	3.521
TDRD5	4.312
TEKT1	-2.283
TEKT5	2.931
TEK	-3.291
TERT	5.869
TESC	3.698
TFAP2A	3.890
TFAP2D	7.616
TFF1	9.718
TFF3	3.115
TFR2	3.671
TGFBR3	-2.583
TGM5	3.924
TGM7	2.627
THBD	-2.422
THBS2	3.029
THEG	4.467
THPO	3.405
THSD1	-2.221
TH	2.655
TINAG	8.113
TK1	2.762
TLL2	3.553
TLX1NB	5.561
TMEM100	-4.310
TMEM105	2.253
TMEM132A	2.077
TMEM132C	-2.075
TMEM145	3.647
TMEM156	2.663
TMEM171	3.041
TMEM184A	3.187
TMEM212	-2.212
TMEM215	2.279
TMEM232	-2.009
TMEM52	2.097
TMEM59L	4.409
TMEM63C	4.246
TMEM74	2.514

TMEM82	5.981
TMEM88B	3.351
TMEM88	-2.202
TMEM89	2.415
TMPRSS15	3.005
TMPRSS4	4.955
TMPRSS6	2.582
TNFRSF18	2.832
TNFRSF21	2.046
TNFRSF25	2.091
TNFRSF6B	2.061
TNFSF11	4.329
TNNC1	-3.564
TNNC2	3.104
TNNI3	3.119
TNNT1	3.557
TNR	-3.694
TNS1	-2.121
TNS4	4.084
TNXB	-2.729
TOP2A	4.095
TOX3	2.885
TPPP3	-2.153
TPTE2	2.459
TPTE	3.849
TPX2	3.836
TRAIP	2.201
TRHDE	-2.702
TRIM10	2.632
TRIM15	6.704
TRIM16L	2.023
TRIM17	2.340
TRIM31	4.813
TRIM46	2.188
TRIM54	4.292
TRIM72	5.070
TRIM9	2.995
TRIP13	2.810
TROAP	4.250
TRPV3	2.126
TSPAN8	2.162
TSPO2	2.258
TTK	3.882
TTYH1	2.966
TUBB1	-2.542
TUBB2B	4.338
TUBB3	4.369
TWIST1	2.664
TYMS	2.284
UBE2C	4.323

UBE2T	3.555
UCA1	5.889
UCHL1	3.521
UCN2	3.958
UGT1A5	2.527
UGT1A6	4.702
UGT1A9	4.423
UGT3A2	2.542
UGT8	2.307
UHRF1	3.632
UMODL1	5.073
UNC45B	-2.620
UNC5CL	3.300
UNC93A	7.584
UPK3A	3.653
UPK3B	-4.394
USH1C	4.759
USH1G	3.711
USHBP1	-2.512
VEPH1	-2.571
VIL1	8.033
VIPR1	-3.366
VSIG1	3.508
VSIG4	-2.269
VSTM2L	2.134
VSX1	3.749
VTCN1	2.861
VWC2	-2.215
VWDE	2.412
VWF	-2.250
WDHD1	2.044
WDR62	2.713
WDR72	2.845
WDR86	2.475
WFDC10B	2.630
WFDC11	2.232
WFDC3	4.262
WIF1	-2.158
WISP1	2.210
WISP2	-2.160
WISP3	4.371
WNK2	2.225
WNT3A	-4.095
WNT3	2.250
WWC2	-2.340
XAGE1D	5.727
XDH	4.457
XKR9	2.267
XKRX	3.009
XRCC2	3.192

YBX2	5.490
ZAN	2.942
ZAR1L	2.365
ZBED2	-2.295
ZBTB16	-2.388
ZBTB8B	3.660
ZDHHC19	-2.128
ZFR2	2.028
ZG16B	2.511
ZIC1	5.214
ZIC2	5.567
ZIC5	6.174
ZMAT4	4.890
ZNF114	2.218
ZNF280A	5.580
ZNF560	4.330
ZNF648	3.110
ZNF695	4.510
ZNF705A	-2.249
ZWINT	2.743
ZYG11A	5.765

Οι υπόλοιπες βιολογικές διεργασίες

GO:0035725	sodium ion transmembrane transport
GO:0048870	cell motility
GO:0098813	nuclear chromosome segregation
GO:0006812	cation transport
GO:0007165	signal transduction
GO:0007610	behavior
GO:0016477	cell migration
GO:0048523	negative regulation of cellular process
GO:0098655	cation transmembrane transport
GO:0000819	sister chromatid segregation
GO:0007059	chromosome segregation
GO:0048513	animal organ development
GO:0051239	regulation of multicellular organismal process
GO:0098660	inorganic ion transmembrane transport
GO:2000026	regulation of multicellular organismal development
GO:0035295	tube development
GO:0071805	potassium ion transmembrane transport
GO:0007204	positive regulation of cytosolic calcium ion concentration
GO:0098662	inorganic cation transmembrane transport
GO:0022414	reproductive process
GO:0050793	regulation of developmental process
GO:0006814	sodium ion transport
GO:0007267	cell-cell signaling
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus
GO:0051241	negative regulation of multicellular organismal process
GO:0070887	cellular response to chemical stimulus
GO:0042268	regulation of cytolysis
GO:0048706	embryonic skeletal system development
GO:0032879	regulation of localization
GO:0071466	cellular response to xenobiotic stimulus
GO:0045595	regulation of cell differentiation
GO:0048519	negative regulation of biological process
GO:0006805	xenobiotic metabolic process
GO:0010469	regulation of signaling receptor activity
GO:0030154	cell differentiation
GO:0045165	cell fate commitment
GO:0045596	negative regulation of cell differentiation

GO:0010646	regulation of cell communication
GO:0060429	epithelium development
GO:0015672	monovalent inorganic cation transport
GO:0048568	embryonic organ development
GO:0065004	protein-DNA complex assembly
GO:0007218	neuropeptide signaling pathway
GO:0007417	central nervous system development
GO:0007631	feeding behavior
GO:0023051	regulation of signaling
GO:0042221	response to chemical
GO:0043062	extracellular structure organization
GO:0030182	neuron differentiation
GO:0042127	regulation of cell population proliferation
GO:0000183	chromatin silencing at rDNA
GO:0031644	regulation of neurological system process
GO:0048869	cellular developmental process
GO:0051049	regulation of transport
GO:0000280	nuclear division
GO:0051290	protein heterotetramerization
GO:0006342	chromatin silencing
GO:0000278	mitotic cell cycle
GO:0043269	regulation of ion transport
GO:0048663	neuron fate commitment

**Πλακώδες καρκίνωμα (τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια)**

ID	logFC				
A2ML1	7.801	ALDH1L1	2.508	ATP11A	-2.239
AAA1	6.546	ALDH2	-2.109	ATP13A5	4.158
AADACL2	3.563	ALDH3A1	3.498	ATP1B2	-2.125
ABCA12	7.058	ALDH3B2	4.603	ATP2A1	2.569
ABCA13	2.556	ALG1L	4.527	ATP6V1C2	2.200
ABCA17P	2.712	ALG3	2.190	ATRNL1	3.387
ABCA4	3.805	ALLC	2.261	AURKA	3.304
ABCB6	2.379	ALOX12	3.772	AURKAPS1	2.420
ABCC2	4.940	ALOX12B	5.292	AURKB	4.635
ABCC5	3.608	ALOX12P2	3.285	AVP	2.877
ABCC6P2	-2.185	ALOXE3	4.788	B3GALT5	2.859
ABLIM3	-2.331	ALPK2	2.816	B3GNT3	2.937
ACACB	-2.121	AMH	2.782	B3GNT4	3.951
ACCN2	2.304	AMHR2	-2.146	B3GNT7	-2.194
ACCN5	3.278	ANK2	-2.024	B4GALNT1	4.349
ACRV1	2.918	ANKLE1	2.056	B4GALNT2	3.379
ACSM1	-2.016	ANKRD13B	2.349	B4GALNT4	6.378
ACSS3	-2.251	ANKRD2	2.298	B4GALT4	2.211
ACTL6A	2.442	ANKRD22	2.462	BAGE	8.627
ACVR1C	2.748	ANKRD29	-2.314	BAI2	2.126
ADA	2.025	ANKRD7	2.935	BAI3	-2.278
ADAM11	2.554	ANLN	4.298	BAIAP2L2	4.050
ADAM12	2.870	ANO2	-2.007	BARX1	8.886
ADAM23	5.026	ANO5	-2.280	BARX2	4.211
ADAM32	2.779	ANXA3	-2.341	BBOX1	2.573
ADAMDEC1	2.430	ANXA8L1	2.535	BCL11A	3.244
ADAMTS20	6.945	AP3B2	3.468	BCL2L10	5.185
ADARB1	-2.197	APCDD1L	4.392	BCL8	3.662
ADCY10	5.454	APOB48R	-2.204	BDH1	2.343
ADCY2	2.455	APOBEC3B	3.613	BEND6	2.109
ADD2	2.597	AQP9	-2.197	BIK	3.056
ADH7	5.664	ARHGAP11A	3.112	BIRC5	4.989
ADIG	3.103	ARHGAP11B	2.867	BLM	3.011
ADM2	2.813	ARHGEF19	2.289	BMP10	2.536
ADRA1B	-2.064	ARHGEF38	-2.094	BMP2	-2.290
ADRA2B	2.969	ARHGEF6	-2.056	BMP7	4.188
AFAP1L1	-2.005	ARID3C	2.350	BMPER	-2.038
AGMAT	2.700	ARL9	3.234	BMX	-2.162
AHNAK2	2.925	ARNTL2	3.684	BNC1	3.538
AIM1L	2.347	ARSH	4.980	BOP1	2.381
AIM2	2.415	ARTN	5.440	BPIL2	6.013
AK1	-2.355	ASCL2	2.146	BRCA1	2.042
AK3L1	4.005	ASF1B	3.326	BRDT	8.562
AK7	-2.106	ASNS	2.395	BRIP1	3.669
AKR1B10	8.141	ASPM	4.283	BRSK1	2.544
AKR1B15	9.393	ATAD2	2.317	BRSK2	2.482
AKR1C1	4.639	ATAD5	2.703	BTBD11	4.257
AKR1C2	5.536	ATG9B	2.266	BTK	-2.077
AKR1C3	3.368	ATOH7	3.390	BUB1	3.506
		ATP10B	3.354	BUB1B	4.466

C10ORF55	2.088
C10ORF62	2.559
C10ORF82	3.282
C10ORF90	5.198
C10ORF91	3.231
C10ORF95	-2.320
C10ORF99	8.370
C11ORF16	-2.148
C11ORF21	-2.290
C11ORF41	4.790
C11ORF82	2.349
C11ORF87	3.763
C11ORF90	2.542
C11ORF93	2.375
C12ORF36	6.176
C12ORF48	3.218
C12ORF54	5.432
C12ORF56	7.970
C12ORF70	3.647
C13ORF38	3.449
C14ORF132	-2.347
C14ORF139	-2.118
C14ORF162	5.626
C14ORF180	-2.041
C14ORF34	3.576
C14ORF39	3.017
C14ORF48	4.126
C14ORF86	-2.127
C15ORF23	2.049
C15ORF41	2.010
C15ORF42	4.693
C15ORF48	2.297
C15ORF60	3.222
C16ORF59	4.243
C16ORF73	5.688
C16ORF74	3.238
C16ORF75	3.297
C16ORF92	2.159
C17ORF53	3.678
C17ORF74	2.118
C17ORF87	-2.234
C17ORF93	8.313
C17ORF96	2.025
C17ORF99	3.590
C18ORF2	4.075
C18ORF56	3.403
C19ORF35	-2.049
C19ORF45	2.339
C19ORF48	2.205
C19ORF77	3.439

C1ORF106	2.139
C1ORF110	2.237
C1ORF112	2.378
C1ORF114	-2.223
C1ORF125	3.290
C1ORF135	3.867
C1ORF161	3.217
C1ORF170	2.779
C1ORF182	3.398
C1ORF49	3.523
C1ORF65	4.447
C1ORF68	8.431
C1ORF74	2.485
CIQL1	4.269
CIQTNF6	2.201
C2	-2.212
C20ORF144	2.384
C20ORF173	2.172
C20ORF200	-2.083
C21ORF125	3.486
C21ORF88	3.333
C2CD4A	3.173
C2ORF14	2.999
C2ORF48	2.885
C2ORF50	-2.148
C2ORF58	-2.094
C2ORF77	-2.204
C2ORF83	3.066
C3ORF15	-2.222
C3ORF21	2.413
C3ORF24	2.639
C3ORF30	2.838
C3ORF43	2.483
C3ORF57	5.488
C3ORF65	2.630
C3ORF67	2.766
C3ORF72	9.171
C3ORF74	4.616
C4ORF17	6.139
C4ORF51	5.159
C5	-2.159
C5ORF34	2.925
C5ORF46	5.675
C5ORF60	2.122
C6ORF10	5.480
C6ORF126	4.862
C6ORF141	2.800
C6ORF147	2.172
C6ORF155	-2.201
C6ORF168	2.072

C6ORF218	5.853
C6ORF222	3.082
C6ORF25	-2.280
C7ORF10	2.631
C7ORF51	2.245
C7ORF65	2.340
C8ORF85	-2.166
C8ORFK29	2.124
C9ORF100	3.060
C9ORF140	4.703
C9ORF169	2.668
C9ORF4	4.591
C9ORF53	3.370
C9ORF84	3.052
CA12	3.141
CA9	6.322
CABLES1	-2.319
CABYR	5.201
CACNA1B	6.732
CACNA1I	2.049
CAGE1	3.369
CALB1	6.567
CALML3	9.191
CALML5	8.228
CALN1	3.008
CAMK2N2	3.726
CAMKV	3.465
CAPN14	4.616
CAPNS2	6.652
CARD14	3.492
CARD17	3.643
CASC5	3.393
CASKIN1	4.944
CAT	-2.105
CATSPER1	-2.017
CATSPER4	2.354
CBLC	4.107
CBR3	2.764
CBX2	3.457
CCDC144C	2.017
CCDC144NL	3.230
CCDC150	3.862
CCDC19	-2.332
CCDC34	2.507
CCDC58	2.060
CCDC69	-2.296
CCIN	-2.056
CCL15	-2.109
CCL16	-2.000
CCL26	4.043

CCNA1	2.332
CCNA2	3.868
CCNB1	3.639
CCNB2	4.297
CCNE1	4.074
CCNE2	2.951
CCNF	2.719
CD33	-2.190
CD40LG	-2.104
CD69	-2.205
CD83	-2.128
CDC20	4.594
CDC25A	3.462
CDC25C	4.491
CDC45	5.052
CDC6	4.208
CDCA2	4.057
CDCA3	4.323
CDCA4	2.758
CDCA5	4.008
CDCA7	3.495
CDCA8	3.936
CDH12	3.543
CDH18	6.193
CDH2	2.152
CDH24	2.047
CDH3	3.724
CDH8	3.264
CDHR1	4.079
CDK1	3.501
CDK15	-2.181
CDK5R1	2.631
CDKN2A	4.485
CDKN3	3.758
CDT1	3.764
CDX1	3.037
CDX2	6.743
CEACAM4	-2.147
CEACAM5	2.318
CEACAM7	4.856
CECR7	2.584
CEL	5.367
CELF5	2.517
CELSR2	2.817
CELSR3	2.521
CEND1	2.273
CENPA	4.851
CENPE	3.424
CENPF	4.182
CENPH	2.590

CENPI	4.063
CENPK	2.818
CENPL	2.107
CENPM	3.092
CENPN	2.040
CENPW	3.029
CEP55	4.114
CFHR4	4.820
CGB2	5.042
CGB7	2.899
CGREF1	3.684
CHAC2	2.131
CHAF1A	2.197
CHAF1B	2.540
CHEK1	2.878
CHEK2	2.421
CHODL	4.056
CHP2	3.747
CHRNA5	3.371
CHRN2B	3.605
CHRN2B4	4.818
CHTF18	2.558
CIB2	2.031
CILP2	2.611
CKAP2	2.030
CKAP2L	4.172
CKMT1A	4.381
CKMT1B	4.489
CKS1B	2.564
CLCA2	6.097
CLCN1	2.065
CLCN2	2.619
CLDN1	3.285
CLDN10	2.810
CLDN20	3.332
CLDN8	2.111
CLEC18B	2.454
CLEC2L	5.696
CLEC6A	-2.144
CLGN	2.130
CLUU1OS	3.439
CLSPN	3.161
CLVS2	3.955
CNBD1	3.034
CNFN	4.908
CNGB3	4.215
CNIH2	2.154

CNTNAP4	4.277
COCH	4.345
COL10A1	3.477
COL11A1	5.945
COL13A1	-2.202
COL17A1	6.326
COL22A1	5.532
COL4A6	3.415
COL7A1	6.322
COX6B2	6.090
COX7A1	-2.195
CPA2	3.665
CPA3	-2.261
CPLX3	2.737
CPNE7	2.338
CRABP1	4.655
CRABP2	4.272
CRCT1	7.351
CREG2	4.190
CRHR1	4.024
CRIP1	-2.255
CRYBB3	2.889
CRYGN	2.078
CRYM	-2.074
CSAG1	8.652
CSAG2	8.728
CSAG3	6.589
CSTA	3.515
CSTL1	6.041
CT45A1	4.654
CT45A2	4.192
CT45A4	4.557
CT45A5	5.257
CTAG1B	8.122
CTAG2	6.321
CTHRC1	3.009
CTSH	-2.252
CTSL2	4.469
CXCL14	4.011
CXCL6	2.762
CXCR2	-2.355
CXCR7	2.115
CXORF48	5.116
CXORF61	6.585
CYB5A	-2.137
CYB5R2	2.328
CYBB	-2.067
CYBRD1	-2.324
CYP21A2	-2.225
CYP24A1	4.872

CYP26A1	5.943
CYP27C1	3.623
CYP2C18	2.191
CYP2C19	2.418
CYP2D7P1	2.286
CYP2S1	2.676
CYP2W1	5.261
CYP4F11	5.738
CYP4F3	5.555
CYR61	-2.193
CYS1	-2.146
D4S234E	2.275
DAPK1	-2.094
DAPL1	7.421
DAZL	2.147
DBF4	2.169
DCAF12L2	4.664
DCST1	2.380
DDAH1	-2.039
DDN	3.807
DDO	-2.126
DDX11	2.010
DDX12	2.982
DEFB1	2.514
DEFB126	6.186
DEPDC1	4.656
DEPDC1B	4.393
DEPDC7	2.853
DGCR5	3.151
DGCR9	2.290
DGKB	2.645
DGKI	2.988
DHH	-2.284
DIO2	3.499
DIRAS1	2.257
DIRAS2	4.372
DIRC1	3.981
DIRC3	3.546
DISP1	-2.205
DKFZP434J02	3.723
DLGAP5	4.450
DLK2	3.739
DLL4	-2.137
DLX1	7.067
DLX3	2.525
DLX5	6.483
DLX6	8.383
DMBX1	6.361
DMC1	2269
DMP1	3.136

DMRT1	7.932
DMRT2	3.634
DMRT3	4.224
DMRTA2	6.758
DNA2	2.820
DNAH14	2.257
DNAH17	2.429
DNAJB3	6.220
DNALI1	-2.353
DNMT3B	2969
DOCK11	-2.055
DOCK4	-2.342
DOCK8	-2.042
DPF1	4.145
DPPA2	8.840
DPY19L2P1	2.895
DPYSL4	2.340
DQX1	6.196
DRD4	2.156
DRP2	2.488
DSC2	2.545
DSC3	6.178
DSCAML1	-2.015
DSCC1	2.718
DSCR4	8.768
DSCR6	2.222
DSG2	2.285
DSG3	8.354
DSP	3.939
DSPP	4.364
DTL	2.762
DUOX1	-2.043
DUSP5P	4.026
DUSP9	7.047
DVWA	5.535
DYNC11I	3.170
DYSFIP1	3.797
E2F2	2.994
E2F7	4.714
E2F8	3.575
ECE2	3.655
ECT2	3.286
EDAR	2.107
EDARADD	3.068
EDN1	-2.111
EEF1A2	5.295
EFNA2	6.941
EFNA3	3.919
EGLN3	3.528
EGR1	-2.026

EIF4EBP1	2.946
ELOVL2	2.566
ELOVL4	3.627
ELTD1	-2.064
EME1	3.787
EMILIN3	3.822
EML6	2.186
EMX1	6.476
EN1	7.370
EN2	6.437
ENPP4	-2.125
ENTPD2	2.523
EPB41L5	-2.065
EPHA6	3.535
EPHA7	3.529
EPHB1	2.689
EPHB2	2.043
EPHB3	2.943
EPN3	3.788
EPR1	4.482
EPT1	2.103
ERC2	2.258
ERCC6L	4.031
ERO1L	2.280
ESCO2	3.748
ESPL1	3.920
ESPN	3.196
ESPNP	2.753
ETNK2	2.380
ETV4	3.557
EXO1	4.681
EXOC3L	-2.094
EYA2	3.206
EZH2	3.274
F12	4.041
F2RL2	3.510
FADS6	7.318
FAM110C	2.423
FAM111B	3.129
FAM131C	5.998
FAM132A	5.376
FAM133A	5.077
FAM155B	3.555
FAM162A	2.133
FAM178B	2.532
FAM181B	4.675
FAM184B	2.999
FAM19A4	2.410
FAM25A	7.684
FAM25B	7.069



FAM38B	-2.180
FAM46D	3.726
FAM47A	5.147
FAM47E	-2.345
FAM54A	2.673
FAM64A	4.262
FAM69C	5.683
FAM71E2	7.701
FAM71F1	5.266
FAM72A	3.432
FAM72B	3.329
FAM72D	3.504
FAM83A	6.449
FAM83B	6.572
FAM83C	7.960
FAM83D	3.700
FAM83F	5.613
FAM84A	2.720
FAM90A7	2.529
FANCA	2.322
FANCB	3.013
FANCD2	2.140
FANCE	2.073
FANCI	3.104
FAT2	6.143
FAT4	-2.266
FBN2	5.752
FBXL21	7.115
FBXO27	3.196
FBXO32	2.647
FBXO43	3.339
FBXO45	2.221
FCER1A	-2.245
FCGR3B	-2.024
FCRL6	-2.306
FEN1	2.310
FER1L4	2.774
FER1L6	2.749
FERMT1	4.399
FETUB	8.894
FEZF1	6.485
FGF11	4.851
FGF12	2.215
FGFBP1	3.180
FGFBP2	2.448
FGFR3	2.017
FHAD1	-2.015
FHOD3	2.158
FIGNL1	2.093
FKBP4	2.199

FLI1	-2.263
FLJ12825	2.232
FLJ16779	2.993
FLJ30679	2.973
FLJ40504	3.388
FLJ41941	2.030
FLRT1	2.568
FLVCR2	-2.272
FMO6P	3.236
FMO9P	8.146
FOLH1	2.379
FOXD1	4.061
FOXD3	6.124
FOXE1	7.868
FOXE3	4.783
FOXL2	8.074
FOXM1	4.606
FOXN1	4.920
FRMD5	2.348
FRMD6	2.193
FSCN1	2.614
FSD1	4.388
FST	3.812
FSTL4	2.029
FSTL5	5.516
FUT2	2.363
FUT5	2.532
FUT6	2.538
FUT9	5.518
FZD10	3.352
FZD9	2.702
GABRA3	7.897
GABRE	2.578
GABRG2	7.496
GABRG3	6.572
GABRP	3.911
GABRQ	7.436
GABRR1	7.043
GAD1	4.716
GAGE2D	9.609
GAGE4	8.565
GAL	7.012
GAL3ST2	2.206
GALNT14	4.463
GALNT8	2.257
GALR2	2.805
GALR3	3.937
GAP43	3.417
GAPDH	2.540
GAST	7.956

GATA2	-2.170
GATA4	2.764
GATA5	-2.239
GBP6	5.573
GBX2	4.171
GCCR	5.633
GCLC	3.368
GCLM	2.554
GCNT3	2.537
GCSH	2.094
GDA	5.232
GDF1	3.089
GDNF	4.938
GDPD2	6191
GEMIN8P4	2.308
GEN1	2.093
GFRA2	-2.021
GGCT	2.010
GGH	2.602
GGTA1	-2.103
GGTLC2	-2.210
GIMAP1	-2.250
GIMAP4	-2.043
GIMAP5	-2.319
GINS1	4.032
GINS2	3.804
GINS3	2.106
GINS4	3.459
GIPC2	-2.162
GJA3	5.299
GJA4	-2.104
GJA5	-2.108
GJB2	6.412
GJB3	5.205
GJB4	5.207
GJB5	5.755
GJB6	8.810
GJB7	2.652
GLDC	2.828
GLYATL1	2.990
GLYATL2	6.204
GMFG	-2.024
GMNN	2.180
GMPS	2.011
GNG4	5.645
GOLGA6L1	4.364
GOLGA6L6	3.331
GPC1	3.117
GPC2	3.542
GPC5	-2.067

GPD1L	-2.014
GPR111	2.131
GPR115	5.437
GPR144	5.340
GPR156	2.314
GPR158	2.336
GPR172B	2.231
GPR19	3.251
GPR26	2.333
GPR37	2.000
GPR4	-2.055
GPR50	8.381
GPR87	6.700
GPRC6A	3.327
GPRIN1	2.694
GPT2	2.838
GPX2	6.944
GREM1	3.537
GREM2	-2.167
GRHL1	2.862
GRHL3	7038
GRID1	-2.010
GRIK2	2.903
GRIN1	2.538
GRIN2D	3.132
GRIP1	2.910
GRK7	3.295
GRM4	5.261
GRXCR2	4.451
GSC	3.305
GSDMC	4.269
GSG2	2.760
GSTA1	2.318
GSTM1	3.458
GSTM2	2.180
GSTM3	2.068
GTSE1	4.028
GTSF1	3.836
GUCY1A2	-2.043
GUCY2E	5.477
GVIN1	-2.024
GYLTL1B	3.259
GYPC	-2.174
H2AFX	2.013
H2BFM	6.615
H2BFWT	7.083
HAP1	5.486
HCN2	2.096
HECW1	2.529
HELLS	3.711

HEPHL1	7.746
HES2	3.332
HESRG	7.068
HGF	-2.067
HGFAC	2.181
HHIPL2	4.506
HHLA2	-2.043
HIST1H1A	2.278
HIST1H1B	3.380
HIST1H1D	2.700
HIST1H1E	2.125
HIST1H2AB	3.121
HIST1H2AD	3.334
HIST1H2AE	3.632
HIST1H2AG	3.098
HIST1H2AJ	4.257
HIST1H2AL	3.283
HIST1H2AM	3.628
HIST1H2BB	4.080
HIST1H2BD	2.122
HIST1H2BF	3.683
HIST1H2BG	3.688
HIST1H2BH	5.346
HIST1H2BI	3.393
HIST1H2BJ	2.467
HIST1H2BL	3.019
HIST1H2BM	4.589
HIST1H2BO	3.790
HIST1H3B	4.588
HIST1H3C	3.733
HIST1H3D	3.401
HIST1H3G	5.178
HIST1H3H	2.427
HIST1H3I	2.790
HIST1H3J	4.261
HIST1H4B	2.439
HIST1H4C	2.025
HIST1H4D	2.320
HIST1H4E	2.527
HIST1H4H	2.040
HIST1H4J	2.059
HIST1H4L	3.827
HIST2H2AB	2.324
HIST2H3C	2.609
HIST3H2A	3.340
HJURP	4.688
HK3	-2.219
HLADRB5	-2.202
HLADRB6	-2.155
HMGA1	2.792

HMGA2	7.164
HMGB3	2.611
HMGB3L1	2.027
HMMR	3.370
HMX1	8.752
HMX2	6.092
HNF4G	2.210
HORMAD1	5.418
HOXA1	3.153
HOXA10	5.436
HOXA11	6.433
HOXA11AS	6.327
HOXA13	8.259
HOXA9	2.268
HOXB7	2.595
HOXC10	6.993
HOXC11	8.289
HOXC12	6.359
HOXC13	8.848
HOXC5	2.158
HOXC6	3.088
HOXC8	4.405
HOXC9	3.785
HOXD10	5.013
HOXD11	9.182
HOXD13	9.751
HOXD3	2.825
HOXD4	2.659
HPCA	2.944
HPDL	4.336
HR	4.072
HRASLS	4.486
HRC	-2.148
HRG	4.769
HS6ST2	3.045
HS6ST3	2.128
HSD17B1	2.861
HSD17B3	3.611
HSF2BP	2.597
HSPA4L	2.383
HSPB1	2.049
HSPB2	-2.053
HSPB8	-2.046
HSPC072	2.305
HTR2C	7.977
HTR3B	4.523
HTR7	3.192
IBSP	3.651
IFIT1B	-2.122
IFNE	3.967

IGF2BP1	7.352
IGF2BP2	2.665
IGF2BP3	4.972
IGFBP2	3.485
IGFBP3	2.912
IGFL2	2.920
IGFL4	5.832
IGLON5	3.369
IGSF10	-2.223
IGSF11	5.079
IGSF9	4915
IL11	2.584
IL12RB2	3.110
ILIF5	7.140
ILIF6	7.169
ILIF9	7.132
IL1RAPL2	5.266
IL1RL2	2.406
IL20RB	5.842
IL22RA2	2.885
IL23A	3.042
IL31RA	3.765
IL33	-2.087
IL6ST	-2.125
IL7R	-2.214
INA	6.454
INHBE	3.438
IQGAP3	3.942
IRF6	2.824
IRX4	9.643
ISL1	4.209
ISL2	3.193
ITGA11	2.212
ITGA9	-2.213
ITGB4	2.883
ITGB8	2.468
ITIH5L	3.555
ITM2A	-2.262
ITPKA	3.962
IVL	6.592
IYD	-2.156
JAG1	2.289
JAKMIP3	3.181
JPH3	3.414
JUP	2.130
KC6	5.416
KCNA7	4.771
KCNAB1	-2.220
KCNB1	-2.196
KCNB2	2.986

KCNC1	3.136
KCND2	2.202
KCNE1	-2.299
KCNG1	5.262
KCNH1	3.824
KCNH8	2.538
KCNK10	3.477
KCNK12	2.740
KCNK17	-2.301
KCNK2	3.664
KCNK9	4.222
KCNN1	2.828
KCNQ5	2.963
KCNRG	-2.235
KCP	2.515
KCTD1	2.637
KDM4DL	2.676
KHDC1L	7.217
KIAA0087	-2.293
KIAA0101	3.747
KIAA0802	2.322
KIAA1045	2.752
KIAA1486	-2.175
KIAA1524	3.241
KIAA1875	2.011
KIF11	3.587
KIF14	4.628
KIF15	3.673
KIF18A	2.446
KIF18B	4.864
KIF1A	6.745
KIF20A	3.745
KIF23	3.814
KIF26B	2.126
KIF2C	4.456
KIF4A	4.540
KIF4B	2.859
KIF5A	3.748
KIF6	-2.098
KIFC1	3.504
KIR2DL3	-2.308
KISS1R	3.733
KLC3	3.371
KLF15	-2.238
KLF6	-2.053
KLF9	-2.146
KLHDC7B	3.034
KLHL13	2.658
KLHL32	-2.162
KLK2	2.900

KLK8	6.080
KLKP1	2.132
KLRF1	-2.350
KMO	-2.146
KNTC1	2.510
KPNA2	2.571
KPRP	6.962
KREMEN2	7.265
KRT13	7.808
KRT14	8.875
KRT15	6.385
KRT16	8.138
KRT17	6.735
KRT19	2.328
KRT23	3.918
KRT3	5.425
KRT32	4.849
KRT34	6.863
KRT5	7.424
KRT6A	8.323
KRT6B	8.188
KRT6C	8.197
KRT74	7.338
KRT77	8.951
KRT78	6.463
KRT80	2.051
KRT82	4.689
KRTAP102	2.721
KRTAP41	9.095
KRTAP56	2.562
L1CAM	2.483
L1TD1	-2.029
LAD1	2.575
LAMA1	4.005
LAMC2	2.076
LAMC3	-2.092
LASS1	2.347
LASS3	8.271
LBX2	2.198
LCE1B	8.333
LCE1C	7.567
LCE1D	3.788
LCE1E	5134
LCE1F	8.521
LCE2D	4.436
LCE3D	8.777
LCE3E	7.992
LCE5A	3.243
LCTL	2.621
LEMD1	3.207

LENEP	2.291
LGALS7	8.226
LGALS7B	7.927
LGI4	-2.061
LGR4	2.251
LGR5	2.868
LHFP	-2.035
LHFPL1	3.306
LHFPL5	5.958
LHX2	6.924
LHX5	7.850
LIFR	-2.213
LILRA6	-2.082
LILRP2	2.189
LINGO1	2.517
LINGO2	2.643
LMNB1	2.114
LMNB2	2.108
LMO1	5.016
LMX1B	3.980
LOC100101938	5.266
LOC100125556	2.462
LOC100128076	3.207
LOC100128191	2.218
LOC100128542	-2.099
LOC100130238	2.758
LOC100130386	2.712
LOC100130691	2.278
LOC100131551	4.307
LOC100131726	6.528
LOC100132215	2.332
LOC100133469	5.942
LOC100216001	2.395
LOC100271832	2.403
LOC127841	2.346
LOC134466	-2.080
LOC146336	5.415
LOC148709	2.938
LOC150197	2.678
LOC151658	2.172
LOC153328	6.355
LOC153910	3.199
LOC154822	-2.037
LOC221122	3.068
LOC254559	3.375
LOC283404	3.024
LOC283761	8.041
LOC284798	3.279
LOC285045	3.875
LOC285501	3.072

LOC285548	6.747
LOC285629	3.408
LOC286467	4.256
LOC339535	3.050
LOC339674	5.641
LOC340074	5.303
LOC388428	4.061
LOC389791	2.028
LOC399815	3.377
LOC440040	7.422
LOC440173	4.408
LOC440356	4.954
LOC440905	5.878
LOC441204	-2.127
LOC554202	4.094
LOC642587	6.207
LOC642846	2.326
LOC644165	-2.276
LOC647946	4.854
LOC648691	8.689
LOC728554	2.697
LOC729668	2.344
LOC730101	3.015
LOC731789	4.283
LOC84740	4.691
LOC91149	3.986
LPAR3	2.360
LPCAT1	-2.085
LRAT	2.159
LRIT2	3.021
LRP1B	3.735
LRP8	2.330
LRRC10B	-2.311
LRRC15	2.672
LRRC16B	2.082
LRRC69	3.294
LST1	-2.172
LTB4R	2.241
LTB4R2	2.200
LY6D	7.783
LY6G6C	5.904
LY6K	4.784
LY86	-2.131
LYPD1	2.897
LYPD3	5.915
LYPD6	2.372
LYPD6B	3.231
MAD2L1	3.560
MAGEA1	8.982
MAGEA10	10.208

MAGEA11	9.748
MAGEA12	8.395
MAGEA2	9.265
MAGEA3	9.937
MAGEA4	9.510
MAGEA5	5.765
MAGEA6	9.961
MAGEA9B	10.795
MAGEB2	9.520
MAGEB6	8.164
MAGEC1	9.281
MAGEC2	10.170
MAGED4	2.938
MAGED4B	2.843
MAOB	-2.049
MAP6D1	2.606
MAP7D2	4.020
MAPK8IP2	2.098
MARK1	2.885
MAST1	4.148
MBL1P	-2.190
MCF2	2.614
MCHR2	4.558
MCM10	4.343
MCM2	3.387
MCM4	3.035
MCM7	2.107
MCM8	2.470
MDFI	2.085
MDK	2.558
MED12L	3.624
MEFV	-2.041
MEGF10	5.062
MEGF11	-2.004
MELK	4.719
MEOX2	-2.155
MESP2	3.000
METTL11B	8.066
MEX3A	4.046
MFAP2	2.085
MFI2	4.142
MFNG	-2.190
MFSD2A	-2.251
MFSD2B	2.597
MGC14436	3.443
MGC15885	2.837
MGC2889	5.969
MGC42105	-2.178
MGC87042	3.149
MGLL	-2.272

MGP	-2.329
MIA	3.673
MIAT	2.298
MICALCL	-2.071
MIF	2.315
MIOX	3.619
MKI67	3.574
MKRN3	5.182
MLF1IP	3.050
MLLT11	3.328
MMP1	5.720
MMP10	6.988
MMP11	5.792
MMP12	5.712
MMP28	-2.143
MMP3	6.590
MMP9	2.408
MND1	4.026
MNDA	-2.247
MNX1	3.049
MPP6	2.115
MPPED1	6.910
MPPED2	2.704
MRAP2	3.258
MS4A14	-2.253
MSI1	4.244
MSL3L2	3.031
MTBP	2.596
MTHFD2	2.048
MTL5	3.792
MTNR1A	2.819
MUC1	-2.235
MUC20	2.131
MYADML2	2.933
MYBL2	4.801
MYCN	3.712
MYEOV	5.649
MYLK3	-2.355
MYO18B	3.814
MYO1A	-2.042
MYO3A	3.407
MYO3B	4.228
MYO7B	-2.313
MYOM3	2.546
NAT8L	3.233
NBPF4	3.592
NCAPD2	2.133
NCAPG	3.589
NCAPG2	2.268
NCAPH	4.178

NCCRP1	4.707
NCRNA00032	-2.258
NCRNA00113	-2.206
NCRNA00157	3.366
NCRNA00164	2.178
NCRNA00173	2.199
NDC80	4.031
NDP	2.086
NDRG1	2.146
NDUFA4L2	2.726
NEB	2.750
NECAB2	4.003
NEDD9	-2.148
NEFL	5.618
NEIL3	4.629
NEK2	4.714
NELL1	3.569
NETO1	4.213
NEURL	2.893
NEUROD2	4.922
NEUROG2	5.411
NEXN	-2.159
NFATC2	-2.004
NFE2	-2.206
NFKBIL2	2.975
NGEF	3.021
NGFR	2.611
NHLRC4	-2.233
NINJ2	-2.129
NIPAL4	4.147
NKAIN1	5.310
NKAIN2	5.822
NKPD1	4.546
NKX12	9.084
NKX23	3.262
NKX24	8.563
NKX25	7.110
NKX32	4.594
NKX61	3.872
NLRP10	3.665
NLRP3	-2.129
NME1	2.248
NMU	5.986
NOX5	2.118
NPBWR1	5.475
NPM3	2.361
NPW	4.265
NQO1	2.685
NR0B1	8.532
NR2E1	6.661

NR2F1	-2.097
NR4A2	-2.252
NR5A2	-2.324
NRARP	2.116
NRCAM	3.022
NRG4	2.185
NRIP3	2.076
NRTN	2.092
NRXN1	2.839
NTN3	2.244
NTN4	-2.339
NTRK2	3.191
NTS	6.472
NUDT1	2.045
NUDT10	2.790
NUDT11	3.402
NUDT8	2.004
NUF2	4.709
NUSAP1	3.480
NXF2	3.442
NXF5	2.503
NXPH1	5.203
NXPH4	6.359
OCA2	2.349
OCLN	-2.106
ODZ2	4.912
ODZ4	2.883
OGDHL	4.321
OIP5	3.905
OLAH	-2.182
OLFML1	-2.023
ONECUT1	5.228
ONECUT2	4.395
OPRK1	2.994
OR10H1	3.720
OR11H4	4.717
OR11H6	3.020
OR1F1	4.476
OR1F2P	3.914
OR1G1	3.200
OR1J1	2.753
OR1J4	3.552
OR1L8	-2.114
OR2B6	4.871
OR2W3	-2.088
OR51B2	2.549
OR51B5	2.473
OR51E1	3.351
OR52E6	4.660
OR52L1	4.511

OR56A1	3.244
OR56A5	5.228
OR56B4	2.340
OR5M11	5.747
OR6C70	9.524
OR6N1	-2.190
OR7A5	6.841
OR7C1	3.962
OR7E5P	8.838
OR7E91P	4.278
OR8A1	2.091
OR9A4	3.151
ORC1L	3.825
ORC6L	4.198
OSGIN1	2.086
OSTALPHA	2.142
OTOP2	5.600
OTX1	4.759
OVOL1	3.713
OXGR1	2.256
P2RY12	-2.053
P2RY14	-2.325
PABPC1L2B	4.379
PADI1	7.449
PADI3	7.655
PAFAH1B3	2.379
PAICS	2.311
PAK7	3.550
PANX2	3.154
PAPL	6.400
PAPSS2	-2.225
PAQR9	2.705
PARD3B	-2.141
PARD6G	2.154
PART1	4.694
PAX3	7.608
PAX7	7.201
PAX9	3.708
PBK	4.287
PC	2.011
PCDH17	-2.006
PCDH19	4.693
PCDH20	-2.056
PCDHA3	-2.012
PCDHGA12	-2.251
PCDHGA2	-2.213
PDE11A	2.096
PDE1B	-2.318
PDE5A	-2.068
PDK1	2.204

PDLIM2	-2.102
PDX1	7.561
PERP	3.510
PFN2	3.151
PGK2	3.006
PGLYRP3	8.691
PGLYRP4	5.820
PGM5P2	-2.259
PHF21B	2.668
PHGDH	2.642
PI3	6.073
PIF1	3.151
PIGX	2.060
PILRA	-2.018
PITX1	6.778
PITX2	8.650
PITX3	2.119
PIWIL2	2.749
PKHD1	2.130
PKLR	2.646
PKMYT1	4.269
PKP1	6.268
PKP3	2.379
PLA2G10	-2.077
PLAC1	5.841
PLAU	2.754
PLCH2	3.390
PLCXD3	-2.175
PLEK2	3.067
PLEKHG4B	2.531
PLEKHG6	3.171
PLEKHH2	-2.230
PLEKHN1	3.133
PLIN5	-2.049
PLK1	4.189
PLK4	2.726
PLK5P	3.010
PLLP	-2.250
PLOD2	2.142
PLSCR2	2.140
PLXNB3	3.306
PMAIP1	2.290
PNCK	6.784
PNLDC1	4.552
PNMA3	2.533
PODXL2	3.062
POF1B	2.885
POLE2	3.264
POLQ	4.779
POLR2H	2.048

POM121L2	2.535
POMC	2.675
POPDC3	3.223
POU3F1	4.124
POU4F1	5.588
POU6F2	5.688
PPAP2C	2.284
PPAPDC1A	4.586
PPAT	2.321
PPEF1	2.687
PPFIA4	3307
PPIL6	-2.287
PPM1J	2.093
PPP1R3G	2.133
PPP2R2C	6.697
PPY2	5.134
PRAME	8657
PRB2	6.082
PRC1	3.649
PRDM12	2.662
PRDM13	8.350
PRG1	6.090
PRKCE	-2.293
PROC	3.048
PROKR1	2.706
PROM2	3.238
PRR11	3.121
PRR19	2.462
PRR25	2.190
PRRX2	2.721
PRSS1	2.717
PRSS22	2.019
PRSS27	2.621
PRSS3	4.113
PRSS50	4.922
PRTG	-2.234
PSAT1	4.764
PSRC1	2.076
PTGES	2.345
PTGFRN	2.290
PTGIR	-2.024
PTGR1	2.325
PTH2R	4.963
PTHLH	6.870
PTPRH	4.249
PTPRN2	-2.141
PTPRQ	-2.346
PTPRZ1	5.036
PTTG1	3.166
PTTG3P	3.423

PVRL1	4.532
PVRL4	3.142
PVT1	2.355
PYCR1	2.945
PYY2	4.686
QRFPR	4334
RAB11FIP1	-2.009
RAB26	2.973
RAB37	-2.114
RAB38	2.249
RAB3B	5.900
RAB6B	2.573
RAC3	2.769
RACGAP1	2.403
RACGAP1P	2.110
RAD51	3.679
RAD51AP1	3.378
RAD51AP2	4.424
RAD54B	2.828
RAD54L	4.606
RAET1G	2.319
RAET1K	3.045
RAET1L	8014
RAPGEFL1	3.847
RASAL1	4.621
RASGRP2	-2.018
RASIP1	-2.144
RASL10B	2.171
RASSF2	-2.001
RBMS2	-2.027
RBP1	2.413
RBP3	2.348
RCC1	2.283
RCOR2	4.364
RD3	-2.297
RDH16	3.385
RDM1	4.577
RECK	-2.069
RECQL4	4.006
REEP2	2.096
REG1A	4.448
REM1	-2.024
RFC4	3.401
RFPL1	3.437
RFPL3	2.019
RFX2	-2.093
RGMA	3.213
RGS13	-2.264
RGS17	2.935
RGS20	3.838

RGS5	-2.136
RGS7BP	-2.215
RGSL1	3.164
RHBDL1	2.988
RHBDL2	2.547
RHBDL3	2.648
RHCG	8.667
RHOV	4.443
RIMBP2	2.341
RIMS2	5.809
RIPPLY2	5.189
RNASE10	5.474
RNASE13	-2.177
RNASEH2A	2.294
RND2	2.047
RNF17	2.039
RNF183	3.495
RNF222	3.931
RNFT2	2074
ROPN1	2.334
RPL39L	3.648
RPL3L	7.437
RPP40	2.109
RPSAP52	4.316
RRM2	3.921
RSPO4	-2.022
RUNDC3A	3.121
RUNX1T1	-2.146
S100A2	6.946
S100A7A	9.023
S100A8	2.681
S100A9	2.708
S100P	2.382
S1PR4	-2.330
S1PR5	2.495
SAGE1	6.716
SALL1	5.788
SALL3	7.236
SALL4	4.158
SASH1	-2.081
SBSN	6.470
SC65	2.188
SCARF1	-2.271
SCML2	2.460
SCN2A	2.343
SCN5A	3.082
SCN8A	3.206
SCNN1B	-2.132
SCUBE3	2.375
SDR9C7	6.594

SECISBP2L	-2.177
SELPLG	-2.191
SELV	8.737
SEMA4B	2.295
SEPT12	3.578
SEPT3	2.083
SEPT4	-2.088
SERPINA12	6.709
SERPINB10	2.104
SERPINB13	7.628
SERPINB2	4.369
SERPINB3	4.478
SERPINB4	6.716
SERPINB5	7.161
SERPINB7	4.910
SERPINE2	2.688
SESN3	2.911
SFN	2.775
SFRP5	-2.233
SFRS13B	2.801
SFXN1	2.114
SGCZ	5.774
SGOL1	3.991
SGOL2	2.188
SH2D1B	-2.178
SH2D5	5.312
SH3BP5	-2.113
SHC3	-2.143
SHCBP1	2.743
SHISA7	3.108
SHISA9	5.198
SHMT2	2.034
SHOX2	5.570
SIAH2	2.032
SIGLEC1	-2.087
SIGLEC5	-2.246
SIM2	2.874
SIX1	2.220
SIX2	4.369
SIX3	2.987
SIX4	2.304
SKA1	4.289
SKA3	4.149
SKP2	2.697
SLAMF9	3.401
SLC10A6	2.215
SLC15A1	4.804
SLC16A1	2.676
SLC16A4	-2.179
SLC16A8	2.553

SLC16A9	2.710
SLC18A3	8.568
SLC1A4	2.294
SLC1A6	10.666
SLC22A20	3.147
SLC22A25	2.343
SLC22A3	-2.354
SLC24A2	5.412
SLC25A10	2.216
SLC26A10	2.266
SLC29A4	2.697
SLC2A1	5.741
SLC2A5	2.114
SLC30A3	3.243
SLC34A1	3.523
SLC35F3	3.102
SLC38A4	2.738
SLC39A2	5.068
SLC44A4	-2.056
SLC44A5	3.812
SLC47A2	4.154
SLC4A1	-2.284
SLC4A11	3.225
SLC4A3	2.588
SLC5A11	3.778
SLC5A12	5.429
SLC5A2	-2.215
SLC6A10P	6.724
SLC6A11	5.904
SLC6A15	7.185
SLC6A2	4.821
SLC6A5	3.658
SLC6A8	4.554
SLC7A11	4.188
SLC7A5	3.443
SLC7A5P1	2.229
SLC7A7	-2.034
SLC8A2	2.856
SLC9A2	4.357
SLC9A3	4.897
SLC9A3R1	2.606
SLC9A3R2	-2.344
SLC9A4	6.541
SLCO1B1	6.113
SLCO1B3	5.753
SLCO2B1	-2.262
SLCO6A1	5.967
SLURP1	6.258
SMAD9	-2.095
SMC1B	4.892

SMO	2.474
SMOC1	2.410
SMTNL2	-2.039
SNAI2	2.024
SNCB	3.116
SNHG1	2.048
SNHG4	2.619
SNORA71C	2.421
SNORA76	3.167
SNX25	-2.210
SNX30	-2.111
SNX31	5975
SOHLH1	9.251
SORD	2.195
SOST	5.811
SOX11	5.458
SOX15	4.944
SOX2	5.162
SOX21	5.047
SP8	7.098
SP9	9.962
SPAG5	3.616
SPAG8	-2.081
SPANXN3	2.649
SPARCL1	-2.043
SPATA18	-2.167
SPC24	3.979
SPC25	3.924
SPDYC	5.610
SPEM1	5.694
SPERT	5.544
SPI1	-2.128
SPNS2	-2.279
SPOCK1	3.397
SPOCK3	3.111
SPP1	4.444
SPRED3	2.192
SPRR1A	7.322
SPRR1B	7.782
SPRR2A	7.809
SPRR2D	7.309
SPRR2E	6.936
SPRR3	7.844
SPRY4	-2.231
SPTBN1	-2.099
SPTBN2	2.916
SRD5A1	2.650
SRMS	2.364
SRPK3	2.446
SRRM3	3.635

SRXN1	2.795
SSTR5	4.666
SSX6	2.828
ST6GALNAC3	-2.250
ST8SIA2	4.620
STAR	4.429
STARD6	2.816
STEAP1	2.313
STIL	3.221
STRA6	4.228
STRC	2.930
STX1A	2.073
STXBP5L	6.418
STYK1	2.590
SULF1	2.021
SULT1A1	-2.005
SULT1C4	-2.131
SULT4A1	5.392
SUSD4	2892
SV2A	2.024
SYCE2	2.131
SYNPO	-2.035
SYNPO2L	-2.162
SYT1	2.404
SYT12	4.476
SYT14	7.847
SYT14L	5.266
SYT16	3.322
SYT2	2.663
SYT5	3.829
SYT7	2.205
TAS2R38	5.143
TBC1D3P2	2.486
TBX1	2.023
TBX18	2.820
TBX2	-2.069
TBX20	4.015
TBX5	-2.171
TCAM1P	4.734
TCEB3B	3.407
TCHH	3.108
TCHHL1	6.670
TCN1	5.273
TDH	2.881
TDRD5	5.137
TERC	2.514
TERT	6.097
TET1	2.006
TEX15	3.897
TEX19	4.877



TFAP2A	5.470
TFAP2C	2.354
TFF2	4.879
TFR2	3.637
TG	3.068
TGFBR3	-2.050
TGIF2LX	8.734
TGM2	-2.096
TGM3	4.041
TGM4	2.594
TGM5	6.346
THBS2	2.049
THEG	4.446
THOC3	2.299
THSD7B	2.544
TIMELESS	2.367
TIMP3	-2.276
TK1	3.605
TKTL2	2.187
TLL2	3.972
TLR4	-2.067
TLR8	-2.227
TLX1	8.139
TLX2	5.112
TLX3	8417.000
TM4SF18	-2.251
TMC1	2.072
TMC5	-2.010
TMEM117	2.775
TMEM130	-2.196
TMEM132A	3.224
TMEM145	3.423
TMEM158	3.488
TMEM163	-2.282
TMEM171	3.866
TMEM179	5.525
TMEM184A	2.360
TMEM195	3.212
TMEM20	2.251
TMEM200C	2.427
TMEM204	-2.279
TMEM220	-2.019
TMEM233	-2.008
TMEM40	4.422
TMEM45A	2.171
TMEM52	2.168
TMEM63C	3.776
TMEM79	2.984
TMEM84	3.473
TMEM90B	2.124

TMEM95	2.263
TMIGD1	2.314
TMPRSS11A	8.426
TMPRSS11BN	8.922
TMPRSS11D	8.062
TMPRSS11F	8.153
TMPRSS4	5.644
TNFRSF10C	-2.282
TNFRSF18	3.445
TNFSF11	2.225
TNFSF12TNFS	-2.321
TNFSF13	-2.220
TNNI3	2.451
TNNT1	3.164
TNS4	5.480
TOP2A	4.328
TP53AIP1	4.343
TP53TG3B	3.260
TP63	5.795
TP73	2.236
TPBG	2.382
TPD52L1	2.522
TPI1P3	2.068
TPRXL	5.243
TPSAB1	-2.159
TPSB2	-2.144
TPSD1	-2.070
TPTE	3.471
TPTE2	2.214
TPX2	4.634
TRAIP	2.577
TRDN	3.848
TREML1	-2.105
TREML3	2.667
TRIM16L	3.546
TRIM17	2.355
TRIM29	4.785
TRIM45	2.035
TRIM58	-2.067
TRIM59	2.700
TRIM63	-2.173
TRIM7	2.928
TRIM9	3.043
TRIP13	3.909
TROAP	4.947
TRPC6	-2.051
TRPM3	2.015
TRPV3	3.117
TRPV4	2.076
TSGI	2.455

TSKU	2.257
TSNAXDISC1	2.496
TSPAN32	-2.136
TSPAN4	-2.129
TTBK1	2.946
TTC9B	2.112
TTK	4.892
TTLL12	2.226
TUBAL3	2.025
TUBB2B	4.118
TUBB3	3.100
TULP1	3.183
TWIST1	3.496
TYMS	2.731
UBE2C	4.868
UBE2QL1	3.113
UBE2S	2.984
UBE2T	3.905
UBTFL1	2.060
UCHL1	4.618
UCK2	2.711
UCN2	6.101
UGT1A1	5.279
UGT1A10	8.472
UGT1A3	5.837
UGT1A4	4.593
UGT1A5	6.006
UGT1A6	6.058
UGT1A7	8.554
UGT1A9	6.604
UGT2B4	-2.168
UGT3A2	3.839
UGT8	2.874
UHRF1	4.100
ULBP2	2.692
UMODL1	2.785
UPK1B	5.232
UPK3BL	2.576
USH1C	2.550
USH1G	7.415
USP44	-2.293
UTRN	-2.006
VANGL2	2.461
VAX1	9.948
VAX2	2.160
VCX	5.718
VCX3A	5.096
VCX3B	2.645
VPREB1	2.044
VPS37D	2.028

ZYG11A	6.135
--------	-------

VSIG10L	2.008
VSNL1	3.483
VSX1	2.517
VTCN1	4.268
VWA5B1	-2.058
VWDE	3.089
WASF1	2.773
WBSCR28	2.192
WDHD1	2.578
WDR62	3.336
WDR72	5.371
WFDC5	4.521
WFS1	-2.188
WIPF3	2.461
WISP3	5.540
WNK2	4.172
WNT10A	2.588
WNT10B	2.955
WNT5A	2.237
WNT6	3.756
WNT7B	2.207
WSCD2	2.052
XAGE1D	2.164
XDH	4.006
XG	3.347
XRCC2	3.892
YBX2	5.104
YDJC	2.054
ZAR1L	2.511
ZC3HAV1L	2.019
ZEB2	-2.057
ZFHX4	2.369
ZIC1	4.368
ZIC2	5.815
ZIC4	5.060
ZIC5	6.897
ZMYND15	-2.156
ZNF114	2.110
ZNF280A	7.163
ZNF280B	2.440
ZNF367	2.131
ZNF474	-2.058
ZNF488	3.755
ZNF556	5.612
ZNF648	3.337
ZNF695	5.668
ZNF703	2.170
ZNF750	2.943
ZP3	2.072
ZWINT	3.258

Οι υπόλοιπες βιολογικές διεργασίες

GO:0009653	anatomical structure morphogenesis
GO:0000070	mitotic sister chromatid segregation
GO:0031424	keratinization
GO:0018149	peptide cross-linking
GO:0051983	regulation of chromosome segregation
GO:0006260	DNA replication
GO:0007399	nervous system development
GO:0009887	animal organ morphogenesis
GO:0034508	centromere complex assembly
GO:0051239	regulation of multicellular organismal process
GO:0090596	sensory organ morphogenesis
GO:0009790	embryo development
GO:0007417	central nervous system development
GO:0006335	DNA replication-dependent nucleosome assembly
GO:0031055	chromatin remodeling at centromere
GO:0003002	regionalization
GO:0034080	CENP-A containing nucleosome assembly
GO:0042471	ear morphogenesis
GO:0048562	embryonic organ morphogenesis
GO:0048699	generation of neurons
GO:0007389	pattern specification process
GO:0140013	meiotic nuclear division
GO:0048598	embryonic morphogenesis
GO:0022008	neurogenesis
GO:0043583	ear development
GO:0051783	regulation of nuclear division
GO:0006261	DNA-dependent DNA replication
GO:0050896	response to stimulus
GO:0007610	behavior
GO:0051321	meiotic cell cycle
GO:0006336	DNA replication-independent nucleosome assembly
GO:1903046	meiotic cell cycle process
GO:0007052	mitotic spindle organization
GO:0048729	tissue morphogenesis
GO:1902850	microtubule cytoskeleton organization involved in mitosis
GO:0001655	urogenital system development
GO:0006928	movement of cell or subcellular component
GO:0000075	cell cycle checkpoint
GO:0048468	cell development
GO:0007088	regulation of mitotic nuclear division
GO:0050793	regulation of developmental process
GO:0051960	regulation of nervous system development
GO:0030182	neuron differentiation

GO:0042472	inner ear morphogenesis
GO:0007267	cell-cell signaling
GO:0045814	negative regulation of gene expression, epigenetic
GO:0010965	regulation of mitotic sister chromatid separation
GO:0033045	regulation of sister chromatid segregation
GO:0048839	inner ear development
GO:0048568	embryonic organ development
GO:0022414	reproductive process
GO:0030071	regulation of mitotic metaphase/anaphase transition
GO:0090068	positive regulation of cell cycle process
GO:0007420	brain development
GO:0010564	regulation of cell cycle process
GO:0060173	limb development
GO:0065008	regulation of biological quality
GO:0007423	sensory organ development
GO:0045132	meiotic chromosome segregation
GO:0006342	chromatin silencing
GO:0060322	head development
GO:0030900	forebrain development
GO:0000183	chromatin silencing at rDNA
GO:0048812	neuron projection morphogenesis
GO:0061436	establishment of skin barrier
GO:0044772	mitotic cell cycle phase transition
GO:0008283	cell population proliferation
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus
GO:0034401	chromatin organization involved in regulation of transcription
GO:0044770	cell cycle phase transition
GO:0006811	ion transport
GO:0007051	spindle organization
GO:0051094	positive regulation of developmental process
GO:0052696	flavonoid glucuronidation
GO:2001029	regulation of cellular glucuronidation
GO:0007127	meiosis I
GO:0012501	programmed cell death
GO:0021536	diencephalon development
GO:0030326	embryonic limb morphogenesis
GO:0006270	DNA replication initiation
GO:0002934	desmosome organization
GO:0048523	negative regulation of cellular process
GO:0021953	central nervous system neuron differentiation
GO:0045787	positive regulation of cell cycle
GO:0051716	cellular response to stimulus
GO:0048706	embryonic skeletal system development
GO:0072001	renal system development

GO:0006302	double-strand break repair
GO:0048666	neuron development
GO:0097485	neuron projection guidance
GO:0071466	cellular response to xenobiotic stimulus
GO:0008219	cell death
GO:0044843	cell cycle G1/S phase transition
GO:0052697	xenobiotic glucuronidation
GO:0031175	neuron projection development
GO:0006259	DNA metabolic process
GO:0009812	flavonoid metabolic process
GO:0070192	chromosome organization involved in meiotic cell cycle
GO:0007093	mitotic cell cycle checkpoint
GO:0048667	cell morphogenesis involved in neuron differentiation
GO:0009952	anterior/posterior pattern specification
GO:0010948	negative regulation of cell cycle process
GO:0007411	axon guidance
GO:0016101	diterpenoid metabolic process
GO:0035108	limb morphogenesis
GO:1904224	negative regulation of glucuronosyltransferase activity
GO:2001030	negative regulation of cellular glucuronidation
GO:0007409	axonogenesis
GO:0021537	telencephalon development
GO:0032392	DNA geometric change
GO:0003230	cardiac atrium development
GO:0002009	morphogenesis of an epithelium
GO:0050767	regulation of neurogenesis
GO:0051240	positive regulation of multicellular organismal process
GO:0000902	cell morphogenesis
GO:0040011	locomotion
GO:0051290	protein heterotetramerization
GO:0001501	skeletal system development
GO:0042573	retinoic acid metabolic process
GO:0000082	G1/S transition of mitotic cell cycle
GO:0006721	terpenoid metabolic process
GO:0051784	negative regulation of nuclear division
GO:0003209	cardiac atrium morphogenesis
GO:0032508	DNA duplex unwinding
GO:0034220	ion transmembrane transport
GO:0051383	kinetochore organization
GO:0021675	nerve development
GO:0060284	regulation of cell development
GO:0050807	regulation of synapse organization
GO:0031570	DNA integrity checkpoint
GO:2000027	regulation of animal organ morphogenesis

GO:0098609	cell-cell adhesion
GO:0007154	cell communication
GO:0001523	retinoid metabolic process
GO:0032200	telomere organization
GO:0048048	embryonic eye morphogenesis
GO:0032989	cellular component morphogenesis
GO:0042127	regulation of cell population proliferation
GO:0042634	regulation of hair cycle
GO:1901987	regulation of cell cycle phase transition
GO:0000281	mitotic cytokinesis
GO:0006805	xenobiotic metabolic process
GO:0048519	negative regulation of biological process
GO:0052695	cellular glucuronidation
GO:0043009	chordate embryonic development
GO:0009792	embryo development ending in birth or egg hatching
GO:0010469	regulation of signaling receptor activity
GO:0019585	glucuronate metabolic process
GO:0021952	central nervous system projection neuron axonogenesis
GO:0050804	modulation of chemical synaptic transmission
GO:0060968	regulation of gene silencing
GO:0090307	mitotic spindle assembly
GO:0061640	cytoskeleton-dependent cytokinesis
GO:0021545	cranial nerve development
GO:0045143	homologous chromosome segregation
GO:0000910	cytokinesis
GO:0006812	cation transport
GO:0023052	signaling
GO:0045944	positive regulation of transcription by RNA polymerase II
GO:0051797	regulation of hair follicle development
GO:1901988	negative regulation of cell cycle phase transition
GO:0007292	female gamete generation
GO:0022610	biological adhesion
GO:0046661	male sex differentiation
GO:0048565	digestive tract development
GO:0061564	axon development
GO:0060688	regulation of morphogenesis of a branching structure
GO:0043269	regulation of ion transport
GO:0021543	pallium development
GO:0001708	cell fate specification
GO:0048732	gland development
GO:0048704	embryonic skeletal system morphogenesis
GO:0007155	cell adhesion
GO:2000177	regulation of neural precursor cell proliferation
GO:0045595	regulation of cell differentiation

GO:0051963	regulation of synapse assembly
GO:0009954	proximal/distal pattern formation
GO:0006281	DNA repair
GO:0061061	muscle structure development
GO:0030104	water homeostasis
GO:0001822	kidney development
GO:0009953	dorsal/ventral pattern formation
GO:0045839	negative regulation of mitotic nuclear division
GO:0042391	regulation of membrane potential
GO:0010817	regulation of hormone levels
GO:0060537	muscle tissue development
GO:0007422	peripheral nervous system development
GO:0000724	double-strand break repair via homologous recombination
GO:0098660	inorganic ion transmembrane transport
GO:1901990	regulation of mitotic cell cycle phase transition
GO:0021987	cerebral cortex development
GO:0050891	multicellular organismal water homeostasis
GO:0045165	cell fate commitment
GO:0006325	chromatin organization
GO:0014706	striated muscle tissue development
GO:0055123	digestive system development
GO:0042635	positive regulation of hair cycle
GO:0051382	kinetochore assembly
GO:0007017	microtubule-based process
GO:0033559	unsaturated fatty acid metabolic process
GO:0007062	sister chromatid cohesion
GO:0051225	spindle assembly
GO:0051310	metaphase plate congression
GO:0050954	sensory perception of mechanical stimulus
GO:0090102	cochlea development
GO:2001258	negative regulation of cation channel activity
GO:0006271	DNA strand elongation involved in DNA replication
GO:0071459	protein localization to chromosome, centromeric region
GO:0002065	columnar/cuboidal epithelial cell differentiation
GO:0022616	DNA strand elongation
GO:0031577	spindle checkpoint
GO:0051726	regulation of cell cycle
GO:0099537	trans-synaptic signaling
GO:0034765	regulation of ion transmembrane transport
GO:0060485	mesenchyme development
GO:0043523	regulation of neuron apoptotic process
GO:0006836	neurotransmitter transport
GO:0045930	negative regulation of mitotic cell cycle
GO:0030001	metal ion transport

GO:0000226	microtubule cytoskeleton organization
GO:0052548	regulation of endopeptidase activity
GO:0051962	positive regulation of nervous system development
GO:0033046	negative regulation of sister chromatid segregation
GO:0034501	protein localization to kinetochore
GO:0051303	establishment of chromosome localization
GO:0000904	cell morphogenesis involved in differentiation
GO:0003006	developmental process involved in reproduction
GO:0034330	cell junction organization
GO:0048232	male gamete generation
GO:0031145	anaphase-promoting complex-dependent catabolic process
GO:0090103	cochlea morphogenesis
GO:2000816	negative regulation of mitotic sister chromatid separation
GO:0007605	sensory perception of sound
GO:0033189	response to vitamin A
GO:0000022	mitotic spindle elongation
GO:0007517	muscle organ development
GO:0022603	regulation of anatomical structure morphogenesis
GO:0098742	cell-cell adhesion via plasma-membrane adhesion molecules
GO:0010646	regulation of cell communication
GO:2001257	regulation of cation channel activity
GO:0035725	sodium ion transmembrane transport
GO:1901991	negative regulation of mitotic cell cycle phase transition
GO:0048644	muscle organ morphogenesis
GO:0033044	regulation of chromosome organization
GO:0055085	transmembrane transport
GO:0097327	response to antineoplastic agent
GO:0030261	chromosome condensation
GO:0045922	negative regulation of fatty acid metabolic process
GO:0034754	cellular hormone metabolic process
GO:0048546	digestive tract morphogenesis
GO:0060415	muscle tissue morphogenesis
GO:0007080	mitotic metaphase plate congression
GO:0060147	regulation of posttranscriptional gene silencing
GO:0060966	regulation of gene silencing by RNA
GO:1901989	positive regulation of cell cycle phase transition
GO:0034310	primary alcohol catabolic process
GO:0003283	atrial septum development
GO:0098655	cation transmembrane transport
GO:0016477	cell migration
GO:0042445	hormone metabolic process
GO:0006310	DNA recombination
GO:0006974	cellular response to DNA damage stimulus
GO:0007268	chemical synaptic transmission



GO:0015672	monovalent inorganic cation transport
GO:0021510	spinal cord development
GO:0022405	hair cycle process
GO:0042633	hair cycle
GO:0048646	anatomical structure formation involved in morphogenesis
GO:0048870	cell motility
GO:0060993	kidney morphogenesis
GO:0098761	cellular response to interleukin-7
GO:0006338	chromatin remodeling
GO:0051255	spindle midzone assembly
GO:0072283	metanephric renal vesicle morphogenesis

**Τα κοινά γονίδια (από τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια και των δυο τύπων).**

ABCA13	CEACAM4	FOXE3	HOXA11AS	LOC729668	MNX1
ABCC2	CELSR2	FOXL2	HOXA9	LOC731789	MSI1
ADAM11	CEND1	FUT2	HOXB7	LOC84740	MSL3L2
ADAM23	CENPE	FUT5	HOXC10	LRRC15	MTL5
AKR1B10	CENPH	GAST	HOXC12	LY6D	MTNR1A
AKR1C1	CHAF1A	GBP6	HOXC5	LY6K	MUC20
AKR1C2	CILP2	GDF1	HOXC6	LYPD1	MYADML2
ALOX12B	CKMT1A	GFRA2	HOXC8	LYPD3	MYBL2
ANXA8L1	CLCA2	GIMAP5	HOXD10	LYPD6B	MYCN
ARHGAP11A	CLDN8	GINS1	HOXD3	MAD2L1	MYEOV
ASNS	CNFN	GINS3	HPCA	MAGEA12	MYO3B
AURKAPS1	CNTD2	GJB2	HSPB2	MAGEA1	NAT8L
AURKA	COL10A1	GJB3	HTR2C	MAGEA2	NCAPG
AVP	COL4A6	GJB4	IGF2BP2	MAGEA3	NCAPH
B3GNT3	CRABP1	GJB5	IGFBP2	MAGEA6	NCCRP1
B4GALNT1	CSAG1	GLDC	IGLON5	MAGEA9B	NCRNA00032
BARX1	CSAG2	GPC2	IL1F6	MAGED4B	NDC80
BARX2	CTAG1B	GPD1L	INHBE	MAGED4	NEB
BMP7	CXORF61	GPR111	JAKMIP3	MAP7D2	NEIL3
BRSK1	CYP21A2	GPR144	JPH3	MAST1	NEK2
BUB1B	CYP24A1	GPRC6A	KCNG1	MCM10	NELL1
C10ORF62	DCST1	GPT2	KCNH8	MCM2	NETO1
C10ORF90	DDX11	GPX2	KCNK10	MCM4	NFKBIL2
C12ORF54	DEPDC1B	GTSF1	KIF14	MDK	NGEF
C15ORF41	DLX5	GYPC	KIF18A	MEGF10	NKAIN1
C16ORF74	DSCR6	HHIPL2	KIF4B	MELK	NKAIN2
C1QL1	DSPP	HIST1H1A	KISS1R	MESP2	NKPD1
C1QTNF6	E2F7	HIST1H1D	KLHDC7B	METTL11B	NKX12
C20ORF144	EFNA2	HIST1H2AD	KRT14	MEX3A	NKX32
C6ORF126	EFNA3	HIST1H2AE	KRT15	MFI2	NME1
C7ORF51	EN1	HIST1H2AG	KRT16	MFSD2B	NMU
C8ORFK29	EPHB1	HIST1H2AL	KRT5	MGC14436	NPBWR1
CALML5	ESPNP	HIST1H2BF	KRT6A	MGC2889	NPW
CATSPER4	FAM131C	HIST1H2BG	KRT6B	MGC42105	NQO1
CAT	FAM132A	HIST1H2BH	KRT82	MGC87042	NR0B1
CCNA1	FAM162A	HIST1H2BL	LCTL	MIOX	NR2E1
CCNB1	FAM71E2	HIST1H3B	LILRP2	MKI67	NUF2
CCNE1	FAM72A	HIST1H3C	LOC100128542	MKRN3	NUSAP1
CCNE2	FAM72B	HIST1H3G	LOC285501	MLF1IP	NXPH4
CDCA2	FAM83A	HIST1H3I	LOC286467	MLLT11	OGDHL
CDCA4	FAM83C	HIST1H3J	LOC399815	MMP11	OIP5
CDCA7	FAT2	HIST1H4D	LOC440356	MMP12	ONECUT1
CDH18	FEN1	HIST1H4L	LOC440905	MMP3	ONECUT2
CDH2	FGFBP1	HMGA1	LOC554202	MMP9	OPRK1
CDX1	FGFR3	HMGB3L1	LOC647946	MND1	OR10H1

OR1F1	PPAT	RIMS2	SMC1B	TGFBR3	USH1C
OR1J1	PPFIA4	RNASE10	SMOC1	TGM5	USH1G
OR1J4	PPP2R2C	RNF183	SNHG4	THBS2	VSX1
OR2B6	PPY2	RNF222	SNORA76	THEG	VTCN1
OR2W3	PRAME	RNFT2	SOX21	TK1	VWDE
OR52L1	PRC1	RPL39L	SP8	TLL2	WDHD1
OR6N1	PRDM12	RPSAP52	SPAG5	TMEM132A	WDR62
OR7E91P	PRDM13	RRM2	SPC24	TMEM145	WDR72
ORC1L	PROC	RSPO4	SPC25	TMEM171	WISP3
ORC6L	PROM2	S100P	SPEM1	TMEM184A	WNK2
OTX1	PRR11	SALL1	SPERT	TMEM52	XAGE1D
OVOL1	PRR19	SALL4	SPOCK1	TMEM63C	XDH
PAFAH1B3	PRRX2	SC65	SPP1	TMPRSS4	XRCC2
PANX2	PRSS3	SCN8A	SPRED3	TNFRSF18	YBX2
PAX7	PRSS50	SCUBE3	SPTBN2	TNFSF11	ZAR1L
PAX9	PSAT1	SERPINB5	SRD5A1	TNNI3	ZIC1
PBK	PTGES	SFRP5	SRMS	TNNT1	ZIC2
PDX1	PTHLH	SFRS13B	SRPK3	TNS4	ZIC5
PGK2	PTPRH	SGOL1	SRRM3	TOP2A	ZNF114
PGLYRP3	PTPRQ	SH2D5	SSTR5	TPTE2	ZNF280A
PGLYRP4	PTPRZ1	SHCBP1	STEAP1	TPTE	ZNF648
PIF1	PTTG1	SIX1	STIL	TPX2	ZNF695
PITX1	PTTG3P	SIX2	STRA6	TRAIP	ZWINT
PITX2	PVRL4	SKA1	STRC	TRIM16L	ZYG11A
PKMYT1	PVT1	SKA3	STX1A	TRIM17	
PKP1	PYCR1	SLAMF9	STYK1	TRIM9	
PLAC1	RAB26	SLC15A1	SULF1	TRIP13	
PLAU	RAB3B	SLC16A8	SULT1C4	TROAP	
PLEK2	RAC3	SLC16A9	SULT4A1	TRPV3	
PLEKHG6	RAD51AP1	SLC24A2	SYNPO2L	TTK	
PLEKHN1	RAD51	SLC25A10	SYT12	TUBB2B	
PLK1	RAD54L	SLC29A4	SYT16	TUBB3	
PLK4	RAET1K	SLC2A1	SYT2	TWIST1	
PLK5P	RASAL1	SLC2A5	SYT5	TYMS	
PLOD2	RASIP1	SLC35F3	SYT7	UBE2C	
PLSCR2	RCC1	SLC44A5	TAS2R38	UBE2T	
PLXNB3	RCOR2	SLC4A11	TBC1D3P2	UCHL1	
PNMA3	RDM1	SLC4A3	TBX18	UCN2	
PODXL2	RECQL4	SLC5A12	TCAM1P	UGT1A5	
POLE2	RGS17	SLC6A11	TCEB3B	UGT1A6	
POLQ	RGS20	SLC7A11	TCN1	UGT1A9	
POM121L2	RHBDL1	SLC7A5	TDRD5	UGT3A2	
POU6F2	RHBDL2	SLC9A2	TERT	UGT8	
PPAP2C	RHOV	SLCO1B3	TFAP2A	UHRF1	
	RIMBP2	SLCO6A1	TFR2	UMODL1	

Οι υπόλοιπες βιολογικές διεργασίες από τα κοινά γονίδια

GO:0001501	skeletal system development
GO:0033044	regulation of chromosome organization
GO:0030071	regulation of mitotic metaphase/anaphase transition
GO:0009790	embryo development
GO:0030154	cell differentiation
GO:0022414	reproductive process
GO:0048562	embryonic organ morphogenesis
GO:0048869	cellular developmental process
GO:0009952	anterior/posterior pattern specification
GO:0035270	endocrine system development
GO:0045132	meiotic chromosome segregation
GO:0048706	embryonic skeletal system development
GO:0048731	system development
GO:0006270	DNA replication initiation
GO:0007127	meiosis I
GO:0090596	sensory organ morphogenesis
GO:0030326	embryonic limb morphogenesis
GO:0042471	ear morphogenesis
GO:0048513	animal organ development
GO:0031145	anaphase-promoting complex-dependent catabolic process
GO:0032392	DNA geometric change
GO:0060173	limb development
GO:0007389	pattern specification process
GO:0006342	chromatin silencing
GO:0060429	epithelium development
GO:2000816	negative regulation of mitotic sister chromatid separation
GO:0000183	chromatin silencing at rDNA
GO:0045839	negative regulation of mitotic nuclear division
GO:0048598	embryonic morphogenesis
GO:0048568	embryonic organ development
GO:0006259	DNA metabolic process
GO:0051290	protein heterotetramerization
GO:0048732	gland development
GO:0060968	regulation of gene silencing
GO:0032508	DNA duplex unwinding
GO:0006268	DNA unwinding involved in DNA replication
GO:0007143	female meiotic nuclear division
GO:0000083	regulation of transcription involved in G1/S transition of mitotic cell cycle
GO:0010564	regulation of cell cycle process
GO:0003002	regionalization
GO:0000226	microtubule cytoskeleton organization
GO:0007098	centrosome cycle
GO:0048523	negative regulation of cellular process

GO:2001251	negative regulation of chromosome organization
GO:0043583	ear development
GO:0060147	regulation of posttranscriptional gene silencing
GO:0060966	regulation of gene silencing by RNA
GO:0007094	mitotic spindle assembly checkpoint
GO:0007417	central nervous system development
GO:0009887	animal organ morphogenesis
GO:0016321	female meiosis chromosome segregation
GO:0043009	chordate embryonic development
GO:0051710	regulation of cytolysis in other organism
GO:0030855	epithelial cell differentiation
GO:0009653	anatomical structure morphogenesis
GO:0042472	inner ear morphogenesis
GO:0048704	embryonic skeletal system morphogenesis
GO:0048705	skeletal system morphogenesis
GO:0048791	calcium ion-regulated exocytosis of neurotransmitter
GO:0060964	regulation of gene silencing by miRNA
GO:0006325	chromatin organization
GO:0000723	telomere maintenance
GO:0030261	chromosome condensation
GO:0038111	interleukin-7-mediated signaling pathway