



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μετα-ανάλυση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης σε
ενδοκρινολογικούς καρκίνους από δεδομένα αλληλούχισης
νέας γενιάς**

Άρτεμις Κουναλάκη

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Υπεύθυνοι
Καθηγητής Παντελής Μπάγκος
Διδάσκουσα ΠΔ 407/80 Παναγιώτα Κοντού



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

**Μετα-ανάλυση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης σε
ενδοκρινολογικούς καρκίνους από δεδομένα αλληλούχισης
νέας γενιάς**

Άρτεμις Κουναλάκη

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιβλέποντες:
Καθηγητής Παντελής Μπάγκος
Διδάσκουσα ΠΔ 407/80 Παναγιώτα Κοντού**

Λαμία, 2019

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, 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:/...../20.....

Ο – Η Δηλ.

(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-ανάλυση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης σε
ενδοκρινολογικούς καρκίνους από δεδομένα αλληλούχισης
νέας γενιάς**

Άρτεμις Κουναλάκη

Τριμελής Επιτροπή:

Παντελής Μπάγκος, Καθηγητής (επιβλέπων)

Παναγιώτα Κοντού, Διδάσκουσα ΠΔ 407/80 (επιβλέπουσα)

Γεωργία Μπράλιου, Επίκουρη Καθηγήτρια

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Παντελή Μπάγκο του Τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να πραγματοποιήσω την παρούσα πτυχιακή εργασία καθώς και για την εμπιστοσύνη του.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συνεπιβλέπουσα της πτυχιακής εργασίας, τη Δρ. Παναγιώτα Κοντού, για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε καθ' όλη την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις της και την καθοδήγησή της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Γεωργία Μπράλιου, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τις πολύτιμες συμβουλές της και τις επισημάνσεις της ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
ABSTRACT	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ	13
1.1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ	13
1.1.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑΤΟΣ – ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑΤΟΣ.	16
1.2 RNA- SEQUENCING	18
1.2.1 NEXT GENERATION SEQUENCING	18
1.2.2 ΒΗΜΑΤΑ RNA-SEQUENCING	18
1.3 ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	20
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	22
2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	23
2.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	23
2.3 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	24
2.4 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	25
2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	26
2.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ	27
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	29
3.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ	30
3.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑΤΟΣ-ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ	42
3.1 ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΚΟΙΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ	55
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	59
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ενδοκρινολογικοί καρκίνοι προσβάλλουν ενδοκρινείς αδένες, προέρχονται από κύτταρα του νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος που φυσιολογικά παράγουν και εκκρίνουν ορμόνες. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς χωρίζεται σε τέσσερις τύπους ανάλογα με το σημείο που προσβάλλεται και τον χαρακτηρίζει η υπερβολική παραγωγή κάποιων ορμονών. Ο καρκίνος του φαιοχρωμοκυττώματος-παραγαγγλιώματος αποτελεί σπανιότερο ενδοκρινή όγκο που εντοπίζεται στα επινεφρίδια. Η συγκεκριμένη μελέτη αποσκοπούσε στον εντοπισμό γονιδίων που σχετίζονται με τους συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Από τη βάση δεδομένων The Cancer Genome Atlas ανακτήθηκαν δεδομένα αλληλούχισης νέας γενιάς RNA seq για τον καρκίνο του θυρεοειδούς και για τον καρκίνο του φαιοχρωμοκυττώματος - παραγαγγλιώματος. Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση στο στατιστικό πρόγραμμα STATA για: (α) τον καρκίνο του θυρεοειδούς σε δείγματα 506 ασθενών και 59 υγιών κυττάρων και (β) τον καρκίνο του φαιοχρωμοκυττώματος σε 184 δείγματα ασθενών και 59 υγιών κυττάρων ατόμων, για τον εντοπισμό τόσο των γονιδίων τα οποία εκφράζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο στον εκάστοτε καρκίνο, όσο και στον εντοπισμό κοινών γονιδίων που προκαλούν τους δυο ενδοκρινολογικούς τύπους καρκίνου. Χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι απαραίτητοι στατιστικοί έλεγχοι για το εντοπισμό των στατιστικά σημαντικών γονιδίων και έπειτα έγινε η αναπαράστασή τους με γράφημα volcano, από το οποίο προέκυψαν: για την (α) μελέτη 1408 στατιστικά σημαντικά γονίδια και 1795 για τη (β) μελέτη αντίστοιχα. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση εμπλουτισμού για την εύρεση των αλληλεπιδράσεων και των μονοπατιών στα οποία εμπλέκονται τα γονίδια με στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφρασή τους. Ωστόσο, χρειάζεται επιπλέον μελέτη των αποτελεσμάτων για τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο του θυρεοειδούς και του φαιοχρωμοκυττώματος.

Λέξεις – κλειδιά: Καρκίνος θυρεοειδούς, Καρκίνος φαιοχρωμοκυττώματος-παραγαγγλιώματος, Ανάλυση γονιδιακής έκφρασης, RNA seq, Διαφορικά εκφρασμένα γονίδια

ABSTRACT

Endocrinological cancers affect endocrine glands, derived from cells of the nervous and endocrine systems that normally produce and secrete hormones. Thyroid cancer is divided into four types depending on where it is affected and characterized by the overproduction of some hormones. Pheochromocytoma - paraganglioma cancer is a rarer endocrine tumor located in the adrenal glands. The purpose of this study was to identify genes related to these types of cancer. The new generation sequencing data (RNA seq) for thyroid cancer and pheochromocytoma - paraganglioma cancer were retrieved from The Cancer Genome Atlas database. Statistical analysis was performed in the STATA statistical program for: (a) thyroid cancer in 506 patient and 59 healthy cell samples and (b) pheochromocytoma cancer in 184 patient and 59 healthy cell samples, identifying not only both genes that are statistically significant in each cancer, but also common genes that cause both endocrinological types of cancer. All necessary statistical tests were used to identify statistically significant genes and then represented by a volcano graph, which resulted in: for study (a) 1408 statistically significant genes and 1795 for study (b) respectively. Subsequently, enrichment analysis was performed to find the interactions and pathways in which genes are involved with a statistically significant difference in their expression. However, further studies are needed to correlate the results with thyroid cancer and pheochromocytoma.

Key words: Thyroid cancer, Pheochromocytoma – paraganglioma cancer, Gene expression analysis, RNA seq, Differentially expressed genes

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Καρκίνος

Ο καρκίνος αποτελεί μάστιγα της εποχής, στην εποχή της προηγμένης τεχνολογίας και του υψηλού γνωστικού επιπέδου γίνεται ακατάπαυστη προσπάθεια για την εξάλειψή του με αποτέλεσμα κάποιες μορφές να θεωρούνται πλέον ιάσιμες. Ο μη φυσιολογικός ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία κακοήθων όγκων, όγκων που αυξάνονται προοδευτικά και είτε προσβάλλουν γειτονικούς ιστούς καταστρέφοντας υγιείς ιστούς και όργανα, είτε τα καρκινικά κύτταρα μεταφέρονται σε άλλες περιοχές του σώματος, η επονομαζόμενη «μετάσταση». Ωστόσο δεν είναι όλοι οι όγκοι κακοήθεις, υπάρχουν και οι καλοήθεις όγκοι οι οποίοι συνήθως δεν απειλούν την υγεία του ατόμου, η ανάπτυξή τους είναι αυτοπεριορισμένη και δεν είναι καρκίνοι. Η εμφάνιση καρκίνου σχετίζεται με τη γενετική προδιάθεση, τον τρόπο ζωής αλλά και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες [1].

Μελετήθηκαν δύο τύποι καρκίνου που αφορούν σε νευροενδοκρινείς όγκους που προσβάλλουν ενδοκρινείς αδένες. Προέρχονται από κύτταρα του ενδοκρινικού και νευρικού συστήματος τα οποία φυσιολογικά παράγουν και εκκρίνουν ορμόνες στον οργανισμό, απευθείας στο αίμα ή χρησιμοποιώντας άλλα όργανα. Οι ενδοκρινολογικοί καρκίνοι παρατηρήθηκε πως διαγιγνώσκονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, εξαιτίας της εμφάνισης μη έντονων συμπτωμάτων με αποτέλεσμα η ασθένεια να υποβόσκει. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν δύο είδη καρκίνου, ο καρκίνος του θυρεοειδούς και αυτός του φαιοχρωμοκυττώματος.

1.1.1 Καρκίνος θυρεοειδούς

Ο θυρεοειδής είναι ενδοκρινής αδένας που βρίσκεται κάτω από το λάρυγγα και μπροστά από τον τράχηλο αποτελούμενος από έναν αριστερό και έναν δεξιό λοβό. Ο θυρεοειδής αδένας παράγει ορμόνες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των ιστών αλλά και τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Οι πρώτες είναι η θυροξίνη και η τριιωδοθυρονίνη ενώ την τελευταία ρύθμιση αναλαμβάνει η καλσιτονίνη. Απαραίτητο συστατικό της σύστασης των ορμονών αυτών είναι

το ιώδιο, όπου το μεγαλύτερο μέρος του βρίσκεται συγκεντρωμένο στο θυρεοειδή αδένα. Το ιώδιο αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα αντιμετώπισης ασθενειών που εντοπίζονται στον αδένα.

Ανάλογα με το σημείο του θυρεοειδούς που αναπτύσσεται ο όγκος, ονοματίζεται και ο αντίστοιχος τύπος καρκίνου. Υπάρχουν τέσσερεις βασικοί τύποι θυρεοειδούς καρκίνου ως εξής : ο θηλώδης, ο θυλακιώδης, ο μυελοειδής και ο αναπλαστικός.

Το θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς. Εντοπίζεται σε περιοχές του θυρεοειδούς όπου υπάρχει περίσσεια του ιωδίου και συνήθως εμφανίζεται με μικροκαρκινώματα. Προέρχεται από θυλακιώδη κύτταρα, κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα που παράγουν θυρεοειδικές ορμόνες.

Ο θυλακιώδης καρκίνος, είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος του θυρεοειδούς προερχόμενος από θυλακιώδη κύτταρα επίσης. Το σημείο που τον ξεχωρίζει από τον θηλώδες καρκίνο είναι το γεγονός ότι παρατηρούνται αιματογενείς μεταστάσεις σε κοντινά όργανα όπως πνεύμονες και οστά.

Ο μυελώδης καρκίνος προέρχεται από παραθυλακιώδη κύτταρα που βρίσκονται στο θυρεοειδή αδένα που παράγουν καλσιτονίνη, γεγονός που καθιστά σχετικά εύκολη τη διάγνωσή του αφού εντοπίζεται η συγκεκριμένη ορμόνη σε υψηλά επίπεδα. Αν και κατά την πλειονότητα των περιπτώσεων δεν υπάρχει γενετική προδιάθεση, σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών υπάρχει κληρονομικότητα που οφείλεται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου.

Τέλος, το αναπλαστικό καρκίνωμα προέρχεται από θυλακιώδη κύτταρα, αποτελεί την πιο σπάνια αλλά και η πιο επιθετική μορφή του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου[2].

Συμπτώματα - Διάγνωση

Οι ενδείξεις που προδίδουν την ύπαρξη καρκίνου του θυρεοειδούς είναι οι παρακάτω :

- Εντοπισμός όζου που διογκώνεται χωρίς ένδειξη πόνου
- Βραχυσσμένος λαιμός εβδομαδιαίας διάρκειας
- Δυσκολία κατά την κατάποση λόγω διογκωμένου όζου.

- Δυσκολία αναπνοής

Ο ασθενής που εντοπίζει τα παραπάνω συμπτώματα θα πρέπει να επισκεφτεί τον γιατρό του και να υποβληθεί σε μία σειρά εξετάσεων. Αρχικά, απαραίτητη είναι η ορμονολογική εξέταση για τον έλεγχο παραγωγής των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου, το υπερηχογράφημα λαιμού για τον εντοπισμό του όγκου και την απόκτηση πληροφοριών όπως διάμετρος, θέση, πλήθος όγκων και επιπλέον η παρακέντηση με λεπτή βελόνα ώστε να ακολουθήσει κυτταρολογική εξέταση με σκοπό τον χαρακτηρισμό του όζου ως καλοήθους ή κακοήθους. Επιπρόσθετες εξετάσεις που μπορεί να θεωρηθούν απαραίτητες είναι η αξονική ή μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα για περισσότερες πληροφορίες [3].

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση, συνηθέστερα πραγματοποιείται ολική θυρεοειδεκτομή. Πολλές φορές χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο το οποίο καταστρέφει τα υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα, αλλά και αγωγή αναστολής με την ορμόνη θυροξίνη που όπως προαναφέρθηκε παράγεται στο θυρεοειδή αδένου. Ο ασθενής μετά το πέρας της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για τυχόν επανεμφάνιση όζων [4].

Στατιστικά στοιχεία

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί, σύμφωνα με μελέτες, μία από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τα τελευταία χρόνια. Κυρίως παρατηρείται σε ηλικίες από 20 έως 50, και συχνότερα προσβάλλεται το γυναικείο φύλο. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να νοσήσει άτομο με κληρονομικότητα στον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου με

ποσοστό 50%. Τέλος, παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το οικογενειακό ιστορικό, το ιστορικό βρογχοκίλης, η έκθεση σε ακτινοβολία και η ηλικία [5].

1.1.2 Καρκίνος φαιοχρωμοκυττώματος - παραγαγγλιώματος

Το φαιοχρωμοκύττωμα είναι ένας σπάνιος όγκος που εντοπίζεται στα επινεφρίδια. Τα επινεφρίδια είναι δύο ενδοκρινείς αδένες ο ένας δίπλα στον άλλον και εμφανίζονται πάνω από το κάθε νεφρό. Το αίμα οδηγείται από τον φλοιό των επινεφριδίων στο μυελό, διαδικασία που εξασφαλίζει την ορμόνη κορτιζόλη, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την παραγωγή του ενζύμου που μετατρέπει την επινεφρίνη σε νορεπινεφρίνη και το αντίστροφο. Το φαιοχρωμοκύττωμα εκκρίνει μεγάλες ποσότητες κατεχολαμινών και συγκεκριμένα της αδρεναλίνης, με αποτέλεσμα να αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για την υγεία του ατόμου χωρίς ιδιαίτερα κλινικά συμπτώματα [6].

Συμπτώματα - Διάγνωση

Οι ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα εμφανίζουν συμπτώματα που αρχικά δεν υποδεικνύουν την ύπαρξη όγκου αν δεν ακολουθηθούν ειδικότερες εξετάσεις.

Εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής αδρεναλίνης, οι ασθενείς παρουσιάζουν: ταχυκαρδία, υπέρταση, εφίδρωση, εξάψεις κ.ά.. Η υψηλή πίεση είναι το πιο σύνηθες σύμπτωμα του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, ελέγχεται δύσκολα ακόμα και αγωγή ειδικών φαρμάκων. Εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικίες κάτω των 35 ετών αλλά και σε ηλικίες άνω των 60. Άλλα συμπτώματα είναι η θολή όραση, ο πόνος στο στομάχι, η δυσκοιλιότητα, ο διαβήτης, οι κρίσεις πανικού και οι ψυχιατρικές διαταραχές.

Η διάγνωση του καρκίνου του φαιοχρωμοκυττώματος γίνεται μετά από εξέταση αίματος ή ούρων σε συνεργασία με ενδοκρινολόγο κατά την οποία εντοπίζεται περίπου διπλάσια του φυσιολογικού παραγωγή κατεχολαμινών. Έπειτα, ακολουθεί αξονική ή

μαγνητική τομογραφία, ώστε να εντοπιστεί ο όγκος. Σε περίπτωση που αυτή αποτύχει ακολουθείται ειδική εξέταση MIBG scan όπου χρησιμοποιείται ραδιενεργό ισότοπο και η απορρόφησή του από τον όγκο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του όγκου στην εικόνα. Αξίζει να σημειωθεί πως απαγορεύεται η βιοψία στους ασθενείς με τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, διότι μπορεί να προκληθεί υπερτασική κρίση με σοβαρό ενδεχόμενο θανάτου [7].

Αντιμετώπιση - Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου του φαιοχρωμοκυττώματος είναι αποτελεσματική μόνο αν γίνει χειρουργική αφαίρεση των φαιοχρωμοκυττωμάτων, λαπαροσκοπικά. Διαφορετική θεραπεία λειτουργεί συντηρητικά χωρίς να εξολοθρευτούν οι όγκοι. Ο ασθενής, σε συνεννόηση με τον ενδοκρινολόγο του, λαμβάνει πριν τη χειρουργική επέμβαση φάρμακα που καταστέλλουν τη λειτουργία της αδρεναλίνης που παράγεται κατά την αφαίρεση του όγκου [8].

Στατιστικά στοιχεία

Το φαιοχρωμοκύττωμα παρόλο που αποτελεί σπάνιο όγκο είναι απειλητικό για την υγεία του ατόμου, καθώς η περίσσεια αδρεναλίνης που παράγεται μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα ή εγκεφαλικό. Προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο και παράγοντα κινδύνου αποτελεί η έκθεση σε ακτινοβολία. Έπειτα από έρευνες έχει αποδειχθεί ότι ισχύει ο κανόνας του 10 [9]:

- Το 10% των περιπτώσεων αφορά κακοήθεια
- Το 10% των ασθενών είναι παιδιά
- Το 10% των φαιοχρωμοκυττωμάτων εντοπίζεται έξω από τα επινεφρίδια
- Το 10% των περιπτώσεων αφορά καρκίνο που κληρονομείται
- Το 10% των ασθενών δεν έχουν αρτηριακή πίεση
- Το 3% των ασθενών υποτροπιάζει μετά από την εκτομή

Παραγαγγλίωμα

Το παραγαγγλίωμα είναι όγκος που μοιάζει με φαιοχρωμοκύττωμα και έχει ίδια συμπτώματα και αντιμετώπιση με το φαιοχρωμοκύττωμα. Διαφορά αποτελεί ότι τα παραγαγγλιώματα συνήθως είναι περισσότερα και μικρότερα σε μέγεθος από τα φαιοχρωμοκυττώματα. Βρίσκονται στα κύτταρα του περιφερικού κεντρικού συστήματος και καλούνται εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα [6].

1.2 RNA - SEQUENCING

1.2.1 Next Generation Sequencing (NGS)

Η αλληλούχιση επόμενης γενιάς είναι ένα εργαλείο το οποίο μας βοηθά καθημερινά να επεξεργαστούμε ταυτόχρονα, εκατομμύρια μόρια DNA. Το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) είναι νουκλεϊκό οξύ διπλής έλικας που περιέχει τη γενετική πληροφορία των οργανισμών.

Η μέθοδος NGS βασίστηκε στη θεωρία του Sanger, που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα σε εξετάσεις ρουτίνας και βασίζεται στη δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων μορίων DNA χρησιμοποιώντας τη DNA πολυμεράση [10].

Βήματα Next Generation Sequencing

Εργαστηριακά :

- A. Δημιουργία μικρών θραυσμάτων αλληλουχιών
- B. Προσθήκη DNA πολυμεράσης στις ακολουθίες για τη δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων

Επεξεργασία Δεδομένων :

- A. Μετατροπή αρχείων σε μορφή κατάλληλη για επεξεργασία
- B. Επεξεργασία αποτελεσμάτων

Ανάλογα με τα αρχεία που υπάρχουν ακολουθείται πιο συγκεκριμένη ανάλυση. Σε επίπεδο επόμενης γενιάς συμπεριλαμβάνονται οι εξής αναλύσεις: RNA Sequencing, ChIP Sequencing, Whole Genome Sequencing κ.ά..

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα αλληλούχισης επόμενης γενιάς, τα οποία είχαν επεξεργαστεί με αλληλούχιση RNA [11].

1.2.2 RNA- Sequencing

Προκειμένου να διαπιστωθεί η αιτία για την εμφάνιση καρκίνου των κυττάρων σε σύγκριση με κύτταρα που είναι φυσιολογικά θα πρέπει να εντοπιστεί η διαφορά στην έκφραση των γονιδίων. Με την αλληλούχιση RNA, δίνονται αποτελέσματα που δείχνουν ποια γονίδια μεταγράφονται και πόσο. Βρίσκοντας τις διαφορές με τα φυσιολογικά κύτταρα, μπορούν να εξεταστούν τα βιοχημικά μονοπάτια και έτσι να παρθούν σημαντικά αποτελέσματα.

Βήματα RNA- Sequencing

- Προετοιμασία RNA βιβλιοθήκης

Αρχικά απομονώνεται το RNA και έπειτα κόβεται με εναλλαγή θερμοκρασίας, σε μικρά θραύσματα ώστε να μπορέσει να αλληλουχηθεί στην πορεία. Μετατρέπεται σε DNA, δεδομένου ότι είναι ευκολότερο να επεξεργαστεί, εξαιτίας της διπλή έλικας που του προσδίδει σταθερότητα. Προστίθενται αντάπτορες που βοηθούν στην αναγνώριση των θραυσμάτων από

το μηχάνημα αλληλούχισης και επιτρέπουν την ταυτόχρονη αλληλούχιση. Έπειτα εφαρμόζεται αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).

- Αλληλούχιση

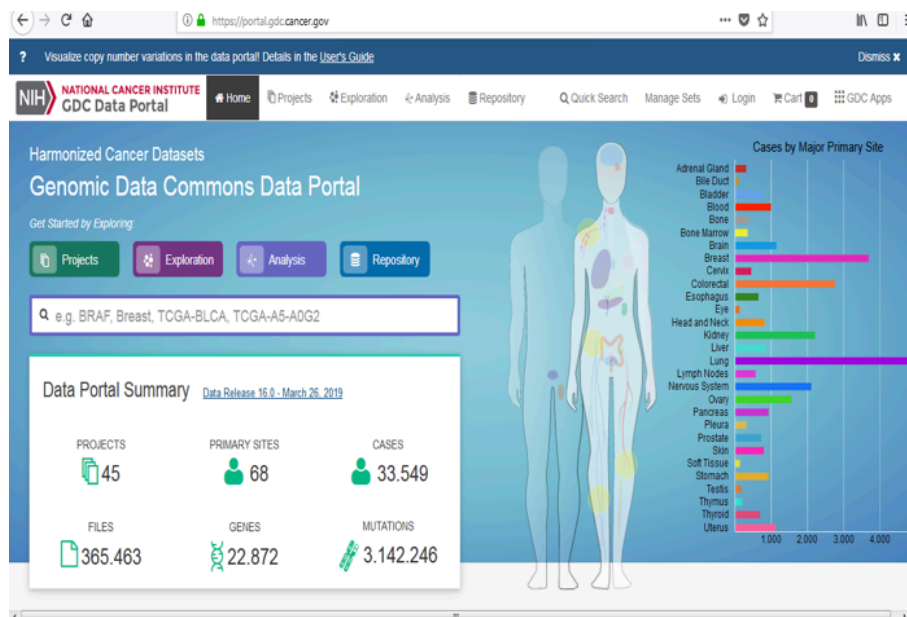
Τα αρχεία που προκύπτουν από τα ειδικά μηχανήματα (raw data), φιλτράρονται και αποκόπονται οι άχρηστες περιοχές, δηλαδή τα reads με χαμηλή ποιότητα, αλλά και οι αντάπτορες. Το κάθε read αποτελείται από τέσσερις γραμμές δεδομένων. Έστερα, στοιχίζονται τα reads με την υψηλή ποιότητα στο γονίδιο. Τέλος, μετρούνται τα reads ανά γονίδιο.

- Ανάλυση των δεδομένων

Δημιουργείται ένα αρχείο από γονίδια και των αριθμό τους στο κάθε άτομο μεταξύ ασθενών και υγιών κυττάρων αλλά και η αντίστοιχη συνάρτηση, για τον εντοπισμό των διαφορών των διαφορεικά εκφρασμένων γονιδίων μεταξύ των δειγμάτων [12].

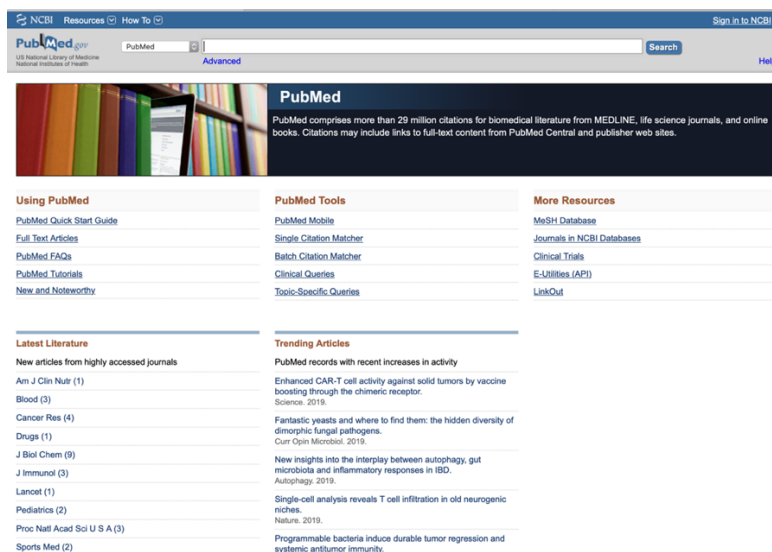
1.3 Βάσεις Δεδομένων

Τα αρχεία που επεξεργάστηκαν αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων **The Cancer Genome Atlas** (www.cancer.gov) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (Εικόνα 1). Η βάση αυτή ξεκίνησε το 2005 με σκοπό να αποδειχθεί ότι οι γονιδιωματικές τεχνικές θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν από ερευνητικές ομάδες και να βρεθούν σημαντικά αποτελέσματα για τον καρκίνο. Περιλαμβάνονται δείγματα ασθενών και χρησιμοποιούνται για διάφορες μελέτες [13].



Εικόνα 1. Βάση Δεδομένων Cancer Genome Atlas.

Η άντληση πληροφοριών σχετικά με τους συγκεκριμένους τύπους καρκίνου αλλά και περαιτέρω πληροφορίες, στηρίχθηκε στην βάση δεδομένων **Pubmed** (www.pubmed.gov) (Εικόνα 2). Μία τεράστια βιβλιοθήκη βιοεπιστημών που λειτουργεί σαν μηχανή αναζήτησης, καθώς περιλαμβάνει μόνο εγκεκριμένα επιστημονικά άρθρα που αφορούν βιοεπιστήμες και βιοϊατρική.



Εικόνα 2. Pubmed : Βάση Δεδομένων.

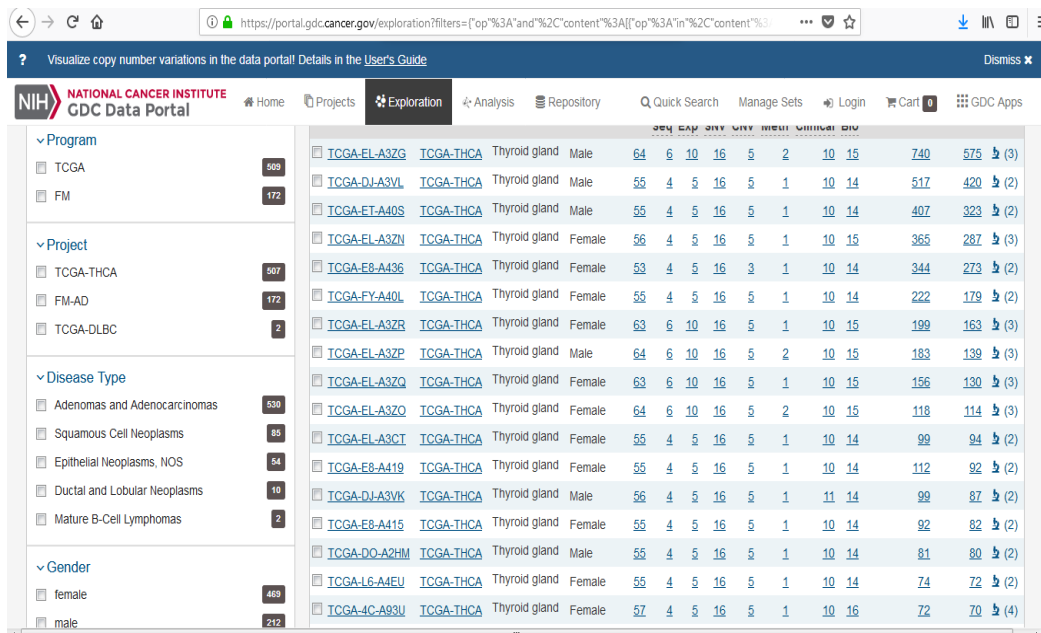
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοπός της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας αποτέλεσε η εύρεση γονιδίων που εκφράζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο στον καρκίνο του θυρεοειδούς και του φαιοχρωμοκυτώματος. Στόχος της εργασίας αποτέλεσε όχι μόνο η συμμετοχή αυτών των γονιδίων στην εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς αλλά και η σύγκριση των δύο τύπων ενδοκρινολογικού καρκίνου - φαιοχρωμοκυτώματος και θυρεοειδούς - βάσει των σημαντικών στατιστικά γονιδίων.

2.2 Συλλογή Δεδομένων

Η συλλογή των δειγμάτων ασθενών και υγιών των δύο τύπων καρκίνου πραγματοποιήθηκε από τη βάση δεδομένων **The Cancer Genome Atlas** του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου. Τα αρχεία είχαν την εξής μορφή:

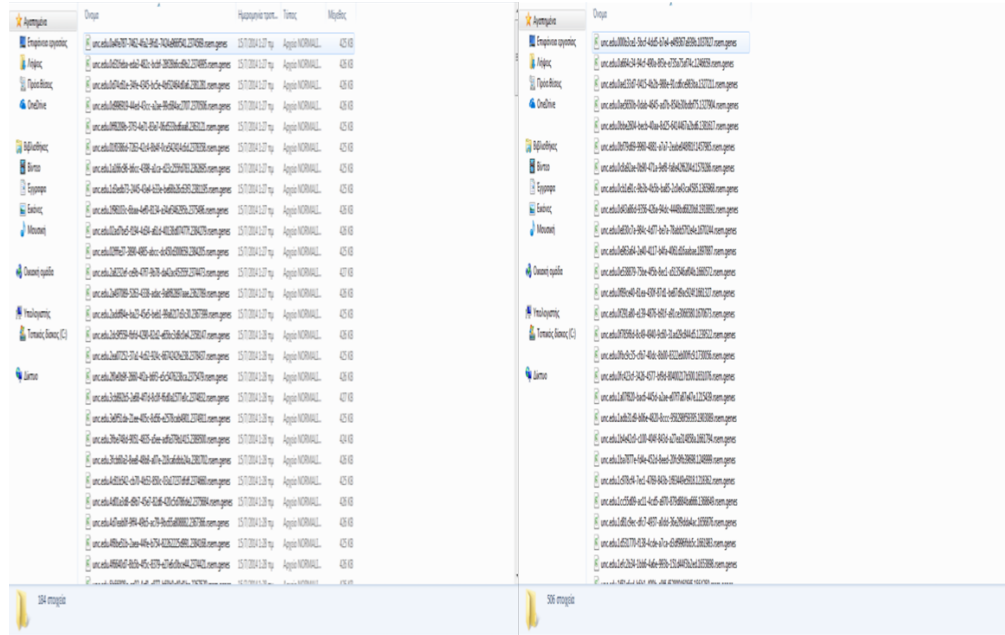


The screenshot shows the GDC Data Portal interface. On the left, there is a navigation menu with categories: Program (TCGA: 569, FM: 172), Project (TCGA-THCA: 507, FM-AD: 172, TCGA-DLBC: 2), Disease Type (Adenomas and Adenocarcinomas: 530, Squamous Cell Neoplasms: 85, Epithelial Neoplasms, NOS: 54, Ductal and Lobular Neoplasms: 10, Mature B-Cell Lymphomas: 2), and Gender (female: 469, male: 212). The main content area displays a table of samples with columns for sample ID, project, tissue, sex, and various genomic metrics.

Sample ID	Project	Tissue	Sex	64	6	10	16	5	2	10	15	740	575	(3)
TCGA-EL-A3ZG	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	64	6	10	16	5	2	10	15	740	575	(3)
TCGA-DJ-A3VL	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	55	4	5	16	5	1	10	14	517	420	(2)
TCGA-ET-A40S	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	55	4	5	16	5	1	10	14	407	323	(2)
TCGA-EL-A3ZU	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	56	4	5	16	5	1	10	15	365	287	(3)
TCGA-E8-A436	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	53	4	5	16	3	1	10	14	344	273	(2)
TCGA-FY-A40L	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	55	4	5	16	5	1	10	14	222	179	(2)
TCGA-EL-A3ZR	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	63	6	10	16	5	1	10	15	199	163	(3)
TCGA-EL-A3ZP	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	64	6	10	16	5	2	10	15	183	139	(3)
TCGA-EL-A3ZQ	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	63	6	10	16	5	1	10	15	156	130	(3)
TCGA-EL-A3ZO	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	64	6	10	16	5	2	10	15	118	114	(3)
TCGA-EL-A3CT	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	55	4	5	16	5	1	10	14	99	94	(2)
TCGA-E8-A419	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	55	4	5	16	5	1	10	14	112	92	(2)
TCGA-DJ-A3VK	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	56	4	5	16	5	1	11	14	99	87	(2)
TCGA-E8-A415	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	55	4	5	16	5	1	10	14	92	82	(2)
TCGA-DO-A2HM	TCGA-THCA	Thyroid gland	Male	55	4	5	16	5	1	10	14	81	80	(2)
TCGA-L6-A4EU	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	55	4	5	16	5	1	10	14	74	72	(2)
TCGA-4C-A93U	TCGA-THCA	Thyroid gland	Female	57	4	5	16	5	1	10	16	72	70	(4)

Εικόνα 4. Αρχεία δειγμάτων στη Βάση Δεδομένων.

Έπειτα από την αποθήκευσή τους στον υπολογιστή το κάθε δείγμα μελέτης αποτελούσε ξεχωριστό αρχείο με τις εκφράσεις των γονιδίων σε κάθε δείγμα, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα:



Εικόνα 5. Συλλογή δειγμάτων

2.3 Καταγραφή Δεδομένων

Με σκοπό τη μελέτη τους, δημιουργήθηκε ένα ενιαίο αρχείο που περιλάμβανε τα δείγματα ασθενών - υγιών του καρκίνου του θυρεοειδούς και άλλο ένα με τα δείγματα ασθενών του θυρεοειδούς και του φαιοχρωμοκυττώματος για τη μεταξύ τους σύγκριση. Το κάθε αρχείο σε μορφή Excel περιείχε τα γονίδια (**gene_id**) και την κανονικοποιημένη έκφρασή τους στο κάθε δείγμα ασθενούς – υγιούς (**case-control**). Οι γραμμές αναπαριστούν τα δείγματα και οι στήλες την ονοματολογία των γονιδίων, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6:

Εικόνα 6. Λογιστικό φύλλο Excel.

2.4 Τροποποίηση Δεδομένων

Πριν πραγματοποιηθεί η στατιστική ανάλυση των δεδομένων υλοποιήθηκε έλεγχος των δεδομένων γονιδιακής έκφρασης για την ύπαρξη ακραίων τιμών ή λανθασμένες καταχωρήσεις τιμών. Στα δεδομένα βρέθηκαν κάποια γονίδια τα οποία είχαν μηδενικές τιμές σε όλα τα δείγματα τόσο των ασθενών όσο και των υγιών ατόμων και διαγράφηκαν από το σετ δεδομένων. Για τη διαγραφή των μηδενικών στηλών χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω κώδικας (Εικόνα 7).

```

1 foreach -var of varlist -dummys1-dummysn {
2     .sum 'var', -meanonly
3     .if r(mean)==0 {
4         .drop 'var'
5     }
6 }
7

```

Εικόνα 7. Κώδικας για τη διαγραφή των μηδενικών στηλών.

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν αρχικά να βρεθούν τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο στην ασθένεια και στη συνέχεια η μελέτη των γονιδίων αυτών έτσι ώστε να βρεθούν οι μηχανισμοί εμπλοκής τους στον κάθε τύπο καρκίνου. Για τον εντοπισμό των γονιδίων αυτών έγινε χρήση της τυποποιημένης στατιστικής προσέγγισης **t-test** σε συνδυασμό με τη μέθοδο **bootstrap** και της μεθόδου αλλαγής διπλώματος (**fold change**) για την αναπαράσταση του γραφήματος **volcano**.

Το **t-test** είναι μια στατιστική μέθοδος η οποία συγκρίνει τους μέσους όρους δύο δειγμάτων με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό ώστε να διαπιστωθεί αν οι μέσοι όροι αυτών των δειγμάτων προέκυψαν κατά τύχη κατά την επιλογή του δείγματος. Με τη μέθοδο t-test ελέγχονται δύο δείγματα που έχουν μία ανεξάρτητη και μία εξαρτημένη μεταβλητή. Τα δείγματα πρέπει να έχουν συλλεχθεί τυχαία από ένα πληθυσμό, για να μπορέσει να γενικευτεί το αποτέλεσμα για όλο τον πληθυσμό. Στην πραγματικότητα εξετάζεται η ισότητα των μέσων τιμών των δύο ανεξάρτητων δειγμάτων. Θέτονται δύο υποθέσεις για το t-test, η μηδενική υπόθεση αφορά την ισότητα των μέσων τιμών μεταξύ των δύο ομάδων δειγμάτων και η εναλλακτική υπόθεση την ανισότητά τους. Εάν η μηδενική υπόθεση δεν απορριφθεί, τότε ισχύει η ισότητα των μέσων τιμών μεταξύ των δύο ομάδων που σημαίνει πως όντως η μεταβλητή που εξετάζουμε είναι ανεξάρτητη από την άλλη. Η μέθοδος t-test υπολογίζει την τιμή t που δίνεται ως εξής:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_0) - (\mu_1 - \mu_0)}{sd_{x_1 - x_0}},$$

όπου $\bar{x}_1 - \bar{x}_0$ είναι η διαφορά μέσων τιμών του δείγματος, $\mu_1 - \mu_0$ η διαφορά μέσων τιμών του πληθυσμού και $sd_{x_1 - x_0}$ το τυπικό σφάλμα [14].

Λόγω του μικρού αριθμού δειγμάτων ο στατιστικός έλεγχος t-test συνοδεύεται από τη μέθοδο **bootstrap**. Η στατιστική μέθοδος bootstrap αποτελεί μία τεχνική αναδειγματοληψίας, δημιουργεί δηλαδή νέα δείγματα ίδιου μεγέθους με το αρχικό σύνολο δεδομένων, ώστε να είναι επαρκής ο αριθμός δειγμάτων με σκοπό την εξαγωγή ακριβέστερων αποτελεσμάτων [15].

Για τον έλεγχο των αποτελεσμάτων χρησιμοποιείται το επίπεδο σημαντικότητας της τιμής p-value με σκοπό την αποδοχή ή την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης και την εύρεση των διαφορεικά εκφρασμένων γονιδίων. Η τιμή p-value μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του t-test παίρνοντας διάφορες τιμές γύρω από το επίπεδο σημαντικότητας (α) για κάθε έλεγχο δειγμάτων. Το επίπεδο σημαντικότητας είναι συνήθως 5% ($\alpha=0,05$) ή 1% ($\alpha=0,01$), στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,001$. Το p-value παίρνει τιμές από 0 έως 1 και όσο πιο μικρή είναι η τιμή του, τόσο μεγαλύτερη είναι η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης. Κάθε γονίδιο λοιπόν παίρνει μία τιμή p-value που σχετίζεται με το πόσο τυχαία είναι η τιμή του δείγματος.

Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού γονιδίων υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης λανθασμένων στατιστικά σημαντικών γονιδίων. Για να διορθωθεί η εμφάνιση λάθους χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι διόρθωσης της τιμής p-value. Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι: FDR (Simes), Bonferroni, Holm, Sidak, Holland [16].

Στη συνέχεια για περαιτέρω μείωση των στατιστικά σημαντικών γονιδίων χρησιμοποιήθηκε η τιμή του **fold change** για την οπτικοποίηση του **volcano plot**. Ο δυαδικός λογάριθμος του fold change προσδιορίζει αν ένα γονίδιο υπερεκφράζεται ή υποεκφράζεται και προκύπτει από τον λόγο του μέσου όρου ασθενών δειγμάτων προς τον μέσο όρο υγιών δειγμάτων στον κάθε τύπο καρκίνου που μελετήθηκε. Το volcano plot είναι μια διασκορπισμένη γραφική παράσταση που χρησιμοποιείται στη στατιστική ανάλυση για την αναγνώριση αλλαγών σε μεγάλο όγκο δεδομένων. Συνδυάζει τον αρνητικό δεκαδικό λογάριθμο της τιμής p-value που αναφέρθηκε, με τον δυαδικό λογάριθμο του fold change του κάθε γονιδίου. Η διευκόλυνση στην εξαγωγή συμπερασμάτων από το volcano plot είναι σημαντική, καθώς απ' όλα τα γονίδια της συνάρτησης επιλέγονται τα σημαντικότερα. Στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκαν τα γονίδια με τιμή $p\text{-value} < 0.001$ και $|\log_2 FC| > 1.5$ [17].

2.6 Ανάλυση Εμπλουτισμού

Έπειτα, τα σημαντικά γονίδια που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση εισήχθησαν σε εργαλεία για ανάλυση εμπλουτισμού. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι πλατφόρμες String

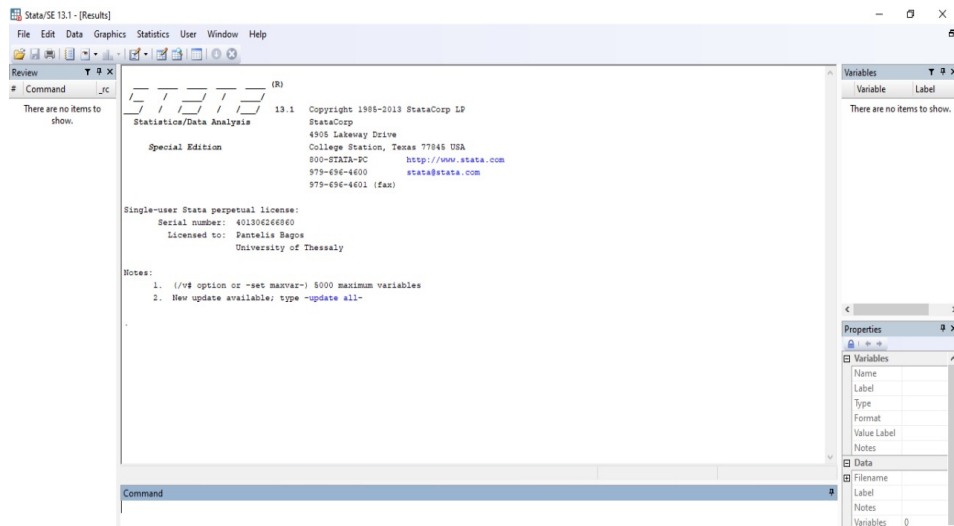
(www.string-db.org) και Panther (www.pantherdb.org) για την αναπαράσταση των πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων και την εύρεση βιολογικών διεργασιών, μοριακών λειτουργιών, κυτταρικών στοιχείων και των μοριακών μονοπατιών τους.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Καρκίνος θυρεοειδούς

Αρχικά από τη βάση δεδομένων The Cancer Genome Atlas ανακτήθηκαν 506 δείγματα από κύτταρα του επιθηλιακού ιστού ατόμων που εμφάνιζαν καρκίνο του θυρεοειδούς και 59 από υγιή άτομα. Μετά τη συλλογή τους δημιουργήθηκε ένα ενιαίο αρχείο που περιείχε σε γραμμές το σύνολο των υγιών και των ασθενών δειγμάτων και σε στήλες το όνομα κάθε γονιδίου. Στο τέλος του αρχείου προστέθηκε μία στήλη case_control όπου με τιμή «0» συμβολίστηκαν τα υγιή δείγματα και τιμή «1» τα δείγματα ασθενών.

Για τη στατιστική τους ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πακέτο ανάλυσης Stata (Εικόνα 8), το οποίο περιέχει περιβάλλον γραμμής εντολών και χειρίζεται μεγάλο όγκο δεδομένων από ένα αρχείο. Μετά την εισαγωγή του αρχείου χρειάστηκε να αφαιρεθούν οι μηδενικές στήλες των γονιδίων για κάθε δείγμα με χρήση του κώδικα που απεικονίζεται στην Εικόνα 7, διότι δημιουργούσαν πρόβλημα στην εκτέλεση του κώδικα του t-test.



Εικόνα 8. Λογισμικό πακέτο ανάλυσης Stata.

Ο αρχικός αριθμός γονιδίων ήταν 20502, μετά τη διαγραφή των μηδενικών στηλών προέκυψαν 20141 γονίδια (Εικόνα 9).

Properties	
Variables	
Name	gene
Label	gene
Type	str15
Format	%15s
Value Label	
Notes	
Data	
Filename	artemis_results500
Label	
Variables	5
Observations	20,141
Size	609.74K
Memory	64M

Εικόνα 9. Εναπομείναντα γονίδια.

Ακολούθησε η εφαρμογή του κώδικα t-test με τη μέθοδο bootstrap (Εικόνα 10). Τα αποτελέσματα που πάρθηκαν αφορούσαν το p-value, την τιμή t και το τυπικό σφάλμα. Λόγω του μεγάλου όγκου γονιδίων και την πιθανότητα εμφάνισης λανθασμένων στατιστικά σημαντικών γονιδίων εφαρμόστηκαν οι εξής μέθοδοι διόρθωσης: Bonferroni, Sidak, Holm, Holland, FDR(Simes) (Εικόνα 11).

```

1 set more off
2 file open meta using results.txt, write append
3 file write meta "gene"
4 file write meta " "
5 file write meta "t"
6 file write meta " "
7 file write meta "z(se)"
8 file write meta " "
9 file write meta "p"
10 file write meta " "
11 file write meta "e(se)"_n
12 foreach var of varlist _lcf-aacs {
13 preserve
14 qui ttest `var', by(case_control) uneq
15 file write meta "`var'"
16 file write meta " "
17 file write meta "`z(t)'"
18 file write meta " "
19 file write meta "`z(se)'"
20 file write meta " "
21 file write meta "`z(p)'"
22 bootstrap t=z(t), reps(100) strata(case_control) : ttest `var', by(case_control) uneq
23 mat se=z(se)
24 local se=se[1,1]
25 file write meta " "
26 file write meta "`se"_n
27 restore
28 }
29 file close meta

```

Εικόνα 10. Κώδικας t-test.

```

1 count if p<0.05
2 count if p<0.01
3
4 multproc, puncor(0.01) pval(p) meth(simes) rej(fdr)
5 multproc, pval(p) meth(bonferroni) rej(bonf)
6 multproc, pval(p) meth(sidak) rej(sidak)
7 multproc, pval(p) meth(holm) rej(holm)
8 multproc, pval(p) meth(holland) rej(holland)

```

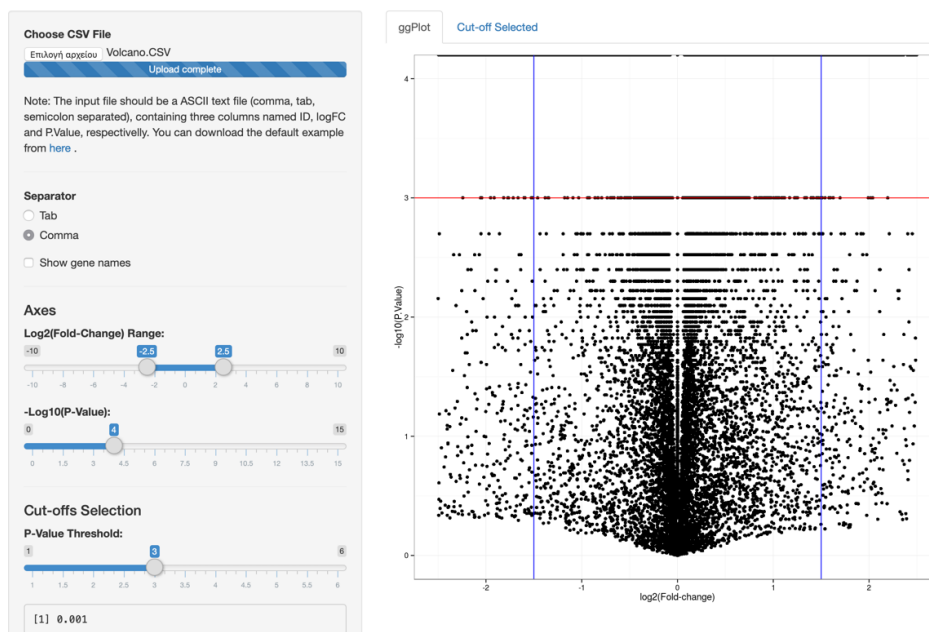
Εικόνα 11. Εντολές για εφαρμογή μεθόδων διόρθωσης.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις μεθόδους διόρθωσης φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ο αριθμός των στατιστικά σημαντικών γονιδίων με $p\text{-value}<0.01$ και $p\text{-value}<0.05$ και των στατιστικά σημαντικών γονιδίων από κάθε μέθοδο διόρθωσης.

Καρκίνος θυρεοειδούς	p-value <0.05	p-value <0.01	FDR (0.01)	Bonferroni	Sidak	Holm	Holland
Αριθμός γονιδίων	13089	11363	10787	9288	9288	9288	9288

Προκειμένου να εξαχθούν ακριβέστερα συμπεράσματα έπρεπε να μειωθεί ο αριθμός των στατιστικά σημαντικών γονιδίων ώστε να είναι ευκολότερη η ανάλυση εμπλουτισμού τους, έτσι δημιουργήθηκε volcano plot (Εικόνα 12). Για τη δημιουργία του γραφήματος volcano συνδυάστηκαν από τα αποτελέσματα της μεθόδου t-test, τα ονόματα των γονιδίων, η τιμή p-value και υπολογίστηκε το $\log_2 FC$.



Εικόνα 12. Volcano plot.

Για την εξαγωγή των στατιστικά σημαντικών γονιδίων η απόλυτη τιμή του δυαδικού λογάριθμου του fold change περιορίστηκε στο 1.5, δηλαδή $|\log_2 FC| > 1.5$ και η τιμή του p-value επιλέχθηκε να είναι μικρότερη από 0.001, δηλαδή $p\text{-value} < 0.001$. Τα γονίδια κατάφεραν να μειωθούν στα 1408 πιο σημαντικά. Από αυτά, τα 20 πιο σημαντικά γονίδια φαίνονται στον Πίνακα 2. Τα δέκα πρώτα γονίδια είναι αυτά που έχουν τη μικρότερη τιμή $\log_2 FC$, δηλαδή τα γονίδια αυτά υποεκφράζονται και τα δέκα επόμενα τη μεγαλύτερη, δηλαδή τα γονίδια αυτά υπερεκφράζονται.

Πίνακας 2. Τα 20 κορυφαία στατιστικά σημαντικά βάσει της στατιστικής ανάλυσης με κώδικα *t-test*.

ID	logFC
ARHGAP36	-8.99
PLA2G2E	-8.75
GABRA6	-8.63
DMBX1	-8.11

SLC18A3	-8.05
TRY6	-7.65
TMPRSS6	-7.49
PRSS1	-7.49
MARCH11	-7.42
KLK6	-7.40
TMEM174	3.33
ZNF804B	3.37
SLC6A15	3.45
MYOC	3.49
TSPAN19	3.53
GRIA1	3.63
RELN	3.70
UGT2B11	3.88
KCNA1	4.13
PIK3C2G	4.46

Αφού συλλέχθηκε η λίστα με τα 1408 πιο σημαντικά γονίδια ακολούθησε ανάλυση εμπλουτισμού. Χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο εμπλουτισμού **String**, μία από τις πιο διαδεδομένες πλατφόρμες υψηλής απόδοσης που παρέχει πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών, φυσικές και λειτουργικές. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο εμπλουτισμού **Panther** για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα μοριακά μονοπάτια στα οποία συμμετέχουν τα 1408 γονίδια.

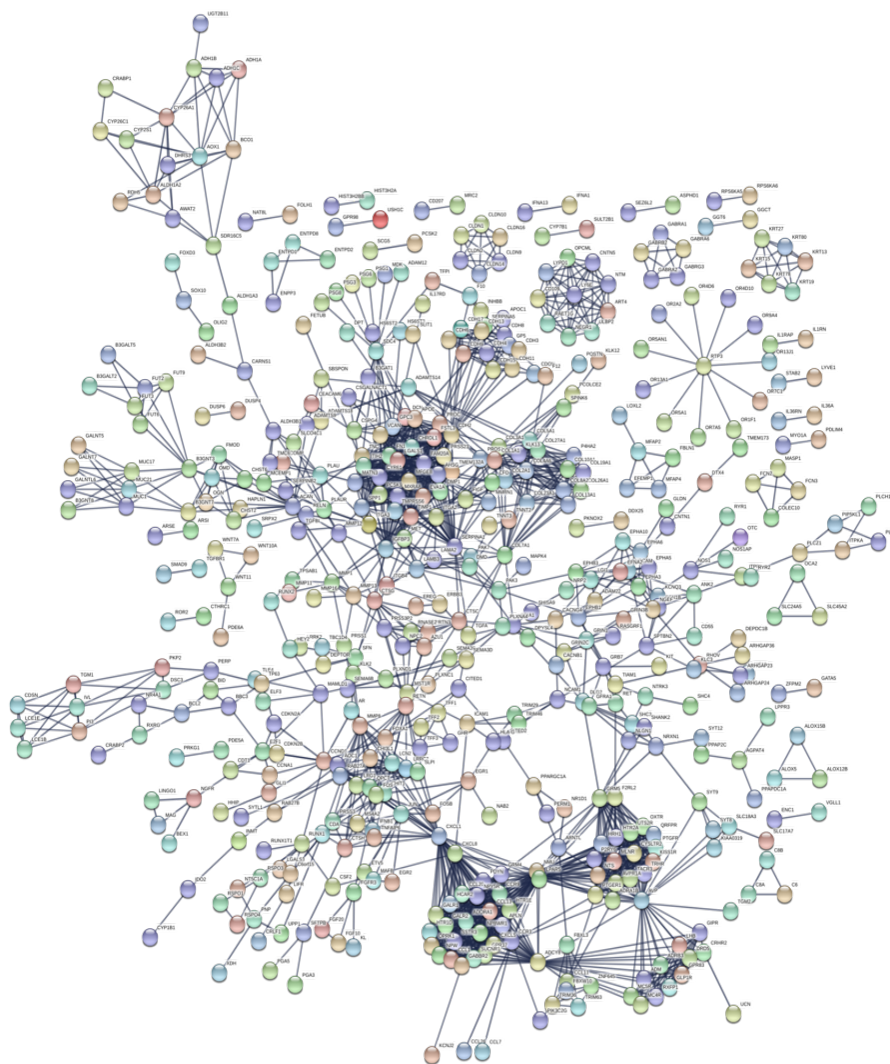
Από τη **String** δημιουργήθηκε δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων των γονιδίων (Εικόνα 13) με αυξημένο σκορ εμπιστοσύνης στο 0.9. Στο δίκτυο οπτικοποιούνται 1317

γονίδια από τα 1408 που εισήχθησαν αρχικά ως λίστα, για τα υπόλοιπα η String δεν παρέχει πληροφορίες. Αυτά τα 1317 γονίδια εμφανίζουν 2011 αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, όπως φαίνονται στην Εικόνα 13 με τη μορφή ακμών.

Παρατηρώντας την Εικόνα 13 διακρίνονται τέσσερις κύριες ομάδες γονιδίων. Στα σημεία όπου οι ακμές είναι εντονότερες, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων αυτών είναι περισσότερες. Η πρώτη ομάδα ξεκινώντας από το πάνω μέρος της εικόνας και αριστερά με τη φορά των δεικτών του ρολογιού, περιλαμβάνει γονίδια (GPC3, APOE, CDH2, MMP24, FSTL3, CHRDL1, LGALS1, FAM20, VCAN, MFGE8, AHSB, DMP1, TMPRSS6, TIMP1, ITGA2, MET, IGFBP3, ITGA3, SPP1, MXRA8, TNC, CYR61, MATN3, κ.ά.) που αλληλεπιδρούν σε βιολογικές διεργασίες όπως την οργάνωση εξωκυττάριας μήτρας, την οργάνωση της εξωκυττάριας δομής, τη ζωική οργανική μορφογένεση. Τα περισσότερα από αυτά έχουν συσχετιστεί πολλές φορές με τον καρκίνο, την κυτταρική ανάπτυξη και εισβολή του όγκου και κωδικοποιούν γλυκοπρωτεΐνες [22]. Στη δεύτερη ομάδα υπάρχουν γονίδια (COL5A1, COL27A1, P4HA2, COL10A1, COL13A1, TNNT2, TNNT3, COL2A1, COL1A1, COL3A1, CFD, κ.ά.) που αλληλεπιδρούν με κυτταρικά συστατικά όπως το κολλαγόνου αλλά και μονοπάτια KEGG κολλαγόνου, ινώδης πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον καρκίνο ευδοκιμώντας τη μετάσταση του όγκου [23]. Η τρίτη και η τέταρτη ομάδα περιλαμβάνουν γονίδια (PDYN, CCR9, CCR3, ADORA1, CCL20, GALR1, GALR2, GPR37, CCL1, NPW, GRM5, OXTR, KISS1R, MLNR, TACR3, AVP, NTS, κ.ά.) που βρέθηκαν να συμμετέχουν σε βιολογικές διεργασίες διαμεταγωγής σήματος, σε μονοπάτια σηματοδότησης νευρογένεσης και σε μονοπάτια σηματοδότησης υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Επίσης εμφανίζονται σε μοριακές λειτουργίες ενεργότητας και πρόσδεσης υποδοχέων με G πρωτεΐνες αλλά και σε μονοπάτια KEGG σηματοδότησης ασβεστίου. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί μία παραπάνω ομάδα, η ομάδα των καδερινών (CDH3, CDH4, CDH6, CDH8, CDH9, CDH11, CDH13, CDH14, CDH15, CDH17, CDON, κ.ά.) που φαίνεται να συμμετέχει σε βιολογικές διεργασίες και μοριακά μονοπάτια.

Οι πρωτεΐνες που συμμετείχαν στις αλληλεπιδράσεις εμπλέκονται συνολικά σε:

- 290 βιολογικές διεργασίες (Biological Process) (Πίνακας 3)
- 48 μοριακές λειτουργίες (Molecular Function) (Πίνακας 4)
- 66 κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) (Πίνακας 5)
- 13 μονοπάτια KEGG (KEGG Pathways) (Πίνακας 6)



Εικόνα 13. Δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων.

Πίνακας 3. Οι βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια είναι 290. (Εδώ παρουσιάζονται οι 65 πιο σημαντικές βιολογικές διεργασίες.)

GO Term	Biological Process
GO:0032501	Multicellular Organismal Process
GO:0048731	System Development
GO:0030198	Extracellular Matrix Organization
GO:0007275	Multicellular Organism Development
GO:0032502	Developmental Process

GO:0009653	Anatomical Structure Morphogenesis
GO:0022610	Biological Adhesion
GO:0048856	Anatomical Structure Development
GO:0007155	Cell Adhesion
GO:0043062	Extracellular Structure Organization
GO:0051239	Regulation Of Multicellular Organismal Process
GO:0007399	Nervous System Development
GO:0051240	Positive Regulation Of Multicellular Organismal Process
GO:0010646	Regulation Of Cell Communication
GO:0022008	Neurogenesis
GO:0030154	Cell Differentiation
GO:0023051	Regulation Of Signaling
GO:0007154	Cell Communication
GO:0048869	Cellular Developmental Process
GO:0023052	Signaling
GO:0048699	Generation Of Neurons
GO:2000026	Regulation Of Multicellular Organismal Development
GO:0050896	Response To Stimulus
GO:0050793	Regulation Of Developmental Process
GO:0098609	Cell-Cell Adhesion
GO:0040011	Locomotion
GO:0051094	Positive Regulation Of Developmental Process
GO:0007610	Behavior
GO:0009966	Regulation Of Signal Transduction
GO:0009888	Tissue Development
GO:0023056	Positive Regulation Of Signaling
GO:0010647	Positive Regulation Of Cell Communication
GO:0048583	Regulation Of Response To Stimulus
GO:0048646	Anatomical Structure Formation Involved In Morphogenesis

GO:0098742	Cell-Cell Adhesion Via Plasma-Membrane Adhesion Molecules
GO:0048514	Blood Vessel Morphogenesis
GO:0035295	Tube Development
GO:0009967	Positive Regulation Of Signal Transduction
GO:0035239	Tube Morphogenesis
GO:0001568	Blood Vessel Development
GO:0009887	Animal Organ Morphogenesis
GO:0022603	Regulation Of Anatomical Structure Morphogenesis
GO:0007611	Learning Or Memory
GO:0007165	Signal Transduction
GO:0007267	Cell-Cell Signaling
GO:0044057	Regulation Of System Process
GO:0050890	Cognition
GO:0065008	Regulation Of Biological Quality
GO:0065009	Regulation Of Molecular Function
GO:0010469	Regulation Of Signaling Receptor Activity
GO:0031644	Regulation Of Neurological System Process
GO:0048584	Positive Regulation Of Response To Stimulus
GO:0030182	Neuron Differentiation
GO:0072358	Cardiovascular System Development
GO:0042127	Regulation Of Cell Population Proliferation
GO:0048513	Animal Organ Development
GO:0051960	Regulation Of Nervous System Development
GO:0009605	Response To External Stimulus
GO:0009611	Response To Wounding
GO:0050679	Positive Regulation Of Epithelial Cell Proliferation
GO:0032879	Regulation Of Localization
GO:0050808	Synapse Organization
GO:0048666	Neuron Development

GO:0007156	Homophilic Cell Adhesion Via Plasma Membrane Adhesion Molecules
GO:0072359	Circulatory System Development

Πίνακας 4. Οι μοριακές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορικά εκφρασμένα γονίδια είναι 48. (Εδώ παρουσιάζονται οι 9 πιο σημαντικές μοριακές λειτουργίες.)

GO Term	Molecular Functions
GO:0005509	Calcium Ion Binding
GO:0004252	Serine-Type Endopeptidase Activity
GO:0008236	Serine-Type Peptidase Activity
GO:0005102	Signaling Receptor Binding
GO:0004175	Endopeptidase Activity
GO:0005539	Glycosaminoglycan Binding
GO:0098772	Molecular Function Regulator
GO:0019838	Growth Factor Binding
GO:0030545	Receptor Regulator Activity

Πίνακας 5. Τα 23 πιο σημαντικά κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) με τα οποία αλληλεπιδρούν τα γονίδια.

GO Term	Cellular Component
GO:0005576	Extracellular Region
GO:0044421	Extracellular Region Part
GO:0005615	Extracellular Space
GO:0005886	Plasma Membrane
GO:0071944	Cell Periphery
GO:0031224	Intrinsic Component Of Membrane
GO:0044459	Plasma Membrane Part

GO:0031226	Intrinsic Component Of Plasma Membrane
GO:0005887	Integral Component Of Plasma Membrane
GO:0044425	Membrane Part
GO:0016021	Integral Component Of Membrane
GO:0031012	Extracellular Matrix
GO:0016020	Membrane
GO:0098590	Plasma Membrane Region
GO:0045202	Synapse
GO:0044456	Synapse Part
GO:0097060	Synaptic Membrane
GO:0005788	Endoplasmic Reticulum Lumen
GO:0005581	Collagen Trimer
GO:0097458	Neuron Part
GO:0045211	Postsynaptic Membrane
GO:0098794	Postsynapse
GO:0062023	Collagen-Containing Extracellular Matrix

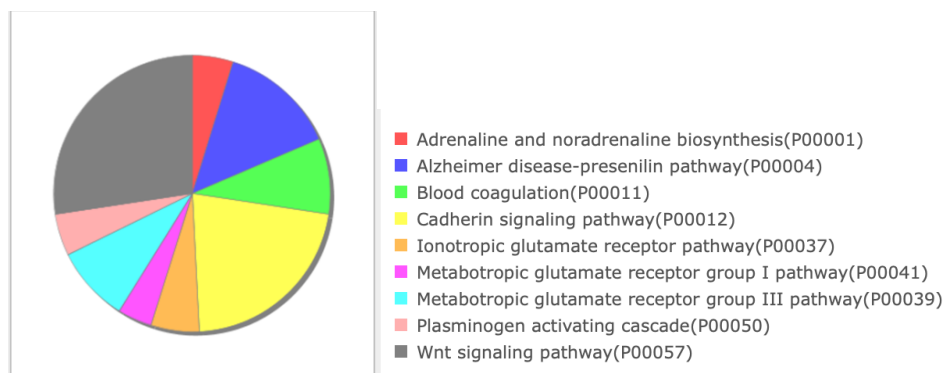
Πίνακας 6. Τα 13 πιο σημαντικά μονοπάτια KEGG στα οποία συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

GO Term	KEGG Pathways
HSA04080	Neuroactive Ligand-Receptor Interaction
HSA04974	Protein Digestion And Absorption
HSA04060	Cytokine-Cytokine Receptor Interaction
HSA04610	Complement And Coagulation Cascades

HSA00830	Retinol Metabolism
HSA04514	Cell Adhesion Molecules (Cams)
HSA05033	Nicotine Addiction
HSA00350	Tyrosine Metabolism
HSA04657	IL-17 Signaling Pathway
HSA04512	ECM-Receptor Interaction
HSA04020	Calcium Signaling Pathway
HSA00982	Drug Metabolism - Cytochrome P450
HSA00980	Metabolism Of Xenobiotics By Cytochrome P450

Από την πλατφόρμα **Panther** αναγνωρίστηκαν 1309 γονίδια που εμπλέκονται σε μοριακά μονοπάτια από τα 1408 που εισήχθησαν ως λίστα. Τα μοριακά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται τα γονίδια φαίνονται στην Εικόνα 14:

- 34 γονίδια (2.54%) συμμετέχουν σε μονοπάτια σηματοδότησης WNT
- 27 γονίδια (2,02%) συμμετέχουν σε οδούς σηματοδότησης καδερίνης
- 17 γονίδια (1.27%) εμπλέκονται σε διεργασίες της πρόδρομης πρωτεΐνης (presenilin) που σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer
- 11 γονίδια (0.82%) εμπλέκονται στην πήξη του αίματος
- 11 γονίδια (0.82%) εμπλέκονται σε μονοπάτια της μεταβολικής οδού υποδοχέα γλουταμινικής ομάδας III
- 7 γονίδια (0.52%) εμπλέκονται σε διεργασίες που εμφανίζονται ινοτροπικοί υποδοχείς γλουταμινικού
- 6 γονίδια (0.45%) εμπλέκονται στον καταρράκτη ενεργοποίησης του πλασμινογόνου
- 6 γονίδια (0.45%) εμπλέκονται σε μονοπάτια βιοσύνθεσης αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης
- 5 γονίδια (0.37%) εμπλέκονται σε μονοπάτια της μεταβολικής οδού υποδοχέα γλουταμινικής ομάδας I



Εικόνα 14. Μοριακά μονοπάτια Panther.

3.2 Καρκίνος φαιοχρωμοκυττώματος - παραγαγγλιώματος

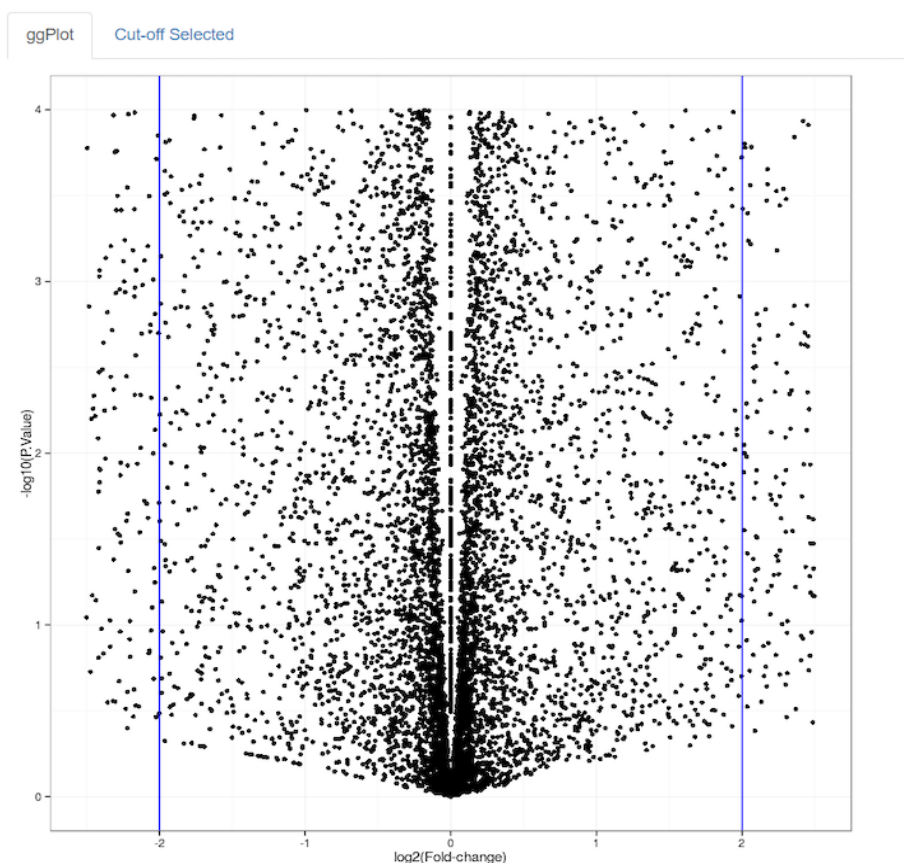
Από τη βάση The Cancer Genome Atlas συλλέχθηκαν 59 δείγματα από κύτταρα του επιθηλιακού ιστού υγιών ατόμων και 184 δείγματα αντίστοιχα δείγματα ασθενών ατόμων που εμφάνιζαν καρκίνο φαιοχρωμοκυττώματος - παραγαγγλιώματος. Σκοπός της ανάλυσης και μελέτης αυτών ήταν να βρεθούν στατιστικά σημαντικά γονίδια που εμπλέκονται στον καρκίνο του φαιοχρωμοκυττώματος.

Αρχικά τα γονίδια ήταν 20502, με την αποκοπή των μηδενικών στηλών (όπως ακριβώς υλοποιήθηκε στον προηγούμενο τύπο καρκίνου) προέκυψαν 20171 γονίδια. Ακολούθησε η εφαρμογή του κώδικα t-test και έπειτα εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι διόρθωσης. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Ο αριθμός των στατιστικά σημαντικών γονιδίων με $p\text{-value} < 0.01$ και $p\text{-value} < 0.05$ και των στατιστικά σημαντικών γονιδίων από κάθε μέθοδο διόρθωσης.

Καρκίνος θυρεοειδούς	p-value <0.05	p-value <0.01	FDR (0.01)	Bonferroni	Sidak	Holm	Holland
Αριθμός γονιδίων	15751	14481	14239	10703	10706	10950	10960

Πραγματοποιήθηκε αναπαράσταση γραφήματος volcano όπως φαίνεται στην Εικόνα 15, ώστε από τα 20171 γονίδια να επιλεγθούν μόνο τα στατιστικώς σημαντικότερα, μειώνοντας έτσι τον αριθμό τους για επιτυχέστερη ανάλυση εμπλουτισμού. Για να επιτευχθεί αυτό η απόλυτη τιμή του δυαδικού λογάριθμου του fold change επιλέχθηκε να είναι μεγαλύτερη από 2.5, δηλαδή $|\log_2 FC| > 2.5$ και η τιμή του p-value επιλέχθηκε να είναι μικρότερη από 0.001, δηλαδή $p\text{-value} < 0.001$. Τα γονίδια κατάφεραν να μειωθούν στα 1795 πιο σημαντικά. Από αυτά, τα 20 πιο σημαντικά γονίδια φαίνονται στον Πίνακα 8. Τα δέκα πρώτα γονίδια είναι αυτά που έχουν τη μικρότερη τιμή $\log_2 FC$, δηλαδή τα γονίδια αυτά υποεκφράζονται και τα δέκα επόμενα τη μεγαλύτερη, δηλαδή τα γονίδια αυτά υπερεκφράζονται.



Εικόνα 15. Volcano plot.

Πίνακας 8. Τα 20 κορυφαία στατιστικά σημαντικά γονίδια βάσει της στατιστικής ανάλυσης με κώδικα t-test.

ID	logFC
IYD	-18.42
TPO	-16.75
CDH16	-14.72
AGR3	-14.45
DIO1	-13.20
KCNJ16	-13.20
CLDN8	-13.17
LRP2	-12.96
SLC26A7	-12.56
SFTA3	-12.14
PENK	14.52
GJD2	14.72
DRGX	14.84
TH	15.18
CRYBA2	15.29
NGB	15.54
RTL1	15.75
PHOX2A	15.90
NXPH1	16.05
DLK1	20.24

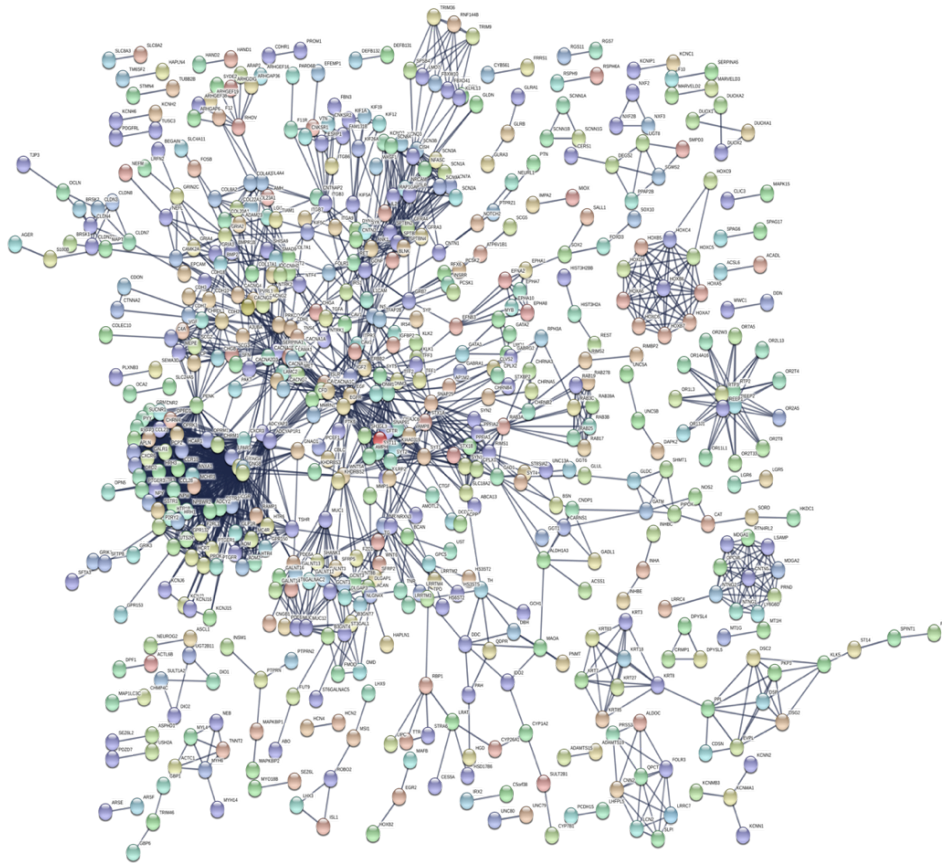
Ακολούθησε ανάλυση εμπλουτισμού με τη ίδια διαδικασία που περιγράφηκε στην Ενότητα 3.1. Η λίστα με τα 1795 στατιστικώς σημαντικά γονίδια χρησιμοποιήθηκε ως λίστα εισαγωγής στα εργαλεία ανάλυσης εμπλουτισμού **String** και **Panther**.

Από το εργαλείο **String** δημιουργήθηκε δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων με αυξημένο σκορ εμπιστοσύνης στο 0.9. Στο δίκτυο οπτικοποιούνται 1667 γονίδια από τα 1795 που εισήχθησαν ως λίστα. Αυτά τα 1667 γονίδια εμφανίζουν 2251 αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, όπως φαίνεται στην Εικόνα 16 με τη μορφή ακμών.

Παρατηρώντας την Εικόνα 16 διακρίνεται μία κύρια ομάδα γονιδίων, στη μέση και αριστερά της εικόνας. Στα σημεία όπου οι ακμές είναι εντονότερες, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων αυτών είναι περισσότερες. Η ομάδα περιλαμβάνει γονίδια (PENK, GRM7, CNR2, OPRD1, LPAR3, GNG8, HTR6, TSHR, MC4R, ADM, GCGR, P2PY2, NPW, MCHR1, CCL28, CCR10, GALR1, HCAR1, APLN, CNR2, CRM7, κ.ά.) που εμπλέκονται σε βιολογικές διεργασίες σηματοδότησης υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες και μονοπάτια σηματοδότησης νευροπεπτιδίων. Επίσης εμπλέκονται σε μοριακά μονοπάτια πρόσδεσης νευροπεπτιδίων και ενεργότητας πεπτιδικών υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες αλλά και σε μονοπάτια KEGG αλληλεπίδρασης νευροδραστικού συμπλόκου – υποδοχέα.

Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις εμπλέκονται συνολικά σε:

- 311 βιολογικές διεργασίες (Biological Process) (Πίνακας 9)
- 72 μοριακές λειτουργίες (Molecular Function) (Πίνακας 10)
- 95 κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) (Πίνακας 11)
- 11 μονοπάτια KEGG (KEGG Pathway) (Πίνακας 12)



Εικόνα 16. Δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων.

Πίνακας 9. Οι βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια. (Συνολικά βρέθηκαν 311 διεργασίες, οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται εδώ).

GO Term	Biological Process
GO:0007399	Nervous System Development
GO:0048699	Generation Of Neurons
GO:0022008	Neurogenesis
GO:0032501	Multicellular Organismal Process
GO:0048731	System Development
GO:0007268	Chemical Synaptic Transmission
GO:0099537	Trans-Synaptic Signaling
GO:0030182	Neuron Differentiation

GO:0007275	Multicellular Organism Development
GO:0048856	Anatomical Structure Development
GO:0007610	Behavior
GO:0098660	Inorganic Ion Transmembrane Transport
GO:0007267	Cell-Cell Signaling
GO:0032502	Developmental Process
GO:0042391	Regulation Of Membrane Potential
GO:0048666	Neuron Development
GO:0098655	Cation Transmembrane Transport
GO:0030001	Metal Ion Transport
GO:0006811	Ion Transport
GO:0006812	Cation Transport
GO:0034220	Ion Transmembrane Transport
GO:0051049	Regulation Of Transport
GO:0003008	System Process
GO:0098662	Inorganic Cation Transmembrane Transport
GO:0050877	Nervous System Process
GO:0050804	Modulation Of Chemical Synaptic Transmission
GO:0065008	Regulation Of Biological Quality
GO:0030154	Cell Differentiation
GO:0043269	Regulation Of Ion Transport
GO:0007417	Central Nervous System Development
GO:0009653	Anatomical Structure Morphogenesis
GO:0048869	Cellular Developmental Process
GO:0055085	Transmembrane Transport
GO:0031175	Neuron Projection Development
GO:0015672	Monovalent Inorganic Cation Transport
GO:0071805	Potassium Ion Transmembrane Transport
GO:0048468	Cell Development
GO:0034765	Regulation Of Ion Transmembrane Transport

GO:0051960	Regulation Of Nervous System Development
GO:0048812	Neuron Projection Morphogenesis
GO:0032879	Regulation Of Localization
GO:0050890	Cognition
GO:0032990	Cell Part Morphogenesis
GO:0061564	Axon Development
GO:0048667	Cell Morphogenesis Involved In Neuron Differentiation
GO:0000902	Cell Morphogenesis
GO:0006836	Neurotransmitter Transport
GO:0007611	Learning Or Memory
GO:0099504	Synaptic Vesicle Cycle
GO:0007409	Axonogenesis
GO:0000904	Cell Morphogenesis Involved In Differentiation
GO:0022610	Biological Adhesion
GO:0032989	Cellular Component Morphogenesis
GO:0045664	Regulation Of Neuron Differentiation
GO:0023061	Signal Release
GO:0050767	Regulation Of Neurogenesis
GO:0001505	Regulation Of Neurotransmitter Levels
GO:0007155	Cell Adhesion
GO:0007269	Neurotransmitter Secretion
GO:0034762	Regulation Of Transmembrane Transport
GO:0030534	Adult Behavior
GO:0050808	Synapse Organization
GO:0048167	Regulation Of Synaptic Plasticity
GO:0035725	Sodium Ion Transmembrane Transport
GO:0023052	Signaling
GO:0007154	Cell Communication
GO:0098609	Cell-Cell Adhesion
GO:0007612	Learning

GO:0030030	Cell Projection Organization
GO:0120036	Plasma Membrane Bounded Cell Projection Organization
GO:0051962	Positive Regulation Of Nervous System Development
GO:0035637	Multicellular Organismal Signaling
GO:0017158	Regulation Of Calcium Ion-Dependent Exocytosis
GO:0007420	Brain Development
GO:0051046	Regulation Of Secretion
GO:0006814	Sodium Ion Transport
GO:0010817	Regulation Of Hormone Levels
GO:0044057	Regulation Of System Process
GO:0060284	Regulation Of Cell Development
GO:0097479	Synaptic Vesicle Localization
GO:1903530	Regulation Of Secretion By Cell
GO:0017157	Regulation Of Exocytosis
GO:0031344	Regulation Of Cell Projection Organization
GO:0007626	Locomotory Behavior
GO:0009887	Animal Organ Morphogenesis
GO:0060322	Head Development
GO:0098742	Cell-Cell Adhesion Via Plasma-Membrane Adhesion Molecules
GO:0016079	Synaptic Vesicle Exocytosis
GO:0010975	Regulation Of Neuron Projection Development
GO:0051239	Regulation Of Multicellular Organismal Process
GO:1903305	Regulation Of Regulated Secretory Pathway
GO:0030900	Forebrain Development
GO:0120035	Regulation Of Plasma Membrane Bounded Cell Projection Organization
GO:0099003	Vesicle-Mediated Transport In Synapse
GO:0048489	Synaptic Vesicle Transport
GO:0050806	Positive Regulation Of Synaptic Transmission
GO:0021953	Central Nervous System Neuron Differentiation

GO:0007218	Neuropeptide Signaling Pathway
GO:0048562	Embryonic Organ Morphogenesis
GO:0048598	Embryonic Morphogenesis
GO:0007631	Feeding Behavior
GO:0060078	Regulation Of Postsynaptic Membrane Potential
GO:1903522	Regulation Of Blood Circulation
GO:0001508	Action Potential
GO:0097485	Neuron Projection Guidance
GO:0007156	Homophilic Cell Adhesion Via Plasma Membrane Adhesion Molecules
GO:0008016	Regulation Of Heart Contraction
GO:0048791	Calcium Ion-Regulated Exocytosis Of Neurotransmitter
GO:0051899	Membrane Depolarization
GO:0051179	Localization
GO:0035270	Endocrine System Development
GO:0023051	Regulation Of Signaling
GO:0003002	Regionalization
GO:0007411	Axon Guidance
GO:0045666	Positive Regulation Of Neuron Differentiation
GO:0050954	Sensory Perception Of Mechanical Stimulus
GO:0018958	Phenol-Containing Compound Metabolic Process
GO:0010646	Regulation Of Cell Communication
GO:0051588	Regulation Of Neurotransmitter Transport
GO:0048513	Animal Organ Development
GO:0006928	Movement Of Cell Or Subcellular Component
GO:0086010	Membrane Depolarization During Action Potential

Πίνακας 10. Οι μοριακές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια. (Συνολικά βρέθηκαν 72 λειτουργίες, οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται εδώ).

GO Term	Molecular Function
GO:0005216	Ion Channel Activity
GO:0022838	Substrate-Specific Channel Activity
GO:0022839	Ion Gated Channel Activity
GO:0022803	Passive Transmembrane Transporter Activity
GO:0015267	Channel Activity
GO:0046873	Metal Ion Transmembrane Transporter Activity
GO:0005261	Cation Channel Activity
GO:0015318	Inorganic Molecular Entity Transmembrane Transporter Activity
GO:0022890	Inorganic Cation Transmembrane Transporter Activity
GO:0008324	Cation Transmembrane Transporter Activity
GO:0005244	Voltage-Gated Ion Channel Activity
GO:0015075	Ion Transmembrane Transporter Activity
GO:0022857	Transmembrane Transporter Activity
GO:0015077	Monovalent Inorganic Cation Transmembrane Transporter Activity
GO:0015079	Potassium Ion Transmembrane Transporter Activity
GO:0005215	Transporter Activity
GO:0005267	Potassium Channel Activity
GO:0022843	Voltage-Gated Cation Channel Activity
GO:0005509	Calcium Ion Binding
GO:0015081	Sodium Ion Transmembrane Transporter Activity
GO:0005249	Voltage-Gated Potassium Channel Activity
GO:0005272	Sodium Channel Activity
GO:0015276	Ligand-Gated Ion Channel Activity
GO:0099094	Ligand-Gated Cation Channel Activity
GO:0005516	Calmodulin Binding

Πίνακας 11. Τα 57 πιο σημαντικά κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) με τα οποία αλληλεπιδρούν τα γονίδια.

GO Term	Cellular Component
GO:0044459	Plasma Membrane Part
GO:0097458	Neuron Part
GO:0071944	Cell Periphery
GO:0005886	Plasma Membrane
GO:0045202	Synapse
GO:0044425	Membrane Part
GO:0031224	Intrinsic Component Of Membrane
GO:0031226	Intrinsic Component Of Plasma Membrane
GO:0005887	Integral Component Of Plasma Membrane
GO:0044456	Synapse Part
GO:0016021	Integral Component Of Membrane
GO:0043005	Neuron Projection
GO:0016020	Membrane
GO:0098590	Plasma Membrane Region
GO:0036477	Somatodendritic Compartment
GO:0030054	Cell Junction
GO:0043025	Neuronal Cell Body
GO:0120025	Plasma Membrane Bounded Cell Projection
GO:0044297	Cell Body
GO:0034702	Ion Channel Complex
GO:0120038	Plasma Membrane Bounded Cell Projection Part
GO:0042995	Cell Projection
GO:1902495	Transmembrane Transporter Complex
GO:0097447	Dendritic Tree
GO:0030425	Dendrite
GO:0030424	Axon

GO:0098794	Postsynapse
GO:0034703	Cation Channel Complex
GO:0097060	Synaptic Membrane
GO:0098793	Presynapse
GO:0098797	Plasma Membrane Protein Complex
GO:0045211	Postsynaptic Membrane
GO:0008021	Synaptic Vesicle
GO:0070382	Exocytic Vesicle
GO:0008076	Voltage-Gated Potassium Channel Complex
GO:0033267	Axon Part
GO:0005576	Extracellular Region
GO:0098984	Neuron To Neuron Synapse
GO:0032279	Asymmetric Synapse
GO:0014069	Postsynaptic Density
GO:0030672	Synaptic Vesicle Membrane
GO:0030133	Transport Vesicle
GO:0016324	Apical Plasma Membrane
GO:0030658	Transport Vesicle Membrane
GO:0044421	Extracellular Region Part
GO:0048786	Presynaptic Active Zone
GO:0043204	Perikaryon
GO:0045177	Apical Part Of Cell
GO:0044304	Main Axon
GO:0030659	Cytoplasmic Vesicle Membrane
GO:0044306	Neuron Projection Terminus
GO:0060076	Excitatory Synapse
GO:0012506	Vesicle Membrane
GO:0150034	Distal Axon
GO:0098796	Membrane Protein Complex
GO:0031253	Cell Projection Membrane

GO:0005615	Extracellular Space
-------------------	---------------------

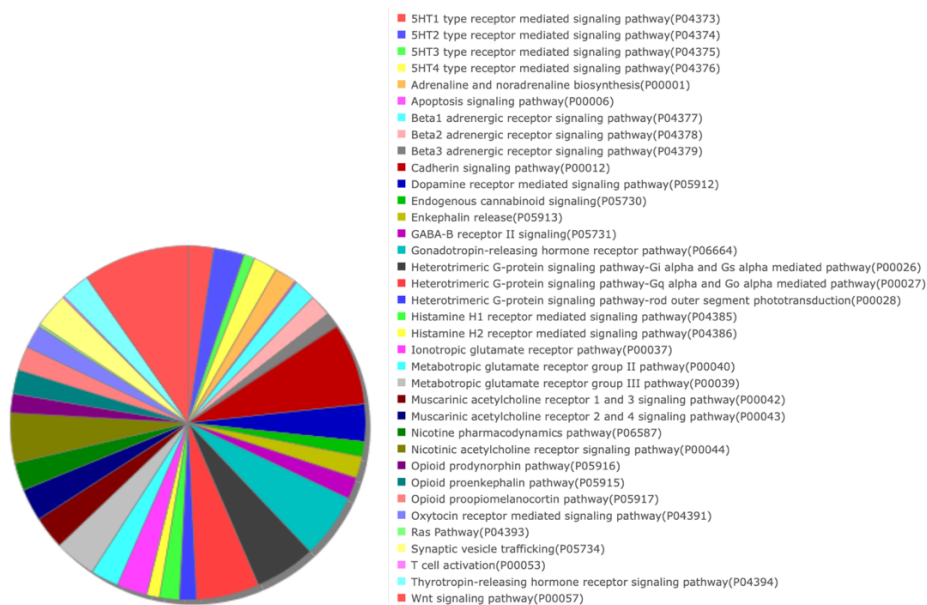
Πίνακας 12. Τα 11 μονοπάτια KEGG στα οποία συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

GO Term	KEGG Pathways
HSA04080	Neuroactive Ligand-Receptor Interaction
HSA04514	Cell Adhesion Molecules (Cams)
HSA04721	Synaptic Vesicle Cycle
HSA04728	Dopaminergic Synapse
HSA05412	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC)
HSA04727	Gabaergic Synapse
HSA04024	Camp Signaling Pathway
HSA05031	Amphetamine Addiction
HSA04725	Cholinergic Synapse
HSA04020	Calcium Signaling Pathway
HSA05033	Nicotine Addiction

Από την πλατφόρμα **Panther** αναγνωρίστηκαν 1661 γονίδια που εμπλέκονται σε μοριακά μονοπάτια από τα 1795 που εισήχθησαν ως λίστα. Τα μοριακά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται τα γονίδια φαίνονται στην Εικόνα 17:

- 49 γονίδια (2.88%) συμμετέχουν σε μονοπάτια σηματοδότησης WNT
- 38 γονίδια (2.23%) συμμετέχουν σε οδούς σηματοδότησης καδερίνης
- 30 γονίδια (1.76%) συμμετέχουν στο μονοπάτι υποδοχέα απελευθέρωσης της ορμόνης γοναδοτροπίνης
- 29 γονίδια (1.7%) εμπλέκονται στο μονοπάτι ετεροδιμερούς σηματοδότησης G πρωτεΐνης της Gq alpha και Go alpha
- 28 γονίδια (1.65%) εμπλέκονται στο μονοπάτι ετεροδιμερούς σηματοδότησης G πρωτεΐνης της Gi alpha και Gs alpha
- 23 γονίδια (1.35%) εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης νικοτινικού ακετυλοχολινικού υποδοχέα

- 19 γονίδια (1.12%) εμπλέκονται σε μονοπάτια της μεταβολικής οδού υποδοχέα γλουταμινικής ομάδας III
- 17 γονίδια (1%) εμπλέκονται σε μονοπάτι σηματοδότησης υποδοχέα ντοπαμίνης
- 16 γονίδια (0.94%) συμμετέχουν στην συναπτική κυκλοφορία κυστιδίων
- 15 γονίδια (0.88%) εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης του μουσκαρινικού ακετυλοχολινικού υποδοχέα 1 και 3
- 15 γονίδια (0.88%) εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης του μουσκαρινικού ακετυλοχολινικού υποδοχέα 2 και 4



Εικόνα 17. Μοριακά μονοπάτια Panther.

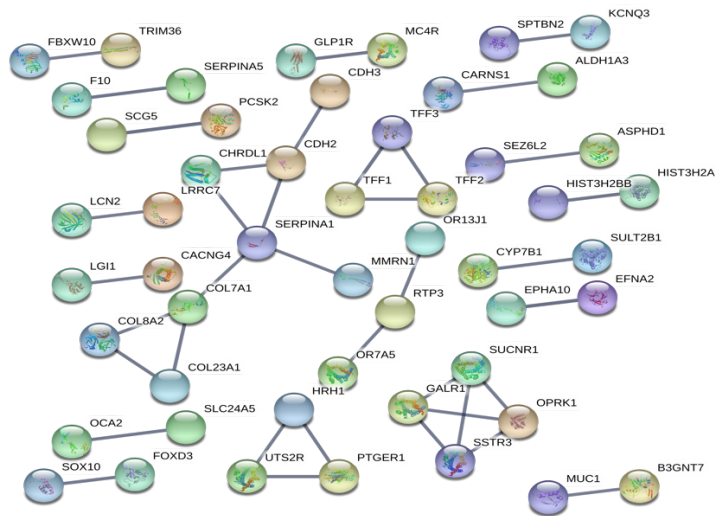
3.3 Ανάλυση εμπλουτισμού κοινών γονιδίων

Αφού πάρθηκαν τα αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού και βρέθηκαν τα μονοπάτια που εμπλέκονται τα στατιστικώς σημαντικά γονίδια για κάθε καρκίνο, έγινε έλεγχος αυτών για την εύρεση κοινών γονιδίων. Προέκυψαν 344 κοινά γονίδια από τη λίστα των στατιστικά

σημαντικών γονιδίων του καρκίνου του θυρεοειδούς και του φαιοχρωμοκυτώματος. Ακολούθησε η ανάλυση εμπλουτισμού τους, ώστε να βρεθούν τα μοριακά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται.

Από το εργαλείο εμπλουτισμού String αναγνωρίστηκαν 319 από τα 344 γονίδια που εισήχθησαν ως λίστα και βρέθηκαν 38 αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στο δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων (Εικόνα 18), όπου οι κόμβοι αντιπροσωπεύουν τις πρωτεΐνες και οι ακμές τις αλληλεπιδράσεις, οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στις εξής αλληλεπιδράσεις:

- 18 βιολογικές διεργασίες (Biological Process) (Πίνακας 13)
- 1 μοριακή λειτουργία (Molecular Function) (Πίνακας 14)
- 29 κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) (Πίνακας 15)



Εικόνα 17. Δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων.

Πίνακας 13. Οι 18 βιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα διαφορικά εκφρασμένα γονίδια.

GO Term	Biological Process
GO:0007399	Nervous System Development
GO:0007611	Learning Or Memory
GO:0007612	Learning

GO:0050890	Cognition
GO:0098742	Cell-Cell Adhesion Via Plasma-Membrane Adhesion Molecules
GO:0007156	Homophilic Cell Adhesion Via Plasma Membrane Adhesion Molecules
GO:0031644	Regulation Of Neurological System Process
GO:0032501	Multicellular Organismal Process
GO:0007610	Behavior
GO:0048699	Generation Of Neurons
GO:0098815	Modulation Of Excitatory Postsynaptic Potential
GO:0050804	Modulation Of Chemical Synaptic Transmission
GO:0050877	Nervous System Process
GO:0044057	Regulation Of System Process
GO:0030902	Hindbrain Development
GO:0030182	Neuron Differentiation
GO:0048731	System Development
GO:0021549	Cerebellum Development

Πίνακας 14. 1 μοριακή λειτουργία στην οποία συμμετέχουν τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια.

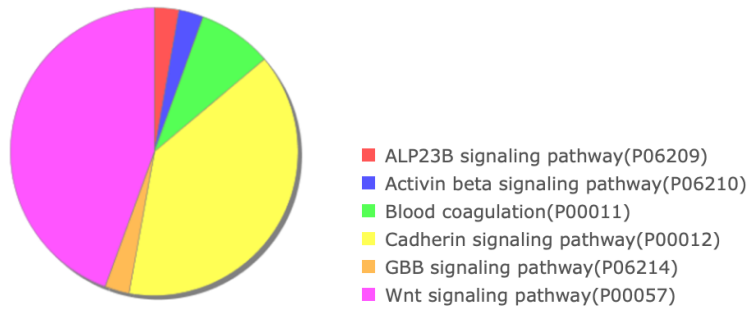
GO Term	Molecular Function
GO:0005509	Calcium Ion Binding

Πίνακας 15. Τα 5 πιο σημαντικά κυτταρικά συστατικά (Cellular Component) με τα οποία αλληλεπιδρούν τα γονίδια.

GO Term	Cellular Component
GO:0044425	Membrane Part
GO:0031224	Intrinsic Component Of Membrane
GO:0016020	Membrane
GO:0005576	Extracellular Region
GO:0097458	Neuron Part

Από το εργαλείο εμπλουτισμού Panther αναγνωρίστηκαν 318 γονίδια τα οποία εμπλέκονται σε 324 μοριακά μονοπάτια (Εικόνα 18). Συγκεκριμένα:

- 16 γονίδια εμπλέκονται σε οδούς σηματοδότησης WNT
- 14 γονίδια συμμετέχουν σε οδούς σηματοδότησης καδερίνης



Εικόνα 18. Μοριακά μονοπάτια Panther

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία υλοποιήθηκε ανάλυση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης σε ενδοκρινολογικούς καρκίνους από δεδομένα αλληλούχισης νέας γενιάς. Συγκεκριμένα η μελέτη πραγματοποιήθηκε για τον καρκίνο του θυρεοειδούς και τον καρκίνο του φαιοχρωμοκυττώματος-παραγαγγλιώματος.

Κατά την πρώτη μελέτη αναλύθηκαν δείγματα ασθενών και υγιών κυττάρων του καρκίνου του θυρεοειδούς και βρέθηκαν πως υπάρχουν 1408 διαφορεικά εκφρασμένα γονίδια. Τα γονίδια εμφανίστηκαν να παίρνουν μέρος σε πληθώρα βιολογικών διεργασιών όπως αναπτυξιακές, πολυκυτταρικές και εξωκυττάρειες διεργασίες και μοριακών λειτουργιών όπως καταλυτικές δραστηριότητες και λειτουργίες δέσμευσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών σχετίζεται με τις οδούς σηματοδότησης WNT, ομάδες οδών για τη μεταγωγή του σήματος. Διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη, στη διαφοροποίηση των κυττάρων, στη μεταφορά των κυττάρων και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Λόγω του ότι εμπλέκονται στην εμβρυική ανάπτυξη άρα στην κυτταρική διαίρεση, η εσφαλμένη ρύθμιση αυτών μπορεί να οδηγήσει στην ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη άρα τη δημιουργία όγκου [18]. Το δεύτερο μεγαλύτερο σημαντικό ποσοστό καλύπτεται από γονίδια που συμμετέχουν σε μοριακές λειτουργίες των καδερινών, οι καδερίνες αποτελούν είδος πρωτεϊνικής προσκόλλησης των κυττάρων. Έχουν συσχετιστεί πολλές φορές με την ανάπτυξη καρκίνου και με τη μετάστασή του, καθώς η έλλειψη της E-καδερίνης διευκολύνει τη συλλογική μετανάστευση κυττάρων και άρα ευδοκιμεί τη μετάσταση [19]. Αμέσως μετά σε σημαντικό ποσοστό βρέθηκε η πρόδρομη πρωτεΐνη (presenilin) η οποία έχει άρρηκτη σύνδεση με την κληρονομήσιμη μορφή Alzheimer [20].

Κατά τη δεύτερη μελέτη αναλύθηκαν δείγματα ασθενών και υγιών κυττάρων του καρκίνου του φαιοχρωμοκυττώματος-παραγαγγλιώματος και βρέθηκαν πως υπάρχουν 1795 διαφορεικά εκφρασμένα γονίδια. Τα γονίδια εμφανίστηκαν να παίρνουν μέρος σε πληθώρα βιολογικών διεργασιών όπως αναπτυξιακές, πολυκυτταρικές και εξωκυττάρειες διεργασίες και μοριακών λειτουργιών όπως καταλυτικές δραστηριότητες και λειτουργίες σύνθεσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των γονιδίων σχετίζεται με τις οδούς σηματοδότησης WNT που όπως περιγράφηκε παραπάνω έχουν άρρηκτη σύνδεση με τη δημιουργία όγκου. Το δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό καλύπτεται από γονίδια που συμμετέχουν σε μοριακές λειτουργίες των καδερινών, η έλλειψη των οποίων ευδοκιμεί τη μετάσταση του όγκου. Σημαντικό επίσης ποσοστό καταλαμβάνει το μονοπάτι υποδοχέα απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης

(GnRHR). Είναι υποδοχέας με επτά διαμεμβρανικά τμήματα που είναι συνδεδεμένα με G-πρωτεΐνες και έτσι ενεργοποιείται μια σειρά λειτουργιών ανάπτυξης. Η έκφραση αυτού του υποδοχέα συναντάται σε διάφορα εξω-υποφυσικά και υποφυσικά όργανα και έχει βρεθεί ότι λειτουργεί κατά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την κυτταρική κινητικότητα [21].

Μετά το πέρας της μελέτης του καρκίνου του θυρεοειδούς και του καρκίνου του φαιοχρωμοκυττώματος-παραγαγγλιώματος ακολούθησε η μελέτη των κοινών γονιδίων που εμφανίζονται με στατιστικά σημαντικό ποσοστό. Παρακολουθώντας τα αποτελέσματα των δύο τύπων καρκίνου παρατηρείται ότι και στις δύο περιπτώσεις το πρώτο μεγαλύτερο ποσοστό μοριακών μονοπατιών συμμετοχής των γονιδίων καλύπτεται από τις οδούς σηματοδότησης WNT και το δεύτερο μεγαλύτερο από την οδό σηματοδότησης της καδερίνης. Γι' αυτό το λόγο ακολούθησε ανάλυση εμπλουτισμού των κοινών γονιδίων όπου τα γονίδια εμφανίστηκαν να παίρνουν μέρος σε βιολογικές διεργασίες όπως αναπτυξιακές, διεργασίες διαφοροποίησης, πολυκυτταρικές και μεμβρανικές λειτουργίες αλλά και σε μοριακές λειτουργίες σύνδεσης. Επίσης με την ανάλυση εμπλουτισμού τους, επιβεβαιώνονται η εμπλοκή του μεγαλύτερου ποσοστού των γονιδίων σε οδούς σηματοδότησης WNT και αυτή του δεύτερου μεγαλύτερου ποσοστού στην οδό σηματοδότησης της καδερίνης. Καταληκτικά, δημιουργείται η ανάγκη διερεύνησης των κοινών αυτών γονιδίων για την εμπλοκή τους σε ενδοκρινολογικούς καρκίνους γενικότερα, εφόσον βρέθηκαν να επηρεάζουν στο μεγαλύτερο ποσοστό και τους δύο τύπους ενδοκρινολογικού καρκίνου. Περαιτέρω έρευνα κρίνεται αναγκαία για τη διερεύνηση της συσχέτισης των γονιδίων με ενδοκρινολογικούς καρκίνους όπως και για τη ταύτιση αυτών με τα ογκογονίδια.

5.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cella, David F., and David S. Tulsy. "Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement." *Cancer investigation* 11.3 (1993): 327-336.
2. Sherma, Steven I. "Thyroid carcinoma." *The lancet* 361.9356 (2003): 501-511.
3. ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc.
4. Emerick, Geoffrey T., et al. "Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma." *Cancer* 72.11 (1993): 3287-3295.
5. Lortet-Tieulent, Joannie, et al. "Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low-and middle-income countries." *International journal of cancer* 144.9 (2019): 2082-2087.
6. Brink, I., et al. "Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma." *Familial cancer* 4.1 (2005): 61-68.
7. Pham, Tuan H., et al. "Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center." *Pediatrics* 118.3 (2006): 1109-1117.
8. Safford, Shawn D., et al. "Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma." *Surgery* 134.6 (2003): 956-962.
9. Baez, Juan C., et al. "Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics." *Cancer Imaging* 12.1 (2012): 153.

10. Beck, Tyler F., et al. "Systematic evaluation of Sanger validation of next-generation sequencing variants." *Clinical chemistry* 62.4 (2016): 647-654.
11. Quail, Michael A., et al. "A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers." *BMC genomics* 13.1 (2012): 341.
12. Dillies, Marie-Agnès, et al. "A comprehensive evaluation of normalization methods for Illumina high-throughput RNA sequencing data analysis." *Briefings in bioinformatics* 14.6 (2013): 671-683.
13. Weinstein, John N., et al. "The cancer genome atlas pan-cancer analysis project." *Nature genetics* 45.10 (2013): 1113.
14. Cohen, Jacob. "Statistical power analysis." *Current directions in psychological science* 1.3 (1992): 98-101.
15. Efron, Bradley, and R. J. Tibshirani. 1994. *An introduction to the bootstrap*: Chapman and Hall/CRC.
16. Fay, D. S., and K. Gerow. 2013. "A biologist's guide to statistical thinking and analysis." *WormBook:1-54*. doi: 10.1895/wormbook.1.159.1.
17. Dembélé, Doulaye, and Philippe Kastner. "Fold change rank ordering statistics: a new method for detecting differentially expressed genes." *BMC bioinformatics* 15.1 (2014): 14.
18. Polakis, Paul. "Wnt signaling and cancer." *Genes & development* 14.15 (2000): 1837-1851.

19. Hirohashi, Setsuo. "Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers." *The American journal of pathology* 153.2 (1998): 333-339.
20. Li, Ping, et al. "The expression of presenilin 1 enhances carcinogenesis and metastasis in gastric cancer." *Oncotarget* 7.9 (2016): 10650.
21. Aguilar-Rojas, Arturo, and Maira Huerta-Reyes. "Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells." *Oncology reports* 22.5 (2009): 981-990.
22. Miyoshi, Eiji, Yasuhiro Ito, and Yoko Miyoshi. "Involvement of aberrant glycosylation in thyroid cancer." *Journal of oncology* 2010 (2010).
23. Kusunoki, Takeshi, et al. "Type IV collagenase and immunostaining of type IV collagen in human thyroid tumors." *Auris Nasus Larynx* 27.2 (2000): 161-165.

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Λίστα 1408 γονιδίων του θυρεοειδούς καρκίνου που προέκυψαν από το γράφημα volcano με p-value=0.

(Χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδος στην STRING και στην PANTHER)

ID	logFC
A2BP1	-4.82
AAA1	-5.14
ABCA10	2.00
ABCA6	1.91
ABCA9	3.16
ABCC3	-2.59
ABCC6P1	-2.88
ABCG4	-1.65
ABI3BP	1.89
ABP1	-3.29
ABTB2	-2.67
ACAN	-2.61
ACBD7	-2.40
ACMSD	-1.88
ACOT12	-5.38
ACSM2A	2.72
ACTBL2	-4.74
ADAM12	-2.53
ADAM22	2.02
ADAM33	1.89
ADAMTS14	-3.94
ADAMTS18	-2.69
ADAMTS9	-2.70
ADCY8	-6.85
ADH1A	2.94

ID	logFC
KLK11	-7.02
KLK12	-4.54
KLK13	-3.22
KLK2	2.26
KLK6	-7.40
KLK7	-6.21
KLK8	-2.96
KL	-1.72
KPNA7	-2.41
KRT13	-2.48
KRT15	-5.58
KRT19	-2.67
KRT27	-2.43
KRT78	-1.77
KRT80	-2.27
KRTAP15	-2.21
KRTAP21	-3.02
KY	1.80
L1TD1	1.63
LAD1	-2.52
LAMA2	1.64
LAMB3	-4.48
LAYN	1.91
LBX2	-2.00
LCE1B	-4.63

ADH1B	3.29
ADH1C	3.02
ADM	-2.01
ADORA1	-2.64
ADRA1B	-2.43
ADRB3	-3.24
AFF2	-1.72
AGPAT4	1.77
AGR2	-3.55
AHNAK2	-3.67
AHSG	-4.31
AIM1L	-2.94
AKR1E2	1.93
ALDH1A2	1.66
ALDH1A3	-2.80
ALDH3B1	-2.58
ALDH3B2	-4.06
ALOX12B	-2.39
ALOX15B	-3.13
ALOX5	-2.97
AMIGO2	-2.45
ANGPTL1	1.87
ANK2	2.29
ANKK1	1.70
ANKRD20A3	1.71
ANKRD20A4	1.70
ANKRD30B	-3.50
ANKRD33	-1.82
ANKRD37	1.60
ANKS1B	2.09

LCE1E	-5.15
LCN2	-4.86
LCN6	-6.09
LEMD1	-3.07
LGALS1	-1.59
LGALS3	-2.59
LGI1	1.82
LHB	-1.86
LIFR	1.97
LIMS3LOC440895	-1.53
LINGO1	-1.62
LINGO2	2.33
LIPH	-5.87
LIPI	1.76
LMOD1	2.40
LOC100126784	-2.07
LOC100128076	-3.79
LOC100128554	-2.32
LOC100129055	-1.55
LOC100130238	2.12
LOC100131551	-2.58
LOC100189589	-2.55
LOC121838	-3.85
LOC127841	-1.70
LOC143666	1.89
LOC149620	-4.35
LOC151658	-2.33
LOC152225	-1.70
LOC201651	3.17
LOC221122	-2.92

AOX1	2.86
APLN	-2.76
APOBEC3H	-1.52
APOC1P1	-4.49
APOC1	-1.68
APOD	2.18
APOE	-2.15
AQP5	-2.34
AQP6	-2.50
ARHGAP23	-1.75
ARHGAP24	1.71
ARHGAP36	-8.99
ARMCX3	-1.77
ARNTL	-1.74
ARSE	-2.23
ARSI	-2.59
ART4	2.10
ART5	2.10
ARX	-2.20
AR	1.79
ASPG	1.76
ASPHD1	-4.26
ASXL3	2.49
ATP2C2	2.66
AVPR1A	2.35
AVP	-2.92
AWAT2	-4.43
AZU1	-4.66
B3GALT2	1.75
B3GALT5	1.81

LOC283174	1.55
LOC283392	2.32
LOC283867	-3.23
LOC284100	-2.41
LOC285456	1.53
LOC285629	-2.37
LOC339240	-1.89
LOC340074	-2.37
LOC400794	-7.28
LOC441204	-2.04
LOC554202	-3.18
LOC572558	2.10
LOC642587	-2.31
LOC647946	-2.96
LOC729156	-1.71
LONRF2	-1.79
LONRF3	1.63
LOXL2	-1.86
LPAR5	-3.38
LPPR1	-3.36
LPPR3	-4.10
LRFN5	1.71
LRG1	-3.49
LRP1B	3.23
LRP4	-4.48
LRRC4C	1.82
LRRC50	1.91
LRRC52	-2.99
LRRC67	1.53
LRRC7	1.93

B3GAT1	-2.04
B3GNT3	-5.88
B3GNT7	-2.57
B3GNT8	-2.22
B4GALNT2	1.94
B4GALNT3	-1.54
BAI3	-1.52
BAIAP3	-3.72
BANF2	1.73
BBC3	-2.10
BCL2	1.52
BCMO1	1.76
BEAN	-2.49
BEX1	1.58
BID	-2.12
BMP5	2.15
BMP8A	1.72
BNC1	-3.72
BNIPL	-1.77
BRSK1	-2.19
BTG4	2.62
BTNL8	1.64
C10ORF131	-2.04
C10ORF55	-3.18
C10ORF67	-1.61
C10ORF79	1.64
C11ORF41	-2.34
C11ORF74	1.73
C11ORF80	-1.69
C11ORF87	1.73

LRRIQ1	1.66
LRRK2	-4.01
LRRN4CL	2.71
LRRN4	-1.70
LY6E	-1.71
LYPD1	-1.85
LYVE1	3.11
LZTS1	-1.92
MACC1	-1.65
MACROD2	-2.42
MAFB	1.81
MAGEC3	-2.11
MAG	-1.83
MAMDC2	1.82
MAMLD1	-2.78
MANEAL	-1.74
MAP7D2	-2.34
MAPK4	2.62
MARCH10	-2.99
MARCH11	-7.43
MARCO	-1.69
MAS1L	-1.76
MASP1	2.50
MATN2	2.28
MATN3	-2.01
MC4R	-1.57
MC5R	-3.39
MDFI	-2.73
MDK	-2.59
METTL7B	-4.25

C11ORF88	2.08
C11ORF9	-2.91
C12ORF36	-3.53
C12ORF39	2.14
C12ORF53	-2.42
C12ORF56	-3.10
C12ORF63	2.06
C12ORF70	-2.23
C13ORF36	1.67
C14ORF176	1.71
C14ORF180	1.69
C14ORF34	-1.64
C14ORF48	-1.64
C14ORF86	1.78
C15ORF48	-1.51
C16ORF45	-1.73
C18ORF56	-2.14
C19ORF21	-3.57
C19ORF26	-2.26
C19ORF33	-2.54
C19ORF59	-4.76
C19ORF77	-3.92
C1QL1	-4.22
C1QTNF7	2.16
C1ORF106	-4.08
C1ORF111	-1.86
C1ORF157	-1.60
C1ORF161	2.29
C1ORF170	-3.21
C1ORF180	-1.90

MET	-2.58
MEX3A	-1.75
MFAP2	-2.36
MFAP4	2.13
MFG8	-2.23
MGAT3	-3.38
MGC26647	2.90
MKX	-2.87
MLNR	2.41
MLXIPL	-1.98
MMP11	-3.62
MMP12	-1.65
MMP13	-7.34
MMP16	-2.87
MMP1	-3.67
MMP8	-2.37
MMRN1	3.25
MPPED2	2.26
MPZL2	-2.38
MRC2	-3.02
MRGPRX2	-4.34
MRO	2.35
MS4A12	-1.88
MS4A15	-6.21
MS4A2	-2.01
MS4A6E	-1.90
MSI1	-1.74
MST1R	-1.61
MTMR11	-2.26
MUC17	-3.53

C1ORF187	-3.81
C1ORF192	1.60
C1ORF194	1.53
C1ORF226	-1.81
C1ORF64	2.69
C1ORF65	-2.78
C20ORF123	-2.04
C20ORF201	-2.01
C20ORF46	-1.62
C20ORF54	-1.51
C2CD4A	-4.73
C2CD4B	-1.55
C2ORF39	2.25
C2ORF54	-2.09
C2ORF58	-2.32
C2ORF73	1.58
C2ORF81	-1.50
C2ORF82	-1.68
C3ORF50	-4.18
C3ORF55	1.51
C4ORF17	-4.29
C4ORF22	2.41
C4ORF31	1.53
C4ORF48	-2.22
C4ORF6	-2.30
C5ORF46	-1.85
C6ORF105	-2.99
C6ORF118	2.91
C6ORF126	-2.37
C6ORF138	-3.30

MUC1	-2.36
MUC21	-6.23
MUM1L1	2.24
MXRA8	-2.41
MYBPHL	-3.04
MYH15	2.95
MYO16	2.01
MYO1A	-2.15
MYO1G	-1.86
MYOC	3.49
MYOM3	-2.07
NAB2	-1.53
NAT8L	-2.74
NBLA00301	1.65
NCAM1	1.59
NCRNA00086	-1.73
NCRNA00092	1.68
NCRNA00113	-2.06
NCRNA00160	-3.80
NCRNA00162	-2.36
NECAB1	1.73
NEGR1	1.62
NEK10	1.83
NELL2	-2.69
NETO1	-3.20
NFE2L3	-2.65
NGEF	-5.37
NGFR	-1.79
NHLH2	-3.25
NKAIN4	-2.85

C6ORF15	-3.95
C6ORF168	-3.18
C6ORF174	-2.95
C6ORF222	-2.58
C6ORF59	1.64
C6	2.64
C7ORF61	-1.93
C8A	-4.78
C8B	-3.31
C8ORF12	2.30
C8ORF4	-2.60
C8ORF73	-2.77
C8ORF80	2.23
C8ORF84	1.59
C9ORF150	-2.01
C9ORF169	-2.26
C9ORF171	1.58
C9ORF44	-2.11
C9ORF47	1.58
C9ORF50	-1.82
C9ORF53	-1.63
CA12	-2.55
CA7	-3.25
CACNB1	-1.51
CACNG4	-4.87
CAMK2N1	-3.39
CAMK2N2	-3.55
CAPN11	-1.67
CAPN3	-1.51
CAPN6	1.53

NKD2	-2.00
NLGN1	2.29
NLRP10	-6.29
NLRP14	1.67
NMU	-5.86
NOD1	-2.63
NOL4	2.46
NOS1AP	-1.54
NOS1	1.83
NOX1	-2.57
NOX4	-2.71
NOX5	-2.60
NPAS1	-2.05
NPBWR1	-2.47
NPC2	-2.46
NPDC1	-1.73
NPTXR	-1.65
NPW	-4.38
NPY5R	1.73
NR1D1	-1.94
NR4A1	1.52
NRCAM	-2.34
NRP2	-2.01
NRXN1	3.20
NT5C1A	-4.84
NTM	-2.87
NTRK3	-2.02
NTS	1.52
NUDT11	-2.14
NWD1	2.32

CARNS1	-1.56
CATSPER1	-4.67
CBLN1	-3.92
CBLN4	-2.89
CC2D2B	-3.25
CCBE1	2.04
CCBP2	1.78
CCDC129	-1.78
CCDC146	1.70
CCDC67	1.72
CCL11	-2.99
CCL13	-2.84
CCL17	-3.07
CCL1	-2.38
CCL20	-3.04
CCL26	-2.38
CCL7	-1.78
CCNA1	-3.03
CCND1	-1.79
CCR3	-2.58
CCR9	-1.56
CD109	-2.42
CD164L2	-3.50
CD1A	-4.22
CD207	-2.83
CD55	-2.43
CD70	-2.31
CDA	-1.95
CDC42EP5	-1.60
CDH11	-1.59

OCA2	2.57
ODAM	2.62
ODZ1	-4.72
OGN	2.33
OIT3	-3.21
OLAH	-3.86
OLIG2	-1.97
OMD	1.86
OPCML	-4.77
OPN5	-3.32
OPRK1	2.70
OR13A1	-1.74
OR13J1	-1.79
OR1F1	-3.87
OR2A2	1.88
OR4D10	-7.22
OR4D6	-3.07
OR5A1	-5.43
OR5AN1	-4.22
OR7A5	-4.26
OR7C1	-2.58
OR9A4	-2.69
OSR1	2.36
OTC	2.86
OVCH2	-2.53
OXTR	-1.57
P2RY6	-1.69
P4HA2	-1.94
PAK3	2.57
PAK7	1.74

CDH13	-2.06
CDH15	-3.66
CDH16	2.70
CDH17	-1.76
CDH19	1.75
CDH22	-3.15
CDH2	-2.96
CDH3	-4.02
CDH4	-4.00
CDH6	-3.04
CDH8	-1.82
CDH9	-3.21
CDHR3	2.91
CDKL1	1.51
CDKN2A	-3.19
CDKN2BAS	-2.31
CDKN2B	-2.88
CDON	1.61
CDSN	-3.13
CDT1	-1.59
CEACAM6	-4.99
CECR2	2.49
CELF4	-3.33
CELF5	-1.80
CFD	2.35
CFI	-2.15
CGB2	-1.62
CHI3L1	-4.83
CHIT1	-1.61
CHRDL1	3.00

PALM2	1.56
PALM	-1.80
PAPOLB	2.44
PAPSS2	2.44
PAQR4	-1.52
PAQR6	-1.58
PAR5	1.55
PASK	-2.11
PAX9	-2.34
PBX4	2.22
PCDH20	-2.46
PCDHA1	-2.41
PCDHA2	-1.58
PCDHA5	-1.67
PCDHA6	-2.01
PCDHA7	-1.70
PCDHAC2	-2.26
PCDHGC5	-2.29
PCDP1	1.63
PCOLCE2	2.20
PCSK1N	-5.21
PCSK2	-2.93
PCSK9	-2.55
PC	-1.57
PDCL2	-4.09
PDE11A	1.76
PDE1C	-1.90
PDE4C	-3.59
PDE5A	-2.48
PDE6A	-1.54

CHRD12	-2.04
CHST2	-2.17
CHST6	-2.65
CHST9	2.08
CITED1	-4.94
CITED2	1.68
CLCNKB	1.90
CLDN10	-6.69
CLDN14	-1.56
CLDN16	-4.95
CLDN1	-3.11
CLDN2	-3.66
CLDN9	-2.75
CLIP3	-1.96
CLMN	1.73
CLRN3	-3.34
CLUL1	1.99
CNFN	-2.36
CNTD2	-1.75
CNTN1	1.96
CNTN5	3.23
CNTNAP3	1.55
COL10A1	-3.35
COL13A1	-4.00
COL19A1	-2.05
COL1A1	-2.61
COL23A1	1.99
COL27A1	1.58
COL2A1	-3.03
COL3A1	-1.58

PDE9A	-1.66
PDLIM3	1.94
PDLIM4	-3.54
PDYN	-2.38
PDZD7	-1.78
PDZK1IP1	-4.15
PDZRN4	-2.98
PELI1	-1.51
PERP	-1.60
PFKFB1	1.68
PGA3	1.68
PGA5	1.64
PGPEP1L	2.09
PHACTR3	-3.49
PHEX	-1.75
PHLDA2	-1.84
PHLDA3	-1.92
PHYHIP	-2.60
PI16	2.56
PI3	-1.97
PID1	2.47
PIK3C2G	4.46
PIP5KL1	-1.77
PITX3	-4.12
PIWIL1	-3.60
PKHD1L1	2.58
PKNOX2	1.53
PKP2	-1.89
PLA2G10	-5.97
PLA2G12B	-6.04

COL4A6	1.60
COL5A1	-1.90
COL7A1	-3.29
COL8A2	-1.79
COLEC10	1.85
COMP	-4.58
CORO2A	-1.89
COX4I2	-1.57
CPA3	-2.32
CPA4	-1.51
CPNE4	-4.46
CPT1C	-1.88
CPXCR1	-3.84
CRABP1	1.88
CRABP2	-2.28
CRHR2	-2.11
CRLF1	-4.40
CRLF2	-6.84
CSF2	-6.00
CSGALNACT1	1.95
CSPG4	-1.57
CST5	-6.60
CST6	-3.70
CTHRC1	-2.21
CTH	1.66
CTSC	-2.08
CTSG	-1.62
CTSH	-2.38
CTXN1	-3.35
CWH43	2.23

PLA2G2C	-3.00
PLA2G2E	-8.76
PLA2G2F	-2.08
PLA2G5	-1.63
PLA2R1	2.96
PLAC2	-4.67
PLAG1	-1.97
PLAUR	-1.65
PLAU	-3.27
PLCD3	-3.41
PLCH1	2.27
PLCZ1	-2.54
PLEKHG4B	2.02
PLEKHN1	-4.09
PLSCR4	1.56
PLXNA4	-1.98
PLXNC1	-2.32
PLXND1	-1.53
PMP2	3.09
PNMT	-3.00
PNPLA5	-6.68
PNP	-2.04
PODN	2.09
POSTN	-2.89
POU2F3	-1.74
PP14571	-2.05
PPAP2C	-1.82
PPAPDC1A	-2.65
PPARGC1A	1.84
PPM1N	-1.67

CXCL17	-3.76
CXCL1	-1.54
CXCL5	-4.37
CXORF22	2.52
CXORF30	2.00
CXORF41	2.09
CXORF59	2.52
CXORF64	-6.63
CYP1B1	-2.99
CYP24A1	-1.81
CYP26A1	-3.14
CYP26C1	-1.60
CYP2S1	-3.54
CYP2W1	-5.00
CYP4A22	-1.87
CYP4Z1	-1.71
CYP7B1	1.61
CYP8B1	1.81
CYR61	1.80
CYSLTR2	-2.80
DACH2	-3.13
DBC1	-3.44
DBX2	3.09
DCDC1	1.74
DCHS2	-2.47
DCLK3	-1.88
DCN	1.96
DCX	1.82
DDX25	2.23
DEPDC1B	-2.08

PPP1R1B	-5.34
PPP1R1C	-2.05
PRB3	-3.62
PRDM1	-1.63
PRKG1	1.54
PRMT8	-5.58
PROC	-2.45
PROM1	2.25
PROS1	-3.45
PROX1	2.47
PRR15	-5.90
PRSS12	-1.82
PRSS1	-7.50
PRSS22	-1.64
PRSS23	-2.38
PRSS38	-3.05
PRSS3	-5.36
PRSSL1	-2.77
PRTG	1.69
PRTN3	-2.81
PSD2	-2.20
PSD3	-1.88
PSD	-1.81
PSG1	-6.46
PSG3	-5.51
PSG6	-7.13
PSG8	-5.65
PSORS1C1	-1.51
PTCHD2	-1.71
PTGER1	-3.32

DEPDC6	1.69
DGAT2L6	-2.07
DGKI	2.61
DHDH	-3.48
DHRS3	-1.72
DIO3OS	1.65
DIO3	1.82
DIRAS1	-1.62
DIRAS2	2.03
DIRAS3	-2.06
DKFZP434J0226	-4.22
DLG2	2.53
DMBX1	-8.11
DMD	-1.70
DMP1	-3.69
DNAH6	1.56
DNAH7	1.60
DNASE1L2	-1.94
DOK7	-3.14
DPP10	-2.27
DPP4	-4.51
DPP6	2.77
DPT	3.30
DPYSL4	-1.84
DRAM1	-1.54
DRD5	-1.87
DSC3	-3.99
DSCR6	-2.16
DTX4	-3.08
DUSP13	-4.47

PTGFR	2.06
PTP4A3	-1.93
PTPRE	-2.34
PTPRQ	2.50
PVRL4	-4.73
PXDN	-1.60
QPCT	-3.40
QRFPR	-2.40
RAB27A	-1.65
RAB27B	-3.43
RAD51AP2	1.89
RADIL	2.09
RAET1E	-3.06
RAET1G	-2.91
RANBP3L	2.22
RAPGEF5	-1.54
RASD2	-3.11
RASGRF1	-4.75
RASSF6	2.48
RASSF9	2.66
RBPJL	-2.14
RCAN1	1.62
RD3	-1.76
RDH5	-3.86
RELN	3.71
REN	-6.02
RERGL	2.25
RETN	-6.55
RET	-1.93
RFX4	1.93

DUSP4	-1.92
DUSP5	-2.19
DUSP6	-2.29
E2F1	-2.01
ECE1	-1.56
ECM1	-4.80
EDIL3	-1.67
EFEMP1	1.72
EFHB	1.69
EFNA2	-3.00
EGFL6	-2.43
EGR1	1.77
EGR2	2.30
ELF3	-2.08
ELFN1	-1.87
ELFN2	-5.65
ELMO1	1.72
EMID2	-1.81
EMILIN2	-2.01
EMILIN3	-2.32
EN1	-1.96
ENC1	-1.62
ENPP3	-1.94
ENTPD1	-2.38
ENTPD2	-3.38
ENTPD8	-2.75
EPHA10	-4.29
EPHA3	2.14
EPHA5	2.67
EPHA6	1.96

RFX8	-2.02
RGS16	1.55
RGS4	-1.88
RGS8	2.99
RHOV	-2.18
RIMS2	-2.27
RIN1	-2.42
RIPPLY1	-2.60
RNASE10	-2.80
RNASE11	-5.41
RNASE12	-3.39
RNASE2	-1.95
RNF150	2.22
RNF175	-1.65
RNF183	-3.69
ROPN1B	1.66
ROR2	1.54
RORB	2.09
RP1	-2.76
RPS6KA5	1.96
RPS6KA6	1.94
RPSAP52	-4.83
RSPO1	-3.56
RSPO3	1.56
RSPO4	-2.32
RTBDN	-3.65
RTP3	2.02
RUNX1T1	1.72
RUNX1	-2.41
RUNX2	-2.15

EPHB1	2.06
EPHB3	-3.60
EPHX3	-2.75
EPPK1	-2.01
EPS8	-1.95
ERAS	-1.51
ERBB3	-1.65
EREG	-3.95
ERN2	-2.82
ERP27	-1.86
ESM1	-2.55
ESPNP	-2.28
ESPN	-5.91
ETV4	-3.45
ETV5	-1.76
EYA1	2.81
F10	2.01
F12	-1.52
F2RL2	-2.40
FAM101A	-2.14
FAM111B	-2.17
FAM124A	1.70
FAM163A	1.79
FAM167A	1.59
FAM171A2	-1.73
FAM176A	-2.72
FAM178B	-5.45
FAM180A	1.70
FAM180B	3.21
FAM189A1	1.77

RXFP1	1.93
RXRG	-5.27
RYR1	-3.06
RYP2	3.11
S100A11	-1.62
S100A1	-1.77
S100A4	-1.76
S100A5	-2.26
S100A6	-1.91
S100B	-2.21
SAGE1	-2.65
SAMD11	-2.44
SCARA5	3.19
SCEL	-4.23
SCG5	-2.46
SCGB3A1	-1.76
SCML2	1.51
SCN1B	-2.34
SCUBE3	1.67
SDC4	-2.36
SDK1	-3.05
SDR16C5	-2.69
SEC14L4	-1.66
SEMA3D	2.21
SEMA3E	-1.76
SEMA6B	-1.66
SEPT3	-1.76
SERHL2	2.22
SERINC2	-1.79
SERPINA1	-4.56

FAM190A	1.55
FAM19A2	-3.08
FAM19A5	-2.58
FAM20A	-2.61
FAM3B	1.52
FAM43A	-2.10
FAM46B	1.87
FAM46D	1.76
FAM47C	1.91
FAM5B	-4.13
FAM5C	2.03
FAM70A	-1.82
FAM71C	1.76
FAM83A	-1.93
FAM84A	-2.79
FAM9B	-3.26
FAP	-1.63
FBLL1	-2.37
FBLN1	1.84
FBXL21	-1.82
FBXW10	2.00
FCN2	2.49
FCN3	-1.65
FER1L4	-1.94
FER1L6	2.18
FETUB	-3.82
FGF10	2.79
FGF20	-1.85
FGFR3	-1.67
FHL1	1.67

SERPINA5	1.91
SERPINB2	-2.66
SERPINB7	-2.44
SEZ6L2	-4.03
SFN	-3.96
SFTA1P	-2.32
SFTA2	-2.21
SFTPB	-4.92
SH2D6	2.14
SHANK2	1.66
SHC3	-2.12
SHC4	-1.50
SHISA6	-3.48
SHISA9	-1.70
SHROOM4	-2.70
SIGLEC15	-3.77
SIGLEC6	-4.99
SIGLECP3	-2.40
SLAMF9	-1.59
SLC12A5	-2.59
SLC17A7	2.05
SLC18A3	-8.05
SLC1A5	-1.66
SLC1A7	2.42
SLC22A18AS	-2.18
SLC22A4	-1.61
SLC24A5	-1.96
SLC25A15	1.59
SLC26A4	2.02
SLC26A7	2.51

FIBCD1	-4.49
FIGF	1.61
FJX1	-1.73
FLJ22536	-1.59
FLJ23867	-2.30
FLJ37543	1.62
FLJ39609	-2.33
FLJ42709	-2.90
FLJ43860	-2.24
FMO1	1.58
FMO2	2.08
FMOD	1.50
FN1	-5.61
FNDC4	-2.52
FOLH1B	-2.85
FOLH1	-2.76
FOSB	2.35
FOS	1.56
FOXA1	-1.72
FOXA2	2.05
FOXA3	-2.52
FOXD3	2.96
FOXE3	-1.88
FOXI2	-3.30
FOXP2	2.36
FOXQ1	-2.20
FRAS1	1.68
FRMD3	-2.16
FRMD5	-4.05
FRMD7	-1.68

SLC27A6	-3.48
SLC28A3	-2.32
SLC30A3	-4.14
SLC34A2	-5.40
SLC35F2	-1.60
SLC35F3	-1.52
SLC35F4	2.60
SLC38A11	-1.63
SLC45A2	-2.78
SLC4A4	2.14
SLC5A2	-2.51
SLC5A8	2.15
SLC6A14	-3.74
SLC6A15	3.46
SLC6A16	1.81
SLC6A1	-3.13
SLC6A20	-5.98
SLC6A3	2.17
SLC7A4	-3.10
SLC9A5	-2.10
SLCO4A1	-1.56
SLCO4C1	-2.64
SLIT1	-5.95
SLITRK4	-1.93
SLITRK5	2.69
SLMO1	-2.04
SLPI	-3.67
SMAD9	1.85
SMCR5	1.59
SMOC2	2.32

FRMPD2L1	-2.26
FRMPD2	-1.83
FSTL3	-1.59
FSTL4	-3.70
FUT2	-1.59
FUT3	-5.29
FUT6	-2.89
FUT9	-5.83
FXYD1	2.05
FXYD3	-4.67
FXYD5	-1.59
G0S2	-2.30
GABBR2	-2.65
GABRA1	-5.49
GABRA2	2.43
GABRA6	-8.64
GABRB2	-7.17
GABRD	-3.16
GABRG3	-3.14
GALE	-3.18
GALNT5	-3.57
GALNT7	-2.20
GALNTL6	-2.13
GALR1	-1.59
GALR2	-2.23
GAP43	-6.26
GAS2L2	-1.68
GATA5	-1.58
GATSL2	-3.48
GBX2	-5.11

SMR3A	1.55
SNORD11513	-1.97
SNTN	-2.79
SORBS2	1.81
SOX10	2.28
SOX21	1.99
SOX4	-1.65
SOX5	2.07
SPANXA2	-3.87
SPANXC	-1.96
SPATA12	-1.71
SPATA18	-1.99
SPINK2	-1.91
SPINK6	-3.48
SPINK7	-3.77
SPINT1	-1.61
SPOCD1	-3.48
SPOCK1	-2.54
SPOCK2	-2.52
SPOCK3	-3.34
SPP1	-1.53
SPTBN2	-3.89
SRCIN1	-3.49
SRL	-1.50
SRPX2	-2.08
SRPX	1.51
SSTR3	-3.30
SSX1	-3.08
SSX8	-1.86
ST6GALNAC5	-5.41

GCKR	-3.31
GDF10	2.10
GDF15	-4.18
GFRA1	2.19
GGCT	-2.15
GGT3P	-1.56
GGT6	-3.21
GGT8P	-1.80
GHR	1.85
GIPR	-1.66
GJA3	-1.83
GJA4	-1.84
GJB3	-4.64
GJB4	-3.94
GLDN	-4.50
GLI1	2.41
GLP1R	-1.98
GLRB	-2.12
GLS2	-1.94
GLT1D1	-2.74
GLT8D2	1.97
GPLY	-1.96
GOLGA7B	-1.87
GOLT1A	-4.03
GP5	1.64
GPC3	3.23
GPM6A	2.71
GPR109A	-1.64
GPR111	-4.09
GPR115	-4.91

ST7OT1	1.52
STAB2	2.93
STAC	-3.33
STK32A	-2.66
STRA6	-5.72
STX1B	-1.58
STXBP5L	2.41
SUCNR1	1.80
SULT2B1	-1.79
SUSD4	-1.76
SVEP1	2.03
SVOPL	-1.56
SYNE1	1.76
SYT12	-6.73
SYT8	-3.43
SYT9	2.25
SYTL1	-1.93
SYTL5	-5.96
TACR3	2.06
TACSTD2	-4.11
TBC1D2	-1.92
TBC1D4	1.82
TBX1	1.72
TBX22	2.91
TCEAL2	1.94
TCEAL5	1.90
TCTE1	1.58
TDGF1	1.67
TDGF3	1.63
TESC	-3.09

GPR123	2.28
GPR125	1.50
GPR142	2.86
GPR162	-1.90
GPR182	2.27
GPR37	-2.70
GPR77	-2.01
GPR83	1.57
GPR98	2.42
GPRIN1	-2.25
GPT	-2.02
GRB7	-2.28
GRHL3	-5.70
GRIA1	3.64
GRIK4	1.70
GRIN1	-2.39
GRIN2C	1.75
GRIN3B	-3.00
GRM4	-5.99
GRM5	-3.62
GSDMA	-2.65
GSTA5	-2.02
GSTM5	2.33
HAGHL	-1.62
HAP1	1.84
HAPLN1	-3.93
HBA2	1.95
HCG22	-2.43
HCN4	-4.67
HECW1	1.55

TFCP2L1	2.83
TFF1	2.17
TFF2	3.18
TFF3	3.24
TFPI	1.55
TGFA	-2.54
TGFBI	-1.84
TGFBR1	-1.64
TGM1	-1.91
TGM2	-1.77
THBS4	-1.67
THRSP	-3.45
TIAM1	-3.00
TIMP1	-3.01
TLE4	1.61
TM4SF1	-1.56
TM4SF4	-4.06
TM7SF4	-5.93
TMC6	-2.07
TMEM100	-2.73
TMEM105	-1.52
TMEM108	-1.71
TMEM132A	-1.74
TMEM132D	-4.17
TMEM139	1.84
TMEM163	-3.90
TMEM171	2.20
TMEM173	-1.58
TMEM174	3.34
TMEM184A	-3.04

HEMGN	2.23
HES2	-3.13
HES6	-2.05
HEY2	-2.10
HFM1	1.82
HGD	1.77
HHIP	2.12
HIGD1B	-2.26
HIST3H2A	-2.80
HIST3H2BB	-2.22
HLADQB2	-1.71
HLAG	-2.04
HMGA2	-5.74
HORMAD2	-2.88
HOTAIR	-3.89
HOXD10	-1.58
HOXD1	-4.88
HPCAL4	-5.16
HPGDS	-1.72
HPN	-1.79
HRH1	-2.61
HRK	-2.23
HS6ST2	-3.57
HS6ST3	1.58
HSD17B3	1.93
HSPB6	1.57
HSPC072	1.67
HTR1D	-2.15
HTR1E	2.57
HTR2A	1.50

TMEM215	-5.89
TMEM229A	2.34
TMEM59L	-3.67
TMEM79	-2.10
TMEM88B	-5.07
TMEM90A	-3.19
TMEM90B	1.57
TMEM92	-6.35
TMPRSS11F	-3.05
TMPRSS3	1.52
TMPRSS4	-6.44
TMPRSS6	-7.50
TNC	-2.05
TNFAIP6	-1.61
TNFRSF10C	-2.42
TNFRSF11B	2.15
TNFRSF12A	-1.78
TNFRSF21	-1.82
TNFSF15	-1.55
TNFSF18	-3.01
TNNT2	-2.24
TNNT3	1.74
TNP1	2.51
TP63	-2.53
TPD52L1	-1.80
TPO	1.79
TPPP	2.24
TPSAB1	-1.97
TPSB2	-2.22
TPTE2P1	2.03

HTR3C	2.45
HYMAI	1.55
ICAM1	-1.95
ICAM4	-2.83
ICAM5	-4.10
IDO2	1.95
IER5L	-2.31
IFNA13	-2.58
IFNA1	-3.43
IFNB1	-1.62
IFNE	-3.32
IGF2BP2	-1.86
IGFBP2	-1.56
IGFBP3	-1.69
IGFBP6	-2.61
IGFBPL1	2.57
IGFL2	-5.05
IGFL4	-2.42
IGSF10	3.12
IGSF1	-4.60
IGSF9B	1.86
IL17C	-1.55
IL17RD	-2.14
IL1F5	-3.95
IL1F6	-3.77
IL1RAP	-2.54
IL1RN	-1.50
IL20RA	1.65
IL22RA2	-2.23
IL25	1.74

TREM1	-3.19
TRHR	-4.11
TRIM15	-1.73
TRIM29	-3.56
TRIM36	-3.12
TRIM46	-1.88
TRIM54	-3.10
TRIM63	-2.78
TRPC4	-1.84
TRPC5	-5.33
TRPM3	1.85
TRY6	-7.65
TSC22D1	-1.79
TSPAN19	3.54
TSPAN8	2.03
TTC29	1.68
TTC9B	-1.96
TTL6	2.04
TUBB3	-2.49
TUSC3	-3.10
TXNDC3	-1.77
TYRO3	-2.06
UBE2QL1	-2.48
UCN	-1.97
UGT2B11	3.88
ULBP1	-2.42
ULBP2	-2.90
UNC5B	-2.15
UNC5CL	-2.75
UPF0639	1.66

IL8	-1.87
INF2	-1.67
INHBB	-1.70
INMT	-1.84
INSC	-1.71
IP6K3	1.77
IPCEF1	3.01
IQGAP3	-2.30
IQSEC3	-1.86
IRS4	2.26
IRX5	-1.67
ISYNA1	-1.56
ITGA2	-2.93
ITGA3	-1.65
ITGB4	-1.98
ITIH2	-2.01
ITPKA	-2.18
ITPR1	1.95
IVL	-5.79
JPH3	-2.28
JUN	1.78
KCNA1	4.14
KCNIP1	1.56
KCNIP4	2.29
KCNJ13	1.57
KCNJ2	-3.82
KCNK15	-1.58
KCNK2	2.21
KCNN4	-3.57
KCNQ3	-4.68

UPK2	-3.71
UPP1	-2.12
USH1C	1.98
USP49	1.56
UTS2R	1.92
VCAN	-1.91
VENTXP7	-1.91
VGLL1	-5.46
VIT	3.19
VSTM1	-2.49
VSTM2L	-2.57
VTCN1	-5.88
WBSCR26	-2.10
WDR38	1.57
WDR49	1.63
WDR69	-2.78
WDR72	2.01
WFDC10B	-1.58
WISP3	-1.61
WNT10A	-2.94
WNT11	1.93
WNT7A	-2.84
WSCD2	2.64
WT1	-2.26
XDH	-2.60
XKR3	-1.68
XKR5	-2.81
XKR7	-2.46
XKRX	-3.85
XPR1	-1.56

KCNS3	-1.54
KCP	-3.23
KCTD16	2.85
KHDRBS2	2.25
KIAA0319	-1.73
KIAA0408	-3.52
KIAA1324	1.61
KIAA1486	-4.92
KIF19	1.58
KISS1R	-3.82
KIT	2.08
KLC3	-2.07
KLHDC7B	-1.50
KLHDC8A	-4.95
KLHL30	-1.70
KLHL33	2.00
KLHL34	-1.51
KLHL4	2.46
KLK10	-6.28

YPEL4	-2.39
ZAR1	-2.31
ZBTB8B	-1.59
ZCCHC12	-6.91
ZCCHC16	-5.55
ZFPM2	2.07
ZFR2	-1.68
ZIC2	2.70
ZIM2	1.98
ZMAT3	-1.71
ZMAT4	1.94
ZNF536	1.67
ZNF560	-4.63
ZNF645	-2.11
ZNF804B	3.38
ZNF883	-1.99
ZP2	2.88
ZPBP	1.88
ZSCAN4	-2.18

Λίστα 1795 γονιδίων του καρκίνου του φαιοχρωμοκυτώματος-παραγαγγλιώματος που προέκυψαν από το γράφημα volcano με p-value=0.

(Χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδος στην STRING και στην PANTHER)

ID	logFC
IYD	-18.42
TPO	-16.75
CDH16	-14.72
AGR3	-14.45

ID	logFC
PCDHA7	3.95
NPDC1	3.95
CSDC2	3.96
KCNH4	3.96

DIO1	-13.20
KCNJ16	-13.20
CLDN8	-13.17
LRP2	-12.96
SLC26A7	-12.56
SFTA3	-12.14
ARHGEF38	-11.87
BBOX1	-11.63
ZBED2	-11.53
OTOS	-11.28
SLC34A2	-11.25
KRT7	-11.17
S100A14	-11.15
TG	-11.14
GPR110	-11.05
KRT83	-11.03
NKX21	-10.87
LOC286002	-10.83
SLC26A4	-10.77
CHIA	-10.58
KRT85	-10.51
TNS4	-10.33
HGD	-10.18
CDH1	-9.84
OR7E91P	-9.81
FLJ40434	-9.79
SFTPBP	-9.73
GJB6	-9.59
CYP24A1	-9.59
SSX2	-9.57

OR13J1	3.96
B3GALT1	3.97
PRMT8	3.97
CDR1	3.97
SSTR3	3.98
SCAMP5	3.98
FAM43B	3.98
CAMK2N1	3.98
SLC22A7	3.98
MAP1A	3.99
SHF	3.99
DPY19L2P1	3.99
SCRG1	3.99
SCD	4.00
MYO18B	4.00
KCNK10	4.01
ACCN3	4.01
SERPINA5	4.02
OR1L3	4.02
LASS1	4.02
FGF14	4.03
INSC	4.03
C8ORF75	4.03
PSD2	4.03
MGAT5B	4.03
FAM133A	4.03
NHLRC4	4.04
TTYH1	4.04
SCHIP1	4.04
MYH15	4.05

TSHR	-9.55
KLRG2	-9.53
UGT2B11	-9.48
CTSE	-9.39
SEC14L3	-9.33
ZNF804B	-9.24
LIPG	-9.18
DMRTB1	-9.14
ITGB6	-9.06
SLC5A5	-9.02
GRHL2	-8.95
TMEM125	-8.92
KCNJ15	-8.88
MIOX	-8.84
RSPH6A	-8.76
PAX8	-8.73
TMPRSS2	-8.70
ATP13A4	-8.52
CYP1A2	-8.51
TSPAN1	-8.44
C1ORF210	-8.44
CWH43	-8.42
LIPI	-8.42
FGFBP1	-8.40
FOXN1	-8.35
PRR15L	-8.33
RAB25	-8.31
FOXE1	-8.28
CHI3L2	-8.24
WDR72	-8.20

CACNB2	4.05
BSN	4.06
KHDRBS3	4.07
MOXD1	4.07
CDR2L	4.07
DLGAP3	4.07
PLCH2	4.08
CDKN2BAS	4.08
ALDH1A3	4.09
GPR150	4.09
CDH19	4.10
UCN2	4.10
COL7A1	4.10
LRIT2	4.10
LOC100126784	4.11
DNAJC6	4.11
PRDM8	4.11
C12ORF40	4.11
GPC5	4.11
MYH6	4.12
SUSD4	4.12
ELFN1	4.12
ESM1	4.13
KCNK7	4.14
ACSM4	4.14
PTK6	4.14
NHLH1	4.14
ACHE	4.14
NFASC	4.15
HTR1B	4.15

WFDC6	-8.16
ILDR1	-8.14
TFF3	-8.14
CLIC3	-8.10
ADIG	-8.10
KRT8	-8.09
SMR3A	-8.07
FAM83F	-8.05
KIF12	-8.00
CLDN4	-7.98
DIO2	-7.98
TMPRSS3	-7.97
SULT1C2	-7.96
FAM83B	-7.93
CRYGN	-7.82
FCGBP	-7.77
C16ORF89	-7.67
ACADL	-7.65
CLDN3	-7.65
B4GALNT2	-7.64
ESRP1	-7.64
PLA2G4F	-7.58
MFSD6L	-7.54
SLC5A8	-7.53
DMRT3	-7.50
AP1M2	-7.50
ABCA13	-7.48
C20ORF70	-7.41
LCN8	-7.40
KCNA1	-7.36

C1ORF226	4.15
GLDN	4.15
EMILIN3	4.16
CACNA1C	4.16
GLP1R	4.17
TMEM84	4.17
PLEKHA6	4.17
CECR6	4.19
TANC2	4.19
ACOT7	4.19
DHDH	4.19
SLC24A5	4.19
SCN3A	4.19
WASF1	4.20
LRRC16B	4.21
BHMT	4.21
FAM19A5	4.21
C14ORF162	4.22
POPDC3	4.22
EXTL1	4.23
EPHA10	4.23
KCNMB2	4.23
GDF1	4.23
C1ORF105	4.25
CDKN2A	4.26
C9ORF172	4.26
KIAA1644	4.26
FMN2	4.28
LG11	4.28
RIMS3	4.29

IPCEF1	-7.35
SPINLW1	-7.34
C1ORF64	-7.25
WFDC8	-7.22
ZYG11A	-7.22
SSX3	-7.21
COL23A1	-7.20
C8ORF80	-7.17
PRSS8	-7.17
EVPLL	-7.16
TFF2	-7.15
MAPK15	-7.14
HSD17B6	-7.12
RAB19	-7.12
ST6GAL2	-7.11
KCNJ13	-7.09
PKHD1L1	-7.08
HPN	-7.07
GPRC5A	-7.05
ATP2C2	-7.04
FOXJ1	-7.02
SELV	-7.00
GLOD5	-6.99
OVOL1	-6.96
TMPRSS13	-6.96
KLHDC7A	-6.92
SCUBE3	-6.89
TMEM174	-6.82
FAM3B	-6.81
SLC26A9	-6.80

HAR1B	4.29
MYO1A	4.29
QPCT	4.31
KCNH7	4.31
CNKSR2	4.31
CNTNAP2	4.32
RCOR2	4.32
PRND	4.33
TUSC3	4.33
GLRB	4.33
DOC2A	4.34
DZIP1	4.34
MMP1	4.34
FLJ43860	4.34
C1ORF114	4.34
SV2A	4.35
KCNN1	4.35
CCDC33	4.37
OPRK1	4.37
LRRC4	4.38
TRIM40	4.39
OR2L13	4.39
REC8	4.39
LZTS1	4.39
PCDH10	4.40
GRIA3	4.40
C20ORF201	4.41
CYB561	4.41
C8ORFK29	4.43
PTGFR	4.43

C3ORF52	-6.78
CLDN7	-6.78
ZNF750	-6.76
UTS2R	-6.74
PPP1R14C	-6.72
SLC12A8	-6.71
C14ORF86	-6.68
SMPDL3B	-6.68
DUOXA2	-6.66
MT1H	-6.64
TBX22	-6.63
KLHL14	-6.59
OR14A16	-6.57
TNFRSF11B	-6.55
MT1G	-6.51
SCNN1A	-6.50
PROM2	-6.50
LOC285768	-6.49
ZG16	-6.48
FER1L6	-6.47
LIX1	-6.45
NTF4	-6.43
MUC15	-6.41
C11ORF92	-6.40
CRB3	-6.39
TFCP2L1	-6.39
LOC100130238	-6.39
DSG2	-6.37
SHISA2	-6.37
TSGA10IP	-6.33

PCDHA2	4.43
SCN8A	4.44
BRSK2	4.44
SPTBN4	4.44
ACAN	4.44
FAM131B	4.44
SHISA9	4.45
NRCAM	4.45
RIN1	4.45
ALDOC	4.45
KL	4.46
SSC5D	4.46
AMPH	4.48
CHST9	4.48
IRX5	4.49
CACNA1A	4.50
AQP7P3	4.50
SMPD3	4.50
CBLN4	4.50
RP1L1	4.50
SLC6A1	4.51
GDPD5	4.51
FLJ43950	4.52
ELMOD1	4.52
KIF5A	4.52
RGS22	4.54
SHOX2	4.54
PAH	4.55
MYT1	4.56
C2ORF66	4.57

EGF	-6.33
PIP	-6.32
GGTLC1	-6.32
RAB17	-6.28
PKD1L2	-6.27
OVOL2	-6.23
TJP3	-6.23
FAM81B	-6.22
C8ORF79	-6.22
CLCNKB	-6.21
NWD1	-6.20
EPHA1	-6.20
GAL3ST3	-6.20
CST6	-6.19
C1ORF172	-6.19
DUOXA1	-6.18
GBA3	-6.17
SALL1	-6.15
FOXP2	-6.13
FAM150A	-6.13
WDR87	-6.12
PKP3	-6.11
IRS4	-6.09
FOXQ1	-6.08
SEMA3D	-6.07
ESYT3	-6.06
FAM181A	-6.06
CLIC6	-6.05
VIT	-6.03
GRK1	-6.03

CCDC136	4.57
C4ORF50	4.57
NOS1AP	4.58
PAK7	4.58
SRRM3	4.58
B3GNT7	4.58
TMEM132C	4.59
FOXD3	4.59
SLC26A10	4.59
HAGHL	4.59
MDGA1	4.59
B4GALNT1	4.59
PRSS33	4.59
LOXL3	4.59
SOX10	4.60
SCN7A	4.61
PRRT1	4.61
LRRC55	4.61
RAB27B	4.62
KLHL34	4.62
ACSL6	4.62
RP1177G6	4.62
INHA	4.63
FAM123A	4.63
AMH	4.63
AQP7P1	4.64
HTR6	4.64
ZFHX4	4.64
SCN1A	4.64
UNC5B	4.64

MAL2	-6.03
TMEM30B	-6.01
LOC201651	-6.00
GFRA4	-6.00
MGC26647	-5.99
GLDC	-5.99
C10ORF129	-5.99
SSX5	-5.98
GRB7	-5.98
GPR142	-5.98
NCRNA00093	-5.98
ISM1	-5.97
LHX8	-5.97
HKDC1	-5.97
FAM180B	-5.96
EHF	-5.96
RIPK4	-5.94
SH3RF2	-5.92
ANXA3	-5.88
PLCH1	-5.86
SLC38A5	-5.85
SPTLC3	-5.82
TMC4	-5.82
SH2D3A	-5.82
C11ORF52	-5.81
AMY1A	-5.79
MARVELD3	-5.79
MS4A12	-5.77
DMRTA1	-5.75
CELSR1	-5.73

HOXD4	4.64
DCHS2	4.65
FRMD7	4.65
ARPP21	4.66
BCHE	4.66
DSCR8	4.67
KIAA0087	4.67
OPTC	4.69
ELOVL4	4.69
PPAPDC3	4.70
CCDC78	4.70
KCNN2	4.70
GOLGA7B	4.71
B4GALNT4	4.71
KCNIP1	4.71
HAPLN1	4.71
REEP1	4.71
TTR	4.72
C10ORF53	4.72
SYT11	4.73
CCNA1	4.74
LHX3	4.74
TIAM1	4.75
NXF4	4.76
RTP2	4.76
GDEP	4.76
C8ORF86	4.76
TMC2	4.76
SCN3B	4.76
ACCN2	4.77

LRIG3	-5.72
LAD1	-5.71
PPL	-5.70
OCLN	-5.69
ID4	-5.69
SPAG17	-5.68
LAMA1	-5.68
IL22RA1	-5.68
LY6G6E	-5.64
EYA2	-5.62
C4ORF22	-5.62
KCNJ1	-5.58
TMEM171	-5.57
PAX1	-5.57
DMKN	-5.55
C11ORF93	-5.55
EPS8L1	-5.55
C1ORF168	-5.54
SCNN1G	-5.51
CNKS1	-5.50
LOC116437	-5.49
SELENBP1	-5.49
OR11L1	-5.49
EVPL	-5.47
SSX8	-5.46
C1ORF116	-5.46
CHRD1	-5.45
KRT18	-5.44
LOC389493	-5.40
DUOX2	-5.40

PHYHIP	4.77
MAP1B	4.77
AQP6	4.77
RHBDL1	4.77
DKK3	4.78
CA8	4.79
RAB3A	4.79
DBC1	4.81
SAMD11	4.81
TMIE	4.81
LOC441204	4.83
SLC39A12	4.83
TMEM229A	4.84
RIMS2	4.84
CPNE4	4.85
WBSCR28	4.85
PCDHA6	4.85
SPTB	4.85
CMTM5	4.86
BAI1	4.86
CACNA1E	4.87
LINGO1	4.88
OLFM1	4.88
HMGCLL1	4.88
AK5	4.88
C21ORF62	4.88
MAB21L2	4.88
PCDHA5	4.90
LOC100240734	4.91
VTN	4.92

C1ORF130	-5.39
S100A5	-5.38
FREM2	-5.38
ELF3	-5.36
WDR93	-5.31
PI16	-5.31
COL17A1	-5.30
TMEM139	-5.30
FA2H	-5.29
UPF0639	-5.26
CCL21	-5.26
KHDRBS2	-5.25
DCDC2	-5.23
GYLTL1B	-5.21
IGFN1	-5.21
SORD	-5.20
PRKCQ	-5.20
NTRK2	-5.20
CNR2	-5.19
LRRC2	-5.19
CCDC64B	-5.16
ZNF114	-5.15
PRRG2	-5.15
ARHGEF16	-5.15
BMP8A	-5.12
ST14	-5.11
COL4A3	-5.11
UPK3A	-5.11
KLK5	-5.09
FSCN2	-5.08

ATRNL1	4.93
KCNB1	4.93
C19ORF45	4.94
FAM92B	4.95
KCNMA1	4.95
RASD2	4.95
GRM7	4.96
ONECUT2	4.96
LOC283392	4.96
DGCR5	4.97
SSTR2	4.97
ARSF	4.98
CNTN2	4.98
PDZD4	5.00
RGS5	5.00
SIAH3	5.00
GALNT14	5.00
FAM162B	5.00
HOXB2	5.02
VSTM2L	5.02
KCNA4	5.02
DDN	5.02
DYNC1I1	5.03
KIF26A	5.04
NOS2	5.05
SNORD89	5.05
CBLN1	5.05
SYT3	5.05
GCH1	5.07
NRXN1	5.07

GLIS3	-5.08
OR2T8	-5.07
LAMC2	-5.07
FLJ46111	-5.06
GJB2	-5.06
HHEX	-5.05
PYY	-5.05
AIF1L	-5.05
NPNT	-5.04
MT1F	-5.04
GALNT3	-5.04
BMP2	-5.04
SPINT1	-5.03
GGT6	-5.02
TMC5	-5.00
DUOX1	-5.00
SCEL	-4.99
CHMP4C	-4.99
TNP1	-4.99
RGS8	-4.99
SUCNR1	-4.98
PLEKHG6	-4.96
GPR133	-4.94
CBLC	-4.93
LMO3	-4.93
FHDC1	-4.93
LCN12	-4.92
SYDE2	-4.91
SLC15A2	-4.90
P2RY2	-4.90

GNAO1	5.08
HOXD1	5.10
KIAA1211	5.11
SSTR1	5.11
ZNF365	5.11
FAM163A	5.11
SPOCK1	5.12
H19	5.12
CALHM1	5.12
CES7	5.12
FAM194B	5.12
NRIP3	5.13
ADAM23	5.13
ABCA12	5.13
HIST3H2BB	5.14
ARSE	5.15
C6ORF218	5.16
TCEAL7	5.16
HILS1	5.17
PLCXD3	5.17
FLJ12825	5.17
DCAF12L2	5.17
LSAMP	5.17
SNX32	5.18
MGC16703	5.18
KCNK12	5.18
ALOX12B	5.19
OPCML	5.19
GABRD	5.21
LOC389033	5.22

LGR6	-4.90
CAPSL	-4.89
NEB	-4.89
RBM47	-4.86
GGT3P	-4.84
CATSPERB	-4.84
ARHGAP8	-4.83
SH2D4A	-4.83
PRDM16	-4.83
IQCA1	-4.82
CYP4F11	-4.81
DAPK2	-4.80
SEMA4A	-4.78
LCN2	-4.77
STAB2	-4.76
MARVELD2	-4.74
TC2N	-4.73
FNDC1	-4.72
DPPA5	-4.72
GRAMD2	-4.72
FOXA2	-4.72
NKX28	-4.72
FAM47C	-4.72
CFTR	-4.71
C11ORF85	-4.71
AFAP1L2	-4.71
RAG2	-4.71
PRKX	-4.70
ANGPTL1	-4.70
CNTN5	-4.70

CELSR3	5.22
SOX2	5.23
STX1A	5.23
CLIP3	5.23
DNM1	5.23
TUBB2B	5.24
S100B	5.25
HOXC4	5.25
FAM171B	5.25
C2ORF72	5.25
RFPL1S	5.26
CACNG1	5.26
CACNA2D3	5.26
SOX11	5.26
TMEM200C	5.29
MUC12	5.29
COX4I2	5.31
SRCIN1	5.32
PKHD1	5.32
PCDH20	5.33
ADCYAP1R1	5.33
PCYT1B	5.34
C20ORF26	5.34
LRRTM2	5.34
EGFLAM	5.35
MYLK3	5.35
STH	5.36
TRIM9	5.36
CCR10	5.36
C6ORF174	5.36

NCRNA00092	-4.69
FAM46D	-4.69
ADM2	-4.69
COL4A4	-4.69
ABI3BP	-4.69
MUC1	-4.68
DSP	-4.67
CMYA5	-4.67
WFDC12	-4.66
RMST	-4.66
C6ORF97	-4.64
DCAF12L1	-4.63
MYH14	-4.63
DMRT1	-4.62
WFDC2	-4.62
HOPX	-4.61
GPRIN2	-4.60
SSX1	-4.59
IGSF9	-4.58
MAP1LC3C	-4.58
PLA2R1	-4.57
C2ORF62	-4.57
KRT27	-4.57
KIF19	-4.57
FBN3	-4.56
LRAT	-4.56
KLK1	-4.55
SFRP2	-4.55
LOC285205	-4.54
MUM1L1	-4.53

CRMP1	5.36
OR2T4	5.36
DLX1	5.36
IL11	5.36
DPYSL4	5.36
LBXCOR1	5.36
ST6GALNAC5	5.37
LOC283761	5.38
ATG9B	5.38
VAT1L	5.39
CPLX1	5.40
PNMA2	5.40
PPEF1	5.40
ASTN2	5.40
RGS11	5.40
FAM70A	5.40
PDZD7	5.40
CACNA1B	5.40
LOC100128811	5.41
LRRC10B	5.41
LOC286094	5.41
DLX2	5.41
CDHR1	5.41
ALK	5.43
ATP6V1B1	5.43
OC90	5.44
HS3ST2	5.44
HS6ST2	5.44
CHRM4	5.46
YPEL4	5.48

SGMS2	-4.53
INPP5J	-4.53
ART5	-4.52
CDSN	-4.52
CDC42BPG	-4.52
FGFRL1	-4.51
WSCD2	-4.51
OR2W3	-4.51
CYP4B1	-4.50
MYO5C	-4.49
COLEC10	-4.49
WDR65	-4.49
NCCRP1	-4.48
KLF5	-4.47
ARMC3	-4.47
RBM46	-4.46
RTP3	-4.46
IDO2	-4.46
SCNN1B	-4.45
FAM83H	-4.45
RTN4RL2	-4.45
FOLR1	-4.45
TRPM5	-4.43
IRS1	-4.42
OCA2	-4.41
GCET2	-4.41
GRIN2C	-4.40
FAM189A2	-4.40
SYK	-4.40
FAM46B	-4.40

GATA2	5.50
MAGEE2	5.50
SV2B	5.50
HOXC11	5.50
SAMD14	5.50
MIAT	5.51
HIST3H2A	5.51
MEGF11	5.52
MAPK8IP2	5.53
HOXD13	5.54
SPEG	5.54
HOXA10	5.54
C19ORF26	5.54
HOXC5	5.54
KIF5C	5.55
JAKMIP1	5.55
PRLR	5.56
LOC643763	5.56
SPAG6	5.57
TMEM35	5.57
ANGPTL7	5.58
SCN9A	5.59
IQSEC3	5.59
LOC728392	5.59
ISL2	5.60
KCNH1	5.60
SP5	5.60
NDUFA4L2	5.61
KIAA1486	5.62
PROK2	5.62

ITPR3	-4.38
TRIM58	-4.38
PRSS16	-4.37
S100A1	-4.36
WWC1	-4.36
SLC4A11	-4.35
PCP2	-4.35
BNIP1	-4.35
PRINS	-4.34
SLC6A13	-4.34
ITGB3	-4.33
KLK15	-4.32
AQP4	-4.31
EPCAM	-4.31
FLJ42875	-4.31
PRSS22	-4.30
GBP1	-4.30
C2ORF70	-4.29
ACRBP	-4.28
GRAMD3	-4.28
STXBP6	-4.27
BTBD11	-4.27
ESPNP	-4.27
SLPI	-4.26
C12ORF39	-4.26
DPT	-4.25
USP54	-4.25
KCNIP3	-4.25
LOC100128023	-4.24
MDS2	-4.24

PAX2	5.62
FAM155A	5.62
PP14571	5.63
C4ORF49	5.64
NCAM2	5.64
CELF5	5.64
GPR148	5.66
TRIM46	5.67
WNT6	5.69
SEPT3	5.69
EFNA2	5.70
HOXA9	5.71
TUBB3	5.71
CAMK4	5.71
C14ORF132	5.72
C12ORF34	5.72
KCNG1	5.72
PPM1E	5.73
KCNG3	5.73
PDE6H	5.73
NRSN1	5.74
PDZK1	5.75
UNC80	5.75
SLC38A11	5.76
TMEM63C	5.76
PTPRZ1	5.76
FLJ39609	5.78
GJA10	5.80
LOC283731	5.80
TRHDE	5.81

LOC284276	-4.23
GCNT1	-4.23
PDGFRL	-4.23
GGT8P	-4.23
CNDP1	-4.23
DGKI	-4.22
PLEKHG4B	-4.22
SLC25A15	-4.22
LOC80054	-4.21
ATOH8	-4.20
PROM1	-4.20
FAM46C	-4.20
RFX4	-4.19
LIPC	-4.18
RNF144B	-4.17
PLEKHH1	-4.17
CPVL	-4.17
BLNK	-4.15
SOX3	-4.15
AGPAT9	-4.13
LOC339535	-4.13
C14ORF181	-4.13
ABO	-4.12
C8ORF31	-4.10
C14ORF64	-4.09
C5ORF38	-4.09
ANKRD56	-4.07
CYBRD1	-4.07
NUPR1	-4.07
ADAMTS15	-4.06

HOXA6	5.82
USH2A	5.82
IGFL4	5.82
APLN	5.83
PCDH15	5.83
BAI3	5.84
ISLR2	5.84
GPR158	5.85
OR7A5	5.86
ELAVL2	5.86
SHANK1	5.87
DIRAS1	5.87
KRTAP261	5.89
WNT8B	5.89
ANO4	5.89
KCNA6	5.90
NACAD	5.90
ST8SIA2	5.90
LOC100128076	5.91
STAC	5.91
PTGER3	5.94
KLHL13	5.95
IL1RAPL2	5.95
HS3ST5	5.96
NRXN3	5.96
KIAA0802	5.98
KIRREL2	5.99
LRFN2	5.99
RNF175	6.00
PCDHGC4	6.00

EGR2	-4.06
OR2T33	-4.06
GBP6	-4.05
TES	-4.04
FOLR3	-4.03
FRMPD2	-4.01
C6ORF118	-4.01
LOC554202	-4.01
LRP1B	-4.01
CLDN23	-4.00
MT1X	-4.00
TBC1D10C	-3.99
C4ORF47	-3.98
CHDH	-3.97
CACNA1I	-3.96
IL1F5	-3.96
DNAJC22	-3.96
COL8A2	-3.96
DEFB131	-3.96
KRTCAP3	-3.96
TMPRSS7	-3.96
ERBB2	-3.96
ATP13A5	-3.95
TGFA	-3.95
FMOD	-3.95
FRRS1	-3.95
SULT2B1	-3.94
TEPP	-3.94
TREH	-3.93
SPATA17	-3.93

PRRT4	6.01
FAM184B	6.01
CADM2	6.02
LOC100189589	6.02
CPT1C	6.03
FOXN4	6.04
RPRML	6.05
EFNB3	6.06
NTNG2	6.06
TMEM151B	6.06
ATP8A2	6.06
GPRIN1	6.06
MLLT11	6.08
SYT6	6.09
CHST8	6.09
KIAA0319	6.09
HOXB7	6.10
NNAT	6.11
IGSF21	6.12
CLEC3A	6.12
PPFIA2	6.12
BMPR1B	6.14
PCDHA1	6.16
CTNND2	6.16
MDGA2	6.16
DKFZP434J0226	6.16
HOXA5	6.16
CAMK1G	6.17
MCF2L2	6.17
RNF112	6.17

CYS1	-3.92
C9ORF66	-3.91
MYL4	-3.91
TMEM37	-3.90
ACSF2	-3.90
VWA2	-3.90
FAM110C	-3.90
LOC643008	-3.90
ASXL3	-3.89
KIAA1217	-3.89
KCNK16	-3.89
SLC6A12	-3.88
CYP39A1	-3.88
ARHGAP6	-3.87
ACSM2A	-3.87
KLK2	-3.87
LOC100128675	-3.87
LMO7	-3.86
SHMT1	-3.86
LRRC67	-3.85
OMD	-3.85
NIPAL1	-3.84
C14ORF176	-3.83
FGFR2	-3.83
LY75	-3.83
NUAK2	-3.83
SGK223	-3.83
LOC150197	-3.82
HCG22	-3.81
UST	-3.81

C1ORF92	6.17
ADCY2	6.18
CHRNA5	6.20
SV2C	6.20
VSNL1	6.20
PLAC2	6.21
PRCD	6.21
PTGER1	6.21
GRID2	6.23
SPTBN2	6.24
HOXA7	6.24
HOXD3	6.25
C9ORF135	6.26
C12ORF53	6.27
KCNJ6	6.27
MAP7D2	6.27
IL13RA2	6.28
HOXB6	6.28
SRRM4	6.28
C7ORF51	6.28
HOXB5	6.30
CNTN1	6.30
NEFH	6.30
HCN4	6.30
C1ORF173	6.31
DRP2	6.32
CARTPT	6.34
INSIGF2	6.35
CABP1	6.38
DKFZP434H168	6.38

CPXM1	-3.81
WDR86	-3.81
SRCRB4D	-3.80
FZD1	-3.80
NSUN7	-3.80
ANO9	-3.80
PFKFB2	-3.80
PBX4	-3.79
C15ORF48	-3.79
IQGAP2	-3.79
C1ORF88	-3.76
FSD2	-3.76
CCDC146	-3.76
CCDC8	-3.76
BHLHA15	-3.76
PDE1A	-3.75
CRYBB3	-3.75
HAS3	-3.75
GCNT3	-3.74
PTPRQ	-3.74
DNTT	-3.73
DLX3	-3.73
SYTL3	-3.72
CA12	-3.71
CXADR	-3.71
C12ORF63	-3.71
PHYHD1	-3.71
PAX9	-3.71
LOC400759	-3.70
SRL	-3.69

SCG5	6.39
NTNG1	6.40
TRIM67	6.41
KCNG4	6.42
C9ORF4	6.43
HPCAL4	6.44
JAKMIP2	6.44
GPR19	6.44
DQX1	6.45
NPTX1	6.45
CNNM1	6.46
KCNC1	6.47
C12ORF68	6.47
LRRC4B	6.50
JPH3	6.51
MAPT	6.52
UCHL1	6.52
SNAP91	6.53
DPF1	6.53
GRIK3	6.55
TM6SF2	6.55
GPR162	6.55
GAP43	6.56
FAM19A3	6.57
TMEM132D	6.57
SPSB4	6.57
LOC150568	6.58
ZFR2	6.58
SRPK3	6.61
LGR5	6.61

TRPV6	-3.69
MYB	-3.68
NOTCH2	-3.68
SLC28A3	-3.68
C19ORF41	-3.68
TNFAIP8	-3.67
MAGEA5	-3.67
CARNS1	-3.67
FBXW10	-3.66
CAPG	-3.66
ANXA9	-3.66
KLRC4	-3.66
PAPLN	-3.66
CAPN6	-3.66
MAOA	-3.66
CUX2	-3.66
C9ORF152	-3.65
MT1IP	-3.65
PDE8B	-3.65
ELF5	-3.64
CDON	-3.63
ACSM2B	-3.63
ERP27	-3.63
CD96	-3.62
STXBP2	-3.62
DEGS2	-3.61
IFNE	-3.61
HMSD	-3.61
GPR132	-3.61
DYDC1	-3.61

DNAJC12	6.63
PRUNE2	6.65
SLC4A8	6.65
GPR6	6.67
C2CD4A	6.68
LOC645323	6.68
RUNDC3A	6.69
CAPN13	6.70
CAMKV	6.73
CAMK2A	6.74
KIRREL3	6.74
RHBDL3	6.76
LOC100192378	6.76
SYNGR3	6.76
EPS8L3	6.78
FBLL1	6.86
C14ORF39	6.87
STAC2	6.87
DEFB132	6.88
ISL1	6.88
CDH22	6.89
BRSK1	6.90
SOX1	6.90
GLRA1	6.92
REEP2	6.94
RIMBP2	6.94
NOTO	6.97
ANKRD33	6.97
MAB21L1	6.98
FAM19A4	6.99

FKSG29	-3.61
C19ORF33	-3.60
LECT1	-3.60
RASSF9	-3.60
EPPK1	-3.60
DTHD1	-3.60
CAV2	-3.58
MATN2	-3.58
F2RL1	-3.57
CCL28	-3.56
PEBP4	-3.56
PKNOX2	-3.56
CP	-3.56
BAIAP2L1	-3.56
ISLR	-3.56
CDS1	-3.56
F11R	-3.54
IGDCC4	-3.54
SFN	-3.54
EDARADD	-3.54
ARAP2	-3.54
GGT1	-3.53
ST6GALNAC2	-3.53
MYO3B	-3.53
MACC1	-3.53
PTTG3P	-3.52
LCN10	-3.51
RHOV	-3.51
ACSM1	-3.51
SLC4A5	-3.51

NXF2B	6.99
TLX1	7.00
BEGAIN	7.00
FRMPD4	7.01
BAIAP3	7.01
SYN2	7.02
CSMD3	7.03
NXF2	7.03
KIAA1409	7.05
A2BP1	7.06
ASCL1	7.06
CPA4	7.07
PTCHD2	7.08
PLXNB3	7.08
MEPE	7.10
KIF1A	7.10
DACH1	7.11
ABCG8	7.15
VAX2	7.16
SLITRK1	7.16
HCN2	7.17
C13ORF26	7.18
TNR	7.19
KCNJ3	7.19
LIN28B	7.21
SH3GL3	7.22
B3GNT4	7.23
RGS4	7.23
CPNE9	7.24
DPYS	7.24

ACSM3	-3.50
PRR5ARHGAP8	-3.50
PCP4	-3.49
GPR56	-3.49
RANBP3L	-3.48
MYCL1	-3.48
RIPK3	-3.45
TFF1	-3.45
PLSCR2	-3.45
CTSB	-3.45
INHBC	-3.44
MPP7	-3.44
SLC5A3	-3.44
SLC43A3	-3.43
JUB	-3.43
GPR172B	-3.43
LY6G6D	-3.43
IMPA2	-3.42
LRRC1	-3.42
REST	-3.42
KLHL10	-3.42
MYO10	-3.42
MYO5B	-3.42
USP43	-3.41
APOD	-3.41
POU2F3	-3.41
ARHGEF19	-3.41
CDH3	-3.40
C6ORF155	-3.40
LTBP2	-3.40

CYP26A1	7.25
FAM123C	7.27
FSD1	7.28
PCDH11Y	7.29
ATP2B2	7.31
SHISA7	7.31
FAM5B	7.32
NDRG4	7.33
TNNT2	7.36
SPATS1	7.38
GDAP1L1	7.40
GLRA3	7.40
DGKB	7.43
CHRNA4	7.43
SLC6A17	7.43
OPRD1	7.44
RIMS1	7.44
PABPC1L2A	7.50
SLC4A10	7.51
IGLON5	7.52
SLC10A4	7.55
TTBK1	7.57
FAM135B	7.58
SLC7A4	7.58
NT5C1A	7.58
TDRG1	7.59
KCNH6	7.61
LRRTM3	7.63
SYP	7.64
C11ORF87	7.64

SUSD3	-3.39
C6ORF132	-3.39
C3ORF55	-3.38
SPACA5	-3.37
RAP1GAP	-3.37
SAMD13	-3.37
DLEC1	-3.36
GPR81	-3.36
AMOTL2	-3.36
SNX22	-3.36
KRT3	-3.35
CPZ	-3.35
WNT5A	-3.34
CXORF41	-3.34
VAMP8	-3.33
GPRC5C	-3.33
LSR	-3.33
ATP4B	-3.32
PPAP2B	-3.32
ST3GAL1	-3.32
GOLGA9P	-3.31
PLEK2	-3.31
TUBA4B	-3.31
CISH	-3.31
MET	-3.30
CLIC5	-3.30
ITGA9	-3.30
MICALCL	-3.29
YAP1	-3.29
EGOT	-3.29

GFRA3	7.65
ROBO2	7.66
NCRNA00052	7.67
D4S234E	7.69
HMX2	7.71
DUSP26	7.71
PSD	7.73
C1ORF111	7.74
CLGN	7.76
LMO1	7.81
RAB3C	7.81
RAMP1	7.82
MRAP2	7.87
PPP1R1B	7.87
CTNNA2	7.88
GNG4	7.89
MC4R	7.91
NEUROG2	7.91
RIPPLY2	7.93
PCBP3	7.94
POU3F2	7.94
COL22A1	7.95
FSTL5	7.98
UNC5A	7.99
CACNG4	8.03
EGR4	8.04
SCG3	8.04
C5ORF40	8.06
CHD5	8.07
CHRM1	8.07

C19ORF46	-3.29
ALOX12P2	-3.29
S100A2	-3.29
CNN2	-3.29
GALNT12	-3.29
SCARA5	-3.28
C8ORF51	-3.28
LRRC7	-3.28
ACSS1	-3.28
ITGB7	-3.28
DSC2	-3.28
SERPINA1	-3.28
NUDT16P1	-3.28
CDCA7L	-3.27
CTF1	-3.27
MPZL3	-3.27
CAT	-3.27
C4ORF38	-3.26
DENND1C	-3.26
MAFB	-3.25
CLCF1	-3.25
OSR1	-3.25
IL2	-3.25
FAM53A	-3.25
PPARGC1A	-3.25
C21ORF82	-3.25
DCDC1	-3.25
AGER	-3.23
PLA2G7	-3.23
ABCC6	-3.22

GAD1	8.08
CELF4	8.08
ARHGDIG	8.09
KCNT1	8.11
SNAP25	8.12
SLC12A5	8.12
SYT2	8.15
LHFPL5	8.15
HOXC8	8.16
IGF2	8.16
CNIH2	8.17
HOXC6	8.18
NXPH4	8.19
CNGB1	8.19
PCSK1	8.20
UNC13A	8.20
EIF4E1B	8.25
TMEM151A	8.26
PPP2R2C	8.27
TMEM59L	8.28
HOXC9	8.33
XKR7	8.33
NEURL	8.34
MGC14436	8.34
RAB3B	8.35
C4ORF6	8.35
CAMK2N2	8.36
SEZ6L2	8.39
ST18	8.44
PABPC1L2B	8.47

TMEM98	-3.22
BANK1	-3.21
SPATA4	-3.21
GLUL	-3.21
TMEM233	-3.21
EGFR	-3.20
NBPF10	-3.20
PSITPTE22	-3.20
MMEL1	-3.20
ACE2	-3.20
TNFSF15	-3.19
NOTCH2NL	-3.19
AIM1	-3.18
SPATA13	-3.18
NLRP7	-3.18
CFD	-3.18
CRYAB	-3.17
LEMD1	-3.17
LOC646982	-3.17
CORO6	-3.16
LPAR3	-3.16
THEMIS	-3.16
NLRP2	-3.16
CXCR6	-3.16
WWC2	-3.16
FMO4	-3.16
C19ORF51	-3.16
MMRN1	-3.16
PREX2	-3.15
C4A	-3.15

LHFPL4	8.48
ASPHD1	8.49
HOXB8	8.49
NR0B1	8.49
ADCYAP1	8.50
NBLA00301	8.50
P2RX6	8.51
DCX	8.53
SFRP5	8.53
PRPH	8.54
MAST1	8.55
CTXN2	8.55
FLJ45983	8.55
RXFP3	8.56
NPTX2	8.57
CEND1	8.59
SORCS3	8.59
AKAP4	8.60
GRIA4	8.61
PTPRH	8.61
HAND2	8.64
ZSWIM2	8.66
KCNK9	8.68
STRA6	8.70
SCRT1	8.72
RET	8.73
GNG3	8.75
ELAVL4	8.75
TMEM145	8.76
CDH10	8.79

EPS8L2	-3.14
SULT1A2	-3.14
C18ORF34	-3.14
PARD6B	-3.14
FAM160A1	-3.13
FOSB	-3.13
C4ORF19	-3.13
SMAD9	-3.13
LOC284233	-3.12
ZNF486	-3.12
IRX2	-3.12
C21ORF34	-3.12
VSIG2	-3.11
KLF6	-3.11
PTTG1	-3.11
BSPRY	-3.10
CT62	-3.10
SLC25A29	-3.10
PRDM6	-3.09
CYP7B1	-3.09
CAV1	-3.09
ANXA1	-3.08
SNTB1	-3.08
GPX3	-3.08
C17ORF88	-3.07
C2ORF40	-3.07
UGT8	-3.07
CXCR3	-3.07
EFEMP1	-3.07
EVC2	-3.06

GALR1	8.79
SCN2A	8.80
POU3F3	8.80
JPH4	8.82
SYN1	8.82
KCNB2	8.82
CADPS	8.84
MYT1L	8.86
CHRNA2	8.88
ACCN1	8.89
APC2	8.89
HOTAIR	8.90
BCAN	8.90
APCDD1L	8.90
LOC730811	8.91
C15ORF32	8.91
TMEM196	8.95
SLC24A2	8.96
GRIK1	8.97
L1CAM	8.97
TMEM114	8.98
NKAIN1	8.99
GDA	8.99
GCGR	9.01
SIX3	9.02
FUT9	9.07
RIT2	9.09
GALNT13	9.10
PHYHIPL	9.11
LRRTM4	9.12

OR2A5	-3.05
ZNF98	-3.05
CTGF	-3.05
ACPP	-3.05
GATM	-3.05
BSCL2	3.50
SLC1A4	3.51
INHBE	3.52
ZNF883	3.52
PODXL2	3.52
C20ORF103	3.53
PKIB	3.53
CALHM3	3.53
NRK	3.55
HBQ1	3.55
MAPK8IP1	3.55
RNFT2	3.56
LRRC24	3.56
PTPRN2	3.56
C11ORF41	3.56
PLCD4	3.57
LOC84856	3.57
NRGN	3.58
BEX1	3.58
HCRT	3.58
CLSTN2	3.58
STX1B	3.58
BAI2	3.58
HOXD10	3.59
PCSK2	3.60

MCHR1	9.14
INSRR	9.18
HRH3	9.19
APLP1	9.20
IGF2AS	9.29
SLC8A3	9.29
ASTN1	9.30
MEG8	9.32
FAIM2	9.32
TOX3	9.34
FABP6	9.36
CNTNAP4	9.41
KCNH2	9.43
DNER	9.43
CA10	9.44
SYT1	9.46
VSTM2A	9.48
LOC339674	9.50
LOC100130148	9.55
GPR22	9.55
EPHA8	9.55
HMX3	9.57
HCN1	9.58
PROKR1	9.59
GNG8	9.59
KNCN	9.62
TMEM130	9.63
VWA5B2	9.64
C1QL1	9.66
SNCB	9.73

PVRL1	3.60
IL20RA	3.60
QDPR	3.61
F12	3.61
FHOD3	3.61
MYADML2	3.62
VSX1	3.62
CGREF1	3.62
ACRV1	3.62
RUNDC3B	3.63
GJC3	3.63
ACTC1	3.64
FLJ43390	3.64
MEIS3	3.64
C2CD4B	3.64
HOXD8	3.65
F10	3.65
MSI1	3.65
NUDT11	3.66
ADM	3.66
LOC100128554	3.66
SPOCK2	3.66
NAALAD2	3.67
ABCG4	3.67
LOC100130776	3.67
RFPL1	3.67
JAKMIP3	3.67
DLGAP1	3.68
FAM131C	3.68
FNDC5	3.68

C19ORF30	9.75
CALY	9.77
ASPDH	9.80
SEZ6L	9.85
PCSK1N	9.85
RGS7	9.86
GADL1	9.88
TAGLN3	9.90
MARCH4	9.92
SYT4	9.92
RPH3A	9.94
SNTG1	9.95
INS	9.97
HMP19	9.97
SLC8A2	10.03
CACNG2	10.13
GPR123	10.13
NEFL	10.23
MEG3	10.25
GDNF	10.56
SEZ6	10.56
INA	10.56
SCG2	10.57
PNMT	10.59
SLC7A14	10.60
RALYL	10.72
HOXC10	10.73
KCNH5	10.75
PRSS3	10.76
CACNG3	10.81

NPC1L1	3.69
LOC440356	3.69
UBE2QL1	3.69
PMP2	3.69
PCDHAC2	3.69
LOC285401	3.69
HRH1	3.69
ADAM29	3.70
PAQR6	3.70
FLJ45079	3.70
LOC286467	3.70
RAB39	3.71
CDHR2	3.71
C12ORF50	3.71
LOC100302650	3.71
DUSP9	3.72
KCNIP2	3.73
IGFBP2	3.73
LOC100240735	3.73
ECE2	3.74
PTCHD1	3.74
SLC9A5	3.75
PDE6A	3.75
GLB1L3	3.75
MMP17	3.76
KIAA1244	3.76
FBXO41	3.76
DCAF4L2	3.76
ODZ1	3.78
PPFIA3	3.78

VGF	10.84
PIRT	10.85
FAM163B	10.85
ATP1A3	10.89
ST8SIA3	10.90
SULT4A1	10.91
TLX2	10.91
ELAVL3	10.94
GRIA2	10.94
OPRM1	10.95
FAM57B	10.96
INSM1	10.98
LOC642597	10.98
EEF1A2	10.99
LPPR5	11.04
PRLHR	11.05
PTPRN	11.05
NEFM	11.15
ARHGAP36	11.20
LHX9	11.20
CELF3	11.22
RTBDN	11.23
SYT5	11.26
ADAMTS19	11.29
NTRK1	11.33
NOX3	11.34
CNTNAP5	11.36
SPOCK3	11.40
COL20A1	11.41
HAPLN4	11.45

ANK1	3.78
CYGB	3.78
PIPOX	3.78
PCDHA4	3.78
KCNQ3	3.78
NLGN4X	3.79
ADARB2	3.79
MESTIT1	3.79
ACVR1C	3.80
C9ORF44	3.80
GPR173	3.80
GATA3	3.80
OPN5	3.80
EPHA7	3.80
CASKIN1	3.81
ENHO	3.82
SPRED3	3.82
CDH2	3.82
MGC42105	3.82
FOLH1B	3.83
PKDCC	3.84
TRIM36	3.85
ADD2	3.85
NXF3	3.85
GPR153	3.85
LUZP4	3.86
NT5DC2	3.86
CRYBB1	3.87
PRRT2	3.87
C6ORF168	3.87

TLX3	11.53
CHRNA3	11.56
SLC35D3	11.65
CDH7	11.72
STMN2	11.73
CACNG7	11.79
TMEM179	11.83
SCRT2	11.86
ACCN4	11.92
RD3	11.93
C1ORF230	11.94
SLC18A2	11.97
CDK5R2	12.08
DDC	12.16
TBX20	12.18
SVOP	12.20
DGKK	12.27
GABRG2	12.34
CLVS2	12.37
RFX6	12.46
CPLX2	12.48
GABRA1	12.48
DBH	12.50
ATP2B3	12.53
KCNQ2	12.55
SLC18A1	12.58
CDH18	12.67
MARCH11	12.71
ATCAY	12.80
CHGB	12.85

RSPH9	3.87
PCDHB10	3.87
SLC35F3	3.87
HTR4	3.88
NPW	3.88
AP3B2	3.89
SLC8A1	3.89
ZCCHC18	3.90
FAR2	3.90
ZAR1	3.90
DOC2B	3.90
SLC22A4	3.91
PRDM12	3.91
FOLH1	3.92
GALNTL1	3.92
PTN	3.92
KIAA0125	3.93
RBP1	3.94
PRR16	3.94
DNM3	3.94
GABRR1	3.95
PCDH19	3.95
ABCB1	3.95

ACTL6B	12.98
STMN4	13.03
DRD2	13.05
NPY	13.09
DPYSL5	13.16
NPBWR2	13.26
SLC6A2	13.47
FEV	13.48
HAND1	13.70
INSM2	13.73
PHOX2B	13.88
TFAP2B	14.00
NEUROD4	14.22
CHGA	14.34
PENK	14.52
GJD2	14.72
DRGX	14.84
TH	15.18
CRYBA2	15.29
NGB	15.54
RTL1	15.75
PHOX2A	15.90
NXPH1	16.05
DLK1	20.24

Λίστα 344 κοινών γονιδίων των δύο τύπων καρκίνου που προέκυψαν από το γράφημα volcano με p-value=0.

(Χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδος στην STRING και στην PANTHER)

A2BP1	FLJ39609	PCSK2
ABCG4	FLJ43860	PDE6A
ABI3BP	FOLH1B	PDZD7
ACSM2A	FOLH1	PI16
ALDH1A3	FOXA2	PKHD1L1
ALOX12B	FOXD3	PKNOX2
ANGPTL1	FOXP2	PLA2R1
ANKRD33	FOXQ1	PLAC2
AQP6	FRMD7	PLCH1
ARHGAP36	FRMPD2	PLEKHG4B
ART5	FUT9	PMP2
ASPHD1	GABRA1	POU2F3
ASXL3	GALR1	PP14571
ATP2C2	GAP43	PPARGC1A
B3GNT7	GGT3P	PPP1R1B
B4GALNT2	GGT6	PRMT8
BAI3	GGT8P	PROM1
BAIAP3	GLP1R	PRSS22
BEX1	GOLGA7B	PRSS3
BMP8A	GPR123	PSD2
BRSK1	GPR142	PTCHD2
C11ORF41	GPR162	PTGER1
C11ORF87	GPRIN1	RAB27B
C12ORF39	GRB7	RANBP3L
C12ORF53	GRIN2C	RASD2

C12ORF63
C14ORF176
C14ORF86
C15ORF48
C19ORF26
C19ORF33
C1QL1
C1ORF111
C1ORF226
C1ORF64
C20ORF201
C2CD4A
C2CD4B
C3ORF55
C4ORF22
C4ORF6
C6ORF118
C6ORF168
C6ORF174
C8ORF80
C9ORF44
CA12
CACNG4
CAMK2N1
CAMK2N2
CAPN6
CARNS1
CBLN1
CBLN4
CCDC146

HAPLN1
HCG22
HCN4
HIST3H2A
HIST3H2BB
HOXD10
HOXD1
HPCAL4
HRH1
HS6ST2
IDO2
IGFBP2
IGFL4
IL1F5
IL20RA
IPCEF1
IQSEC3
IRS4
IRX5
JPH3
KCNA1
KCNIP1
KCNJ13
KCNQ3
KHDRBS2
KIAA0319
KIAA1486
KIF19
KLHL34
KLK2

RASSF9
RD3
RFX4
RGS4
RGS8
RIMS2
RIN1
RNF175
RTP3
S100A1
S100A5
S100B
SAMD11
SCARA5
SCG5
SCUBE3
SEMA3D
SEPT3
SERPINA1
SERPINA5
SEZ6L2
SHISA9
SLC12A5
SLC22A4
SLC24A5
SLC25A15
SLC26A4
SLC26A7
SLC28A3
SLC34A2

CCNA1
CDH16
CDH19
CDH22
CDH2
CDH3
CDKN2A
CDKN2BAS
CELF4
CELF5
CHRDL1
CHST9
CLIP3
CNTN1
CNTN5
COL23A1
COL7A1
COL8A2
COLEC10
COX4I2
CPA4
CPNE4
CPT1C
CST6
CWH43
CXORF41
CYP24A1
CYP26A1
CYP7B1
DBC1

KRT27
LAD1
LCN2
LEMD1
LGI1
LINGO1
LOC100126784
LOC100128076
LOC100128554
LOC100130238
LOC100189589
LOC201651
LOC283392
LOC441204
LOC554202
LRP1B
LRRC67
LRRC7
LZTS1
MACC1
MAP7D2
MARCH11
MATN2
MC4R
MGC26647
MMP1
MMRN1
MS4A12
MSI1
MUC1

SLC35F3
SLC38A11
SLC5A8
SLC6A1
SLC7A4
SLC9A5
SMAD9
SMR3A
SOX10
SPINT1
SPOCK1
SPOCK2
SPOCK3
SPTBN2
SRCIN1
SSTR3
SSX1
SSX8
ST6GALNAC5
STAB2
STRA6
STX1B
SUCNR1
SULT2B1
SUSD4
TBX22
TFCP2L1
TFF1
TFF2
TFF3

DCDC1
DCHS2
DIRAS1
DKFZP434J0226
DPYSL4
EFEMP1
EFNA2
EGR2
ELF3
ELFN1
EMILIN3
EPHA10
EPPK1
ERP27
ESM1
F10
F12
FAM163A
FAM180B
FAM19A5
FAM3B
FAM46B
FAM46D
FAM47C
FAM5B
FAM70A
FBLL1
FBXW10
FER1L6

MUM1L1
MYH15
MYO1A
NBLA00301
NCRNA00092
NOS1AP
NPDC1
NRXN1
NT5C1A
NUDT11
NWD1
OCA2
ODZ1
OPN5
OPRK1
OR13J1
OR7A5
OSR1
PAK7
PAQR6
PAX9
PBX4
PCDH20
PCDHA1
PCDHA2
PCDHA5
PCDHA6
PCDHA7
PCDHAC2
PCSK1N

TIAM1
TMEM132D
TMEM139
TMEM171
TMEM174
TMEM229A
TMEM59L
TMPRSS3
TNFRSF11B
TNFSF15
TNNT2
TNP1
TRIM36
TRIM46
TUBB3
TUSC3
UBE2QL1
UGT2B11
UNC5B
UPF0639
UTS2R
VSTM2L
WDR72
WSCD2
XKR7
YPEL4
ZAR1
ZFR2
ZNF804B
ZNF883

