



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Σύνοψη Πεδίου και Υπολογιστική Ανάλυση Γονιδίων που Συσχετίζονται με Ασθένειες
Μεταβολισμού του Σιδήρου**

Αναστασία Μένξι

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπουσα

**Γεωργία Μπράλιου,
Επίκουρος καθηγήτρια**

Λαμία, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF SCIENCE
INFORMATICS AND COMPUTATIONAL BIOMEDICINE

**Field Synopsis and Computational Analysis of Genes Related to Iron Metabolism and are
Associated with Diseases**

Anastasia Menkshi

Master thesis

Georgia Braliou,
Assistant professor

Lamia

2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ
ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ
«ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»**

**Σύνοψη Πεδίου και Υπολογιστική Ανάλυση Γονιδίων που Συσχετίζονται με Ασθένειες
Μεταβολισμού του Σιδήρου**

Αναστασία Μένξι

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπουσα

**Γεωργία Μπράλιου,
Επίκουρος καθηγήτρια**

Λαμία, 2022

«Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης»

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο «Σύνοψη πεδίου και υπολογιστική ανάλυση γονιδίων που συσχετίζονται με ασθένειες μεταβολισμού του σιδήρου.» αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Ημερομηνία

Υπογραφή

**Σύνοψη Πεδίου και Υπολογιστική Ανάλυση Γονιδίων που Συσχετίζονται με Ασθένειες
Μεταβολισμού του Σιδήρου**

Αναστασία Μένξι

Τριμελής Επιτροπή:

Επιβλέπουσα: Γεωργία Μπράλιου, Επίκουρος καθηγήτρια

Μέλος: Παντελής Μπάγκος, Καθηγητής

Μέλος: Παναγιώτα Κοντού, Μεταδιδακτορικός

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Γεωργία Μπράλιου για τη συνεχή καθοδήγηση και βοήθεια σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, τόσο για την παροχή γνώσεων, όσο και για την ψυχολογική υποστήριξη και ενθάρρυνση να συνεχίζω. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα και η επιστημονική της καθοδήγηση, οι υποδείξεις της, το αμείωτο ενδιαφέρον της, η συμπαράστασή της, και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος, οδήγησαν στη δημιουργία της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Είμαι ευγνώμων στις υποψήφιες διδάκτορες κ. Ευαγγελία Στάση, κ. Ελισάβετ Μαρία Ανδρονίδου και κ. Μαρία Κάμπα για τη συνεχή υποστήριξη και βοήθειά τους, καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας.

Τέλος, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και τον σύντροφό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Στους γονείς μου, Ναούμ & Μπέντις και τον σύντροφό μου, Κωνσταντίνο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σίδηρος είναι απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για τον άνθρωπο, αλλά και για τους παθογόνους μικροοργανισμούς που τον προσβάλλουν. Μπορεί να βρεθεί σε δυο καταστάσεις οξείδωσης Fe^{3+} και Fe^{2+} στο σώμα και συμμετέχει σε ποικιλία ζωτικών λειτουργιών στα κύτταρα, όπως η αναπνοή και η σύνθεση DNA. Εξαιτίας του οξειδοαναγωγικού του χαρακτήρα, έχει σημαντικό ρόλο σε αντιδράσεις Fenton στις οποίες παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου που καταστρέφουν ιστούς και κύτταρα στον οργανισμό. Κατά αυτόν τον τρόπο, όταν ο σίδηρος βρίσκεται στον οργανισμό σε αυξημένες ποσότητες έχει τοξικό χαρακτήρα. Ο σίδηρος εισέρχεται στον οργανισμό μέσω των εντεροκυττάρων του δωδεκαδάκτυλου και μεταφέρεται στα κύτταρα στόχους με την βοήθεια της τρανσφερίνης. Ένα μεγάλο ποσοστό του σιδήρου συμπλέκεται στην αίμη των ερυθροκυττάρων. Ο μεταβολισμός του σιδήρου στον άνθρωπο συμβάλλει στην αποφυγή αναιμίας, η οποία σχετίζεται με την ανεπάρκεια της ποσότητας σιδήρου που απορροφάται, ωστόσο η υπερβολική συγκέντρωσή του στον οργανισμό μπορεί να έχει μεγάλο αντίκτυπο για όργανα και ιστούς. Το ισοζύγιο σιδήρου στον οργανισμό επιτυγχάνεται μέσω μηχανισμών που ελέγχουν την απορρόφηση, και αποθήκευσή του. Ένα καθοριστικό μόριο για την ρύθμιση των επιπέδων σιδήρου είναι η εψιδίνη. Έχει ανακαλυφθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της εψιδίνης (που οδηγούν σε μειωμένη ενεργότητα) ή σε γονίδια που ελέγχουν την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης, οδηγούν στην εμφάνιση μιας διαταραχής γνωστής ως αιματοχρωμάτωση, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σιδήρου που οδηγούν στη βλάβη οργάνων και ιστών. Από την άλλη, σε περιπτώσεις προσβολής του ανθρώπου από παθογόνους μικροοργανισμούς υπάρχουν μηχανισμοί του μεταβολισμού που μειώνουν τα επίπεδα σιδήρου στο πλάσμα, έτσι δεν επιτρέπουν στους παθογόνους μικροοργανισμούς που έχουν εισβάλλει στον οργανισμό να αξιοποιήσουν τα αποθέματα σιδήρου. Η μειωμένη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σίδηρο εγκυμονεί κινδύνους λοιμώξεων, φλεγμονών και άλλων επιπλοκών κατά την προσβολή του οργανισμού από παράσιτα (πλασμώδιο ελονοσίας). Οι εξωτερικοί παράγοντες σε συνδυασμό με την γενετική σύσταση του ανθρώπινου οργανισμού μπορεί να οδηγήσουν σε μια τεράστια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων οι οποίες μπορούν να διερευνηθούν και ίσως αντιμετωπιστούν. Έτσι, χρειάζεται ιδιαίτερη ερευνητική προσπάθεια για την καθιέρωση θεραπευτικών πρωτοκόλλων στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων.

Στην προτεινόμενη έρευνα, συλλέχθηκαν δεδομένα από ποικίλες πηγές και βάσεις δεδομένων, σχετικά με γονίδια που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του σιδήρου και τις παθήσεις που μπορούν διαφοροποιημένες εκφράσεις των γονιδίων αυτών να οδηγήσουν ή επιτείνουν. Με τη χρήση

στατιστικών αναλύσεων, δημιουργήθηκε ένα δίκτυο γονιδίων και σχετιζόμενων παθήσεων, που συνδέονται με τον μεταβολισμό του σιδήρου στον άνθρωπο. Το δίκτυο αυτό, μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο για την εύρεση παθήσεων σχετικών με τα επίπεδα σιδήρου που μέχρι πρότινος δεν είχαν συσχετιστεί σε μηχανισμούς όπου εμπλέκεται ο σίδηρος. Επίσης, μπορεί να συνδράμει στην εύρεση γονιδίων, μοριακών μηχανισμών και μεταβολικών οδών που αφορούν την γένεση αυτών των παθήσεων. Επιπλέον, γίνεται προσπάθεια δημιουργίας μοριακών υπογράφων για μια πληθώρα ασθενειών, με τον τελικό στόχο τη χρήση τους ως εργαλεία για την ανάλυση, πρόγνωση και ίσως θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενειών που συνδέονται με τον μεταβολισμό του σιδήρου.

ABSTRACT

Iron is an essential nutrient for humans, but also for the pathogenic microorganisms that attack it. It can be found in two oxidation states Fe^{3+} and Fe^{2+} in the body and participates in a variety of vital functions in cells, such as respiration and DNA synthesis. Because of its redox nature, it plays an important role in Fenton reactions in which reactive oxygen species are produced that destroy tissues and cells in the body. In this way, when iron is found in the body in increased amounts it has a toxic character. Iron enters the body through the enterocytes of the duodenum and is transported to the target cells with the help of transferrin. A large percentage of iron is complexed to the heme of erythrocytes. The metabolism of iron in humans helps to avoid anemia, which is related to the deficiency of the amount of iron absorbed, however its excessive concentration in the body can have a great impact for organs and tissues. Iron balance in the body is achieved through mechanisms that control its absorption and storage. A key molecule in regulating iron levels is hepcidin. Mutations in the hepcidin gene (resulting in reduced activity) or in genes that control the expression of the hepcidin gene have been found to lead to a disorder known as hemochromatosis, which is characterized by high iron levels leading to organ and tissue damage. On the other hand, in cases of human infection by pathogenic microorganisms, there are mechanisms of metabolism that reduce iron levels in the plasma, so they do not allow the pathogenic microorganisms that have invaded the body to utilize the iron reserves. Reduced consumption of iron-rich foods poses risks of infections, inflammation, and other complications when the body is attacked by parasites (malarial plasmodium). External factors combined with the genetic makeup of the human body can lead to a huge variety of pathological conditions that can be investigated and perhaps treated. Thus, a special research effort is needed to establish therapeutic protocols in the treatment of pathological conditions.

In the proposed research, data were collected from a variety of sources and databases, regarding genes that affect iron metabolism and the diseases that differential expressions of these genes can lead to or exacerbate. Using statistical analyses, a network of genes and associated diseases linked to iron metabolism in humans was created. This network can act as a tool to find diseases related to iron levels that have not previously been linked to mechanisms where iron is involved. Also, it can help to find genes, molecular mechanisms and metabolic pathways related to the genesis of these diseases. In addition, efforts are being made to create molecular signatures for a multitude of diseases, with the goal of using them as tools for the analysis, prognosis, and perhaps treatment of diseases associated with iron metabolism.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7-8
ABSTRACT	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12-13
1.1 ΡΟΛΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ	14
ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ	15
ΈΞΟΔΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ	15
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	15
ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	16
ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	16
ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	16-17
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	17-18
ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ	18
1.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ	19
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗΣ	19
1.3 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	20
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	20-21
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ	22
ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ.....	22-23
ΛΟΓΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (Hazard Ratio-HR)	23
ΛΟΓΟΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (Diagnostic Odds Ratio- DOR)	23
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ - ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (sensitivity-specificity)	24
The area under curve- AUC.....	24
2. ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	25
2.1 ΕΡΓΑΛΕΙΑ	25
GEO	25
PUBMED	25

EXCEL.....	25
HEATMAPPER.....	26
CYTOSCAPE.....	26
STRING.....	26
KEGG.....	27
2. ΒΗΜΑΤΑ	28
ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΕΩΝ	28
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	28-30
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	31-38
ΈΛΕΓΧΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	39-46
ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ -ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΚΤΥΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ	47-54
ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ: Kegg Database.....	56-75
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76-77
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	78-80
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	81-84

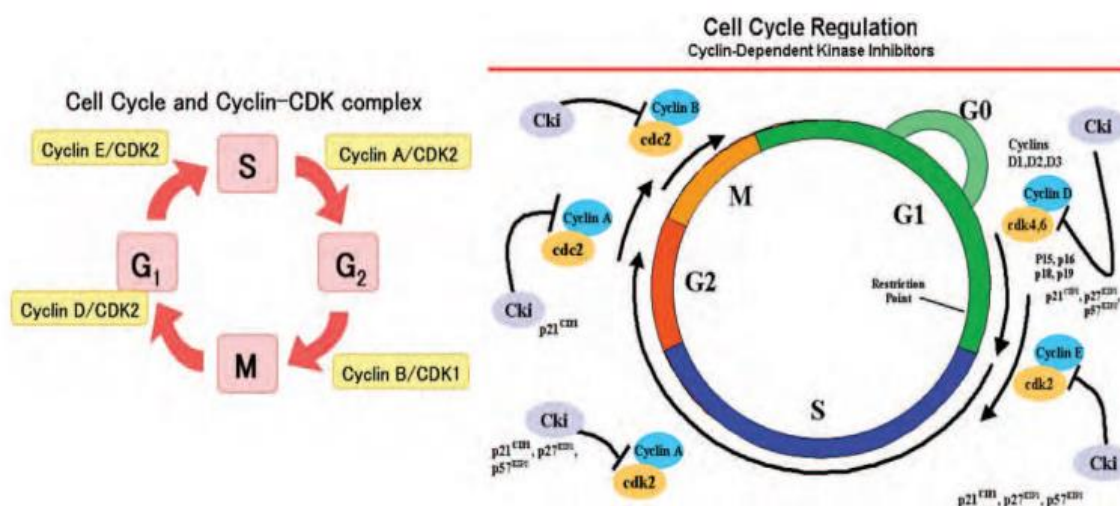
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σίδηρος του αίματος κυκλοφορεί σε δύο κύριες μορφές, τον ερυθροκυτταρικό σίδηρο, ο οποίος αντιπροσωπεύει το μισό περίπου των αποθεμάτων σιδήρου του σώματος (περίπου 1,5-2 g σιδήρου) και τον πλασματικό σίδηρο, ποσοτικά πολύ μικρότερο από τον ερυθροκυτταρικό και περίπου 5 mg συνολικά. Ο ερυθροκυτταρικός σίδηρος είναι ένα συστατικό μέρος της αίμης που εισάγεται σε τέσσερα μόρια σφαιρίνης, σχηματίζοντας έτσι το μακρομόριο της αιμοσφαιρίνης. Ο σίδηρος του πλάσματος μιας και είναι μέταλλο δεν μπορεί να κυκλοφορήσει «ελεύθερα» μέσα σε ένα υγρό, και για αυτό συνδέεται με την τρανσφερίνη. Κάθε μόριο τρανσφερίνης μπορεί να δεσμεύσει το πολύ δύο άτομα σιδήρου. Δεδομένου ότι η τρανσφερίνη κανονικά υπάρχει σε περίσσεια στο πλάσμα, βρίσκεται σε τρεις πιθανές μορφές: 1) αποτρανσφερίνη χωρίς άτομα σιδήρου, 2) μονοσιδηρική τρανσφερίνη και 3) δισιδηρική τρανσφερίνη. Ο κορεσμός της τρανσφερίνης του πλάσματος αντιστοιχεί στον αριθμό των ατόμων σιδήρου που συνδέονται με τα μόρια της τρανσφερίνης. Αυτή η αναλογία σιδήρου/τρανσφερίνης είναι συνήθως μικρότερη από 45%. Άλλες πρωτεΐνες (αιμοπηξίνη, απτοσφαιρίνη και φερριτίνη) μπορούν να δεσμεύσουν τον σίδηρο του πλάσματος, αλλά δεν χρησιμεύουν στη μεταφορά του [1]. Ο ερυθροκυτταρικός σίδηρος χρησιμοποιείται για την παροχή οξυγόνου στα διάφορα κύτταρα του σώματος. Ο σίδηρος είναι επομένως απαραίτητος για τη ζωή των κυττάρων. όσον αφορά το σίδηρο του πλάσματος, αν και ποσοτικά ελάχιστος, είναι ποιοτικά μείζονος σημασίας. Επιπλέον, ο σίδηρος του πλάσματος, στο επίπεδο του μυελού των οστών (Εικόνα 2), συμβάλλει στη σύνθεση νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ο σίδηρος που δεν χρησιμοποιείται στο εσωτερικό του κυττάρου αποθηκεύεται μέσα στο μακρομόριο της φερριτίνης, ένα είδος κελύφους αυγού που έχει με πόρους μέσω των οποίων εισέρχεται ο σίδηρος. Έτσι, η φερριτίνη (στη μορφή της «L-φερριτίνης») προστατεύει τον οργανισμό με το να περιορίζει τη τοξικότητα που θα ασκούσε ο ελεύθερος σίδηρος στο κυτταρόπλασμα. Επιπλέον, κάθε μακρομόριο φερριτίνης μπορεί να αποθηκεύσει έως και 4500 άτομα σιδήρου. η φερριτίνη ελέγχει τον πλεονάζοντα σίδηρο στο εάν πρέπει ή όχι, να βγει μέσα από τους πόρους του για να «τροφοδοτήσει» το κύτταρο (“in situ”) ή να εισέλθει στη ροή του αίματος για να φτάσει στο «όχημα» μεταφοράς του, την τρανσφερίνη. Υπάρχουν κύτταρα, όπως οι ερυθροβλάστες, που χρειάζονται μεγάλες ποσότητες σιδήρου για την φυσιολογική τους λειτουργία και κατά συνέπεια, ο ρόλος της τρανσφερίνης είναι καίριος για αυτά. Συγκεκριμένα, το σύμπλοκο προσδένεται στον υποδοχέα της τρανσφερίνης TfR1(Transferrin Receptor 1) [2-4].

Έρευνες δείχνουν την ύπαρξη και άλλων οδών πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα, δίχως την συνεισφορά της τρανσφερρίνης, όπως μέσω των μακροφάγων. Τα τελευταία προσλαμβάνουν ποσότητες σιδήρου δια μέσου της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων [5, 6].

1.1 ΡΟΛΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Η αναπαραγωγή των ευκαρυωτικών κυττάρων είναι μια κυκλική διαδικασία με τουλάχιστον τέσσερις διακριτές φάσεις, τη φάση M (Μίτωση), τη G₁, τη φάση S (Σύνθεση) και την G₂, οι οποίες μπορούν να διακριθούν με βάση βιοχημικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η αντιγραφή του πυρηνικού DNA και επομένως ο διπλασιασμός της γενετικής πληροφορίας είναι το βιοχημικό χαρακτηριστικό της φάσης S. Η μίτωση, ή η διαίρεση των χρωμοσωμάτων των δύο αδελφών κυττάρων, συμβαίνει κατά τη φάση M. Η G₁ φάση έρχεται έπειτα της M, ενώ η G₂ μετά την S. Για την μετάβαση από την G₁ στην S και από την G₂ στη M, με σημαντικό ρόλο στη διαδικασία να διαδραματίζουν τα σύμπλοκα κυκλινών/κυκλινοεξαρτώμενων κινασών. Επιπλέον, το κύτταρο μπορεί να μετακινηθεί από την G₁ στην G₀ φάση, μια ανενεργή φάση από την οποία μπορεί να εξέλθει μέσω συγκεκριμένων σημάτων, όπως για παράδειγμα με τη βοήθεια αυξητικών παραγόντων. Ο μη συνδεδεμένος με Tf σίδηρος (μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος), NTBI, είναι ο πιο ισχυρός ρυθμιστής της δραστηριότητας των αναστολέων κινάσης που εξαρτώνται από τα σύμπλοκα κυκλινών/κυκλινοεξαρτώμενων κινασών. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις NTBI αυξάνουν τα επίπεδα των αναστολέων p21^{CIP1}/WAF1 και p27 που αναστέλλουν με τη σειρά τους, τα σύμπλοκα Cyclin-A/cdc2, Cyclin-D/cdk4 και Cyclin-E/cdk2. Τα τελευταία, ελέγχουν τις αντιδράσεις εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου, και προάγουν την εξέλιξη από τη G₁ φάση στην S φάση και από την S φάση στην G₂ φάση [7].



Εικόνα 1: Ο Ρόλος του Σιδήρου στη Ρύθμιση του Κυτταρικού Κύκλου (*Frontiers in Bioscience* 5: d938-961, 2000)

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ

Η περίσσεια σιδήρου της ασταθούς δεξαμενής του κυττάρου που δεν εναποτίθεται πουθενά αλλού, αποθηκεύεται στην φερριτίνη. Η τελευταία, αποτελεί ένα από τα παλαιότερα μόρια ομοιοστασίας σιδήρου. Το κάθε άτομο φερριτίνης αποτελείται από περίπου 24 υπομονάδες ελαφρών και βαρέων αλυσίδων και μπορεί να δεσμεύσει μέχρι και 4500 άτομα σιδήρου. Η φερριτίνη κωδικοποιείται από δυο γονίδια. Το γονίδιο FTH1 (ferritin heavy chain) έχει σιδηροξειδωτική δράση, σημαντική για την γρήγορη οξείδωση του σιδήρου από Fe^{2+} σε Fe^{3+} . Η L φερριτίνη, κωδικοποιείται από το γονίδιο FTL (ferritin light chain), και ενσωματώνει τον οξειδωμένο σίδηρο στον πυρήνα του μορίου [8]. Και στα δυο γονίδια, στις κωδικοποιημένες περιοχές τους υπάρχουν συντηρημένες περιοχές που περιέχουν το στοιχείο απόκρισης στο σίδηρο, iron responsive element, IRE, που είναι σημαντικό για την μεταμεταγραφική ρύθμιση της φερριτίνης. Ωστόσο, η έκφραση της φερριτίνης εξαρτάται και από άλλους παράγοντες πέραν του σιδήρου, όπως η φλεγμονή, η υποξία, η ισχαιμία, ορισμένες ορμόνες και άλλα.

ΕΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Η διαμεμβρανική πρωτεΐνη, Φερροπορτίνη, (FPN, IREG1, SLC40A1), είναι η μοναδική πρωτεΐνη εξαγωγής σιδήρου που έχει βρεθεί στα σπονδυλωτά και εκφράζεται στα κύτταρα συμμετέχοντας στην απορρόφηση σιδήρου, αλλά και στην ανακύκλωση των δυσλειτουργικών πλέον, ερυθροκυττάρων [9]. Ωστόσο, τα κύτταρα μπορούν να εξάγουν σίδηρο με τη μορφή αίμης, μέσω του μεταφορέα FLVCR1, **Feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 1, (FLVCR heme transporter 1)**, που εδράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθροποιητικών και μακροφάγων κυττάρων [5]. Αν ο παράγοντας υπερεκφραστεί, οδηγεί στην αύξηση ή στην αντίθετη περίπτωση, μείωση, της αίμης στο κυτταρόπλασμα [10].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η ανεπάρκεια σιδήρου και η σιδηροπενική αναιμία αποτελούν πρόβλημα δισεκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως, ενώ συγκαταλέγεται στην πρώτη πεντάδα ασθενειών που προκαλούν αναπηρίες. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση που η απαραίτητη ποσότητα σιδήρου δεν προσλαμβάνεται, τα αποθέματα σιδήρου εξαντλούνται. Πολύ περισσότερο, ο σίδηρος είναι πολύτιμος για πολυάριθμες φυσιολογικές-κυτταρικές λειτουργίες. Η κατάσταση ενός ασθενή επιβαρύνεται λόγω της συμπτωματολογίας της σιδηροπενικής ανεπάρκειας, η οποία περιλαμβάνει κόπωση, υπνηλία, μειωμένη συγκέντρωση, εμβοές και πονοκέφαλο. Συχνές είναι οι περιπτώσεις μάλιστα, ασθενών με ξηροδερμία, αλωπεκία, και άλλα [11].

ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ομάδες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης έλλειψης σιδήρου είναι οι ακόλουθες:

- **Έγκυες και θηλάζουσες**, εξαιτίας της αυξημένης ανάγκης αίματος για το έμβρυο και έπειτα για το μητρικό γάλα .
- Σε μερικές περιπτώσεις, οι **ηλικιωμένοι**, ενδέχεται να παρουσιάσουν ανορεξία και προβλήματα στη μάσηση με αποτέλεσμα να μην προσλαμβάνουν αρκετά θρεπτικά συστατικά.
- Οι **χορτοφάγοι και οι vegans**, προσλαμβάνουν μικρότερη ποσότητα ή και καθόλου δισθενή σίδηρο από ζωικές τροφές, τον οποίο ο οργανισμός μπορεί να απορροφήσει ιδιαίτερα καλά. Σε αντίθεση προσλαμβάνουν τρισθενή που δεν απορροφάται το ίδιο καλά.
- **Άτομα με χρόνιες γαστρεντερικές δυσλειτουργίες** συχνά δεν απορροφούν τον σίδηρο όπως πρέπει [12, 13].

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Εκτός από τις γνωστές τροφές που μπορούν να εμπλουτίσουν με σίδηρο τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως κρέας, συκώτι, κρόκος αυγού, φακές, μανιτάρια και άλλα, υπάρχουν και άλλες πηγές όπως για παράδειγμα η βιταμίνη C που ενισχύει την απορρόφηση σιδήρου. Υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα του διατροφικού σιδήρου μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας την περιεκτικότητα σε συστατικά τροφίμων που ενισχύουν την απορρόφηση σιδήρου (ασκορβικό οξύ, κρέας/ψάρι) ή μειώνοντας την περιεκτικότητα σε αναστολείς (π.χ. φυτικά άλατα, τανίνες). Ο βασικός ρόλος του ασκορβικού οξέος για την απορρόφηση του διατροφικού μη αιμικού σιδήρου είναι γνωστός [14] [15].

ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενες παραγράφους, η ισορροπία του σιδήρου ρυθμίζεται κυρίως από την πεπτιδική ορμόνη hepcidin, τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης του σιδήρου. Η απορρόφηση και η μεταφορά του σιδήρου ελέγχεται από την εψιδίνη, μέσω του εξαγωγέα σιδήρου ferroportin, που ρυθμίζει την εντερική απορρόφηση, την κυτταρική πρόσληψη και αποθήκευση του σιδήρου στους ιστούς. Η έκκριση της εψιδίνης πραγματοποιείται από τα ηπατοκύτταρα και η σύνθεσή της ρυθμίζεται από δύο κύριους μηχανισμούς: την κατάσταση του σιδήρου και τα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Ο λιπώδης ιστός φαίνεται να είναι μαζί με το ήπαρ, παράγοντας σύνθεσης της εψιδίνης και παρουσιάζει αυξημένη έκφρασή της σε άτομα με παχυσαρκία. Η παχυσαρκία συμβάλλει στη απορύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου, θέτοντας

τη δυνατότητα των μηχανισμών τοξικότητας που προκαλούνται από τον σίδηρο να συμβάλλουν στη μεταβολική νόσο που σχετίζεται με την παχυσαρκία [16]. Πολλές έρευνες συσχετίζουν την υπερφόρτωση σιδήρου στους ιστούς με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, εξαιτίας της συμβολής του στη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου [17]. Στην έρευνα αυτή, παρουσιάστηκε μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και πνευμόνων, ειδικά στα άτομα με επίπεδο κορεσμού τρανφερίνης >60%. Παρόμοιες έρευνες, αναφέρουν και άλλες επιπτώσεις που φέρει η υπερφόρτωση σιδήρου στον οργανισμό [18, 19].

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ

Η αντιγραφή του DNA συντελείται από το ένζυμο της DNA πολυμεράσης. Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής, ξεδιπλώνεται το DNA στο σημείο ενδιαφέροντος και δημιουργείται η «θηλεία» της αντιγραφής. Το ένζυμο, τοποθετεί απέναντι από κάθε Αδενίνη (A) μία Θυμίνη (T) και απέναντι από κάθε Κυτοσίνη (C) μία Ουρακίλη (U). Έτσι λοιπόν, η αντιγραφή προχωράει με σταθερό ρυθμό έως ότου το ένζυμο συναντήσει ένα κωδικόνιο λήξης. Το πρώιμο RNA που δημιουργείται περιέχει εξώνια και εσώνια, δηλαδή τμήματα τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες και τμήματα τα οποία δεν αντιστοιχούν σε κάποια πρωτεΐνη. Έτσι, τα εσώνια αποκόπτονται από άλλα ένζυμα και συνάπτονται τα εξώνια μεταξύ τους μέσω συνδετών (linkers), με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ώριμου μορίου mRNA. Αυτό το μόριο μπορεί πλέον να εξέλθει του πυρήνα του κυττάρου και να απελευθερωθεί στο κυτταρόπλασμα με στόχο τα ριβοσώματα, για την δημιουργία της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Πολύ περισσότερο, η γονιδιακή έκφραση είναι η διαδικασία με την οποία οι πληροφορίες που κωδικοποιούνται σε ένα γονίδιο χρησιμοποιούνται είτε για τη δημιουργία μορίων RNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είτε για τη δημιουργία μη κωδικοποιητικών μορίων RNA που εξυπηρετούν άλλες λειτουργίες. Η γονιδιακή έκφραση αποτελεί το μέσο ελέγχου της ποσότητας των πρωτεϊνών που θα παραχθούν αλλά και το πότε υπάρχει ανάγκη παραγωγής των εκάστοτε πρωτεϊνικών μορίων. Όπως προαναφέραμε, ο σίδηρος είναι απαραίτητο διατροφικό στοιχείο για όλες τις μορφές ζωής. Ο ρόλος του είναι κεντρικός για τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την κυτταρική αναπνοή, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αλλά και κρίνεται απαραίτητος ο ρόλος του στην υποστήριξη της μεταγραφής ορισμένων βασικών γονιδίων που απαιτούνται για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των κυττάρων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αναζητήσαμε όλες τις έρευνες του χρονολογικού διαστήματος [2010-2020] και έπειτα αξιολογήσαμε το περιεχόμενο των ερευνών αυτών. Στόχος μας, ήταν η συλλογή όλων των γονιδίων έκφρασης του σιδήρου και τελικά η καταγραφή τους για την περαιτέρω μελέτη τους και συσχέτισής τους με ασθένειες [20,

ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

Βασικό βιοτικό ρόλο στην λειτουργία όλων των κυττάρων είναι ο έλεγχος και η ρύθμιση της απαραίτητης ποσότητας πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από το γενετικό υλικό. Σε όλους τους οργανισμούς, προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς, τα κύτταρα ελέγχουν την ρύθμιση των γονιδίων τους. Ωστόσο, το πότε υπάρχει ανάγκη παραγωγής πρωτεϊνών, το πόση είναι η αναγκαία ποσότητα παραγωγής και ποια/ες πρωτεΐνη/ες απαιτούνται, πρέπει να ελέγχεται από κάποιον μηχανισμό. Τα γονίδια εκφράζονται μόνο όταν απαιτούνται τα προαναφερόμενα, γιατί διαφορετικά το κόστος ενέργειας παραγωγής πρωτεϊνών θα ήταν τεράστιο για να ανταπεξέλθει το εκάστοτε κύτταρο. Ο έλεγχος της γονιδιακής έκφρασης είναι μία περίπλοκη διαδικασία στην οποία ελλοχεύει ο κίνδυνος εμφάνισης λάθους που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση κάποιας ασθένειας. Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς το DNA δεν περικλείεται από πυρήνα και επομένως συναντάται στο κυτταρόπλασμα, κάτι που επιτρέπει την ταυτόχρονη διαδικασία της μεταγραφής και της μετάφρασης να συμβεί. Αν το προκαρυωτικό κύτταρο επιθυμεί μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεϊνών οι παραπάνω διαδικασίες δεν παύουν έως ότου συμβεί το αντίθετο. Ωστόσο, στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το DNA περιέχεται μέσα στον πυρήνα του κυττάρου και εκεί μεταγράφεται σε RNA. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι αυτή που αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο, και βασική κατάληξη είναι ότι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μπορεί να συμβεί σε όλα τα στάδια της διαδικασίας της μεταγραφής και της μετάφρασης. Ρύθμιση μπορεί να συμβεί όταν το DNA ξετυλίγεται και χαλαρώνει από τα νουκλεοσώματα για να δεσμεύσει παράγοντες μεταγραφής (επιγενετικό επίπεδο), όταν το RNA μεταγράφεται (μεταγραφικό επίπεδο), όταν το RNA μετατρέπεται σε ώριμο και μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα μετά τη μεταγραφή του (μεταμεταγραφικό επίπεδο), όταν το RNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνη (μεταφραστικό επίπεδο), ή αφού έχει κατασκευαστεί η πρωτεΐνη (μεταμεταφραστικό επίπεδο). Έτσι λοιπόν, γνωρίζοντας ότι κάποια λανθασμένη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ασθενειών, εξετάσαμε όλα τα πιθανά γονίδια έκφρασης του μεταβολισμού του σιδήρου και εν συνεχεία, επιχειρήσαμε την δημιουργία συσχετίσεων με ασθένειες χρησιμοποιώντας ενημερωμένες βάσεις δεδομένων, όπως η String και η KEGG databases. Τέλος, καταγράψαμε τις πιθανές ασθένειες που συσχετίζονται με τα γονίδια έκφρασης του μεταβολισμού του σιδήρου που δώσαμε ως είσοδο [22, 23].

1.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

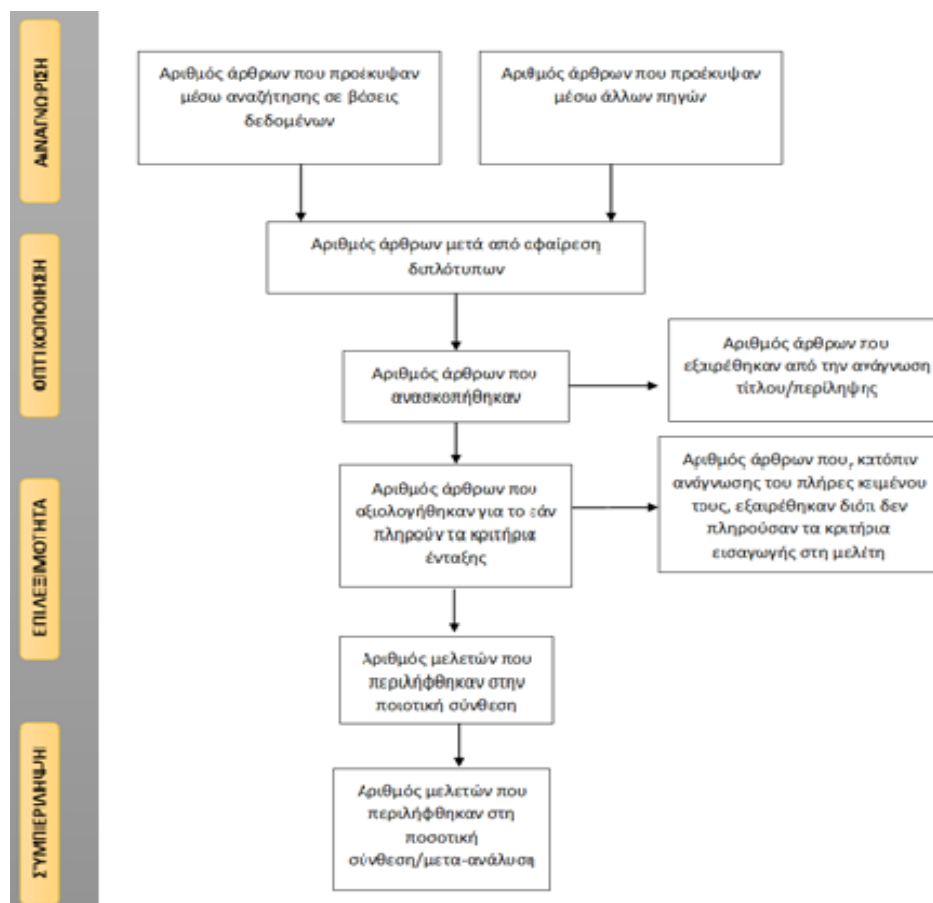
Στόχος μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διαρκής βιβλιογραφική αναζήτηση όλων των μελετών που αφορούν ένα συγκεκριμένο θέμα [24]. Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι πλήθος μελετών οι οποίες μπορεί να είναι και μετα-ανάλυσεις [25] για την διεξαγωγή καλύτερων και πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Η ίδια η συστηματική ανασκόπηση, εφόσον αντλεί δεδομένα από πρωτότυπες εργασίες, μπορεί να οδηγήσει και σε μετα-ανάλυση. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις δίνουν τη δυνατότητα να διερευνηθούν ερωτήματα μεγάλου εύρους, να συμπτυχθεί η χαοτική πληροφορία επί του ερωτήματος και τελικά να ληφθεί ένα ή και περισσότερα συμπεράσματα συναφή με το ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε. Ως εκ τούτου η διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης και η διαδικασία της μετα-ανάλυσης είναι δύο διαφορετικές αλλά σχετικές έννοιες που σκοπό έχουν τη σύνοψη και τον υπολογισμό ενός αποτελέσματος στο ζήτημα το οποίο μελετάται.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Τα βήματα που διέπουν μια συστηματική ανασκόπηση είναι τα ακόλουθα:

1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
2. Καθορισμός κριτηρίων αποδοχής και απόρριψης μελετών
3. Αναζήτηση βιβλιογραφίας
4. Αξιολόγηση και επιλογή μελετών
5. Συλλογή δεδομένων από μελέτες που συγκεντρώθηκαν
6. Στατιστική ανάλυση (μετα-ανάλυση)

Η αξιολόγηση των σχετικών ερευνών δηλαδή η αιτιολόγηση της αποδοχής ή απόρριψής τους, παρουσιάζονται σε ένα διάγραμμα ροής το οποίο είναι ευρέως γνωστό ως το διάγραμμα ροής PRISMA[26]. Κατά την εξαγωγή των δεδομένων χρησιμοποιούνται φόρμες (υπολογιστικά φύλλα excel) στα οποία καταγράφονται δεδομένα όπως το έτος, ο συγγραφέας, δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, το PubMed_ID που έχει η κάθε μελέτη, μετρικές και άλλα χαρακτηριστικά που θεωρούνται χρήσιμα σε κάθε έρευνα. Στο στάδιο της σύνθεσης αποτελεσμάτων ο ερευνητής μπορεί να πραγματοποιήσει μετα-ανάλυση. Τέλος το στάδιο της επεξήγησης και παρουσίασης των αποτελεσμάτων πραγματοποιείται με τη χρήση πινάκων και διαγραμμάτων.



Διάγραμμα 1: Στο διάγραμμα ροής σύμφωνα με το πρότυπο PRISMA απεικονίζονται τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης μιας βιβλιογραφίας. Στο διάγραμμα φαίνονται όλες οι πληροφορίες σχετικά με τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στη διεξαγωγή της έρευνας, τα άρθρα που απορρίφθηκαν καθώς και οι λόγοι απόρριψής τους, και τέλος τα άρθρα που συνέβαλαν στη σύνθεση της συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης

1.3 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η δημοσίευση μεγάλου αριθμού δεδομένων τα οποία συμπεριλαμβάνουν τεράστιο όγκο πληροφορίας οφείλεται στην αστραπιαία εξέλιξη της επιστήμης η οποία βασίζεται στην προώθηση της τεχνολογίας. Στόχος αποτελεί η δημιουργία μεθοδολογιών που λαμβάνουν πληροφορίες σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των ερευνών [25]. Η μετα-ανάλυση διατυπώνεται ως η ποσοτική σύνθεση αποτελεσμάτων όπου προέρχονται από διαφορετικές μελέτες όπου έχουν ένα κοινό αντικείμενο έρευνας. Στις μεθοδολογίες αυτές εντάσσεται και η μετα-ανάλυση, ουσιαστικά δημοσιευμένες επιστημονικές μελέτες όπου αναλύονται με την χρήση στατιστικών εργαλείων αποτελούν την μετα-ανάλυση και έχουν ως σκοπό την εκπόρευση καινούργιων δεδομένων που οδηγούν αντικειμενικά σε σαφή και ολοκληρωμένα αποτελέσματα.

Η συστηματική αξιολόγηση προηγούμενων ερευνών ποσοτικά καθώς και η συσχέτιση ενός συγκεκριμένου συνόλου συμπεριλαμβάνονται στη διαδικασία της μετα-ανάλυσης. Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα επικινδυνότητας μιας ασθένειας καθώς και πιο αξιόπιστος τρόπος απόκτησης μιας θεραπείας. Οι μελέτες που διεξάγουν μετα-ανάλυση έχουν την ικανότητα επιρροής των αποτελεσμάτων αφού έχουν τη δυνατότητα ως προς την αναζήτηση και την επιλογή των μελετών που ανταποκρίνονται στα κριτήρια τα οποία θέτονται. Τέλος μέσω της διαδικασίας της ανάλυσης υπάρχει δυνατότητα διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Για την ολοκλήρωση μιας μετά ανάλυσης υπάρχουν ορισμένα βήματα που αποτελούν βασικά στοιχεία της μεθοδολογίας που ακολουθεί η διαδικασία αυτή. Το πρώτο στάδιο αποτελεί την διατύπωση του υπό μελέτη ερευνητικού ερωτήματος και έπειτα, σειρά έχει η συλλογή δεδομένων που πρόκειται να αναλυθούν. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας σχετικής με το ερευνητικό ερώτημα, γίνεται μέσω αναζήτησης με τη χρήση αυτού σε βάσεις δεδομένων. Οι έρευνες που συγκεντρώνονται θα πρέπει να εξεταστούν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση που θα χρησιμοποιήσουμε. Συγκεκριμένα, κάποιες έρευνες, μπορεί να σχετίζονται με τον σίδηρο αλλά να τον αναφέρουν μέσα στο άρθρο ή να μην τον χρησιμοποιούν σαν ένα χαρακτηριστικό μελέτης της έρευνας, οπότε να μην επιτρέπεται η εισαγωγή των δεδομένων στην ανάλυση λόγω έλλειψης σχετικότητας με το αντικείμενό της. Το μέγεθος επίδρασης είναι σημαντικό μέτρο για τα συνεχή δεδομένα και απαραίτητο για τον υπολογισμό της διαφοράς των μέσων τιμών μεταξύ ομάδας ελέγχου και θεραπείας. Από την άλλη, για τα δυαδικά δεδομένα οι σχετικοί κίνδυνοι και οι πιθανότητες (Odds Ratio), αποτελούν το μέγεθος επίδρασης που αντικατοπτρίζει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός ως προς την πιθανότητα να μην συμβεί. Για να ληφθεί το αποτέλεσμα, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός μεμονωμένων εκτιμήσεων του μεγέθους επίδρασης που επιτυγχάνεται με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων [27] και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων [28, 29]. Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων [30] περιλαμβάνονται δείγματα με πληθυσμό που προέρχεται από μία κατανομή πληθυσμών και το μέγεθος επίδρασης μπορεί να είναι διαφορετικό μεταξύ των μελετών, κάτι που πολλές φορές, δε συμβαίνει στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η μετα-ανάλυση ολοκληρώνεται όταν από τα στατιστικά μέτρα και μοντέλα που χρησιμοποιούνται εξάγονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που δεν έχουν μεροληψία, και είναι είτε στατιστικά σημαντικά είτε όχι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μια ολοκληρωμένη και ορθή μετα-ανάλυση χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη αναζήτηση μελετών στη βιβλιογραφία, δηλαδή να συγκεντρωθούν όλες οι διαθέσιμες έρευνες που είναι σχετικές με το αντικείμενο μελέτης. Μελέτες που δεν θα συμπεριληφθούν μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα προκατάληψη (bias) κάτι που δημιουργεί σφάλμα στη μετα-ανάλυση. Οπότε είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη όλες οι μελέτες από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Για την διεξαγωγή της δικής μας έρευνας, χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που δίνεται από «PRISMA». Από την άλλη, μπορεί να προκύψουν προβλήματα κατά την αναζήτηση, όπως να μην υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες και να υπάρχει ελλιπής πληροφορία, ή τα αποτελέσματα σε κάποια έρευνα να μην είναι τα αναμενόμενα. Ένα από τα ζητήματα που μπορούν να δημιουργήσουν λάθος στη μετα-ανάλυση είναι το φαινόμενο του Πρωτέα και η ετερογένεια μεταξύ των μεμονωμένων αποτελεσμάτων. Σε πολλές μετα-αναλύσεις, συναντάται γκρίζα βιβλιογραφία, η οποία για ακόμα μία φορά αποφεύγεται να χρησιμοποιηθεί, λόγω του ότι θεωρείται αναξιόπιστη ως πηγή. Συγκεκριμένα, με τον όρο «γκρίζα βιβλιογραφία», αναφερόμαστε σε διπλωματικές εργασίες, ομιλίες και γενικότερα σε πηγές πληροφοριών οι οποίες μπορεί να μην διατίθενται στο ευρύ επιστημονικό και μη κοινό, αλλά και πηγές που δεν έχουν υποστεί καμία κριτική – αξιολόγηση του περιεχομένου τους. Τέλος, πολλές φορές, έρευνες παρατίθενται ξενόγλωσσα, κάτι που καθιστά αδύνατη τη μετάφραση και κατά συνέπεια την χρήση της πληροφορίας που περιέχουν.

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ

Η ύπαρξη της ετερογένειας σε μια μετα-ανάλυση αποτελεί βασικό ζήτημα καθώς επηρεάζει το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί. Στα ομοιογενή δεδομένα θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ενώ στα δεδομένα που παρουσιάζουν μεταβλητότητα, θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Αν και στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων η εμφάνιση ετερογένειας είναι συνυφασμένη με την παράμετρο τ^2 , στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων ο βαθμός ετερογένειας στις εκτιμήσεις υπάρχει λόγω σφάλματος δειγματοληψίας εντός των μελετών. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος ένδειξης της ετερογένειας είναι μια στατιστική δοκιμή, η οποία συχνά περιγράφεται ως δοκιμασία χ^2 ή Cochran's Q [31]. Ο τύπος ορίζεται ως

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (E_i - M)^2,$$

όπου W_i είναι το βάρος μελέτης, E_i το μέγεθος επίδρασης και M ο σταθμισμένος μέσος όρος.

Η πιο γνωστή μέθοδος προσδιορισμού της παραμέτρου τ^2 είναι η μέθοδος των ροπών των

DerSimonian και Laird [32], η οποία είναι και η προεπιλεγμένη προσέγγιση σε αρκετές συναρτήσεις λογισμικού. Ο υπολογισμός προκύπτει από τη σχέση

$$T^2 = \frac{Q - df}{F}$$

, όπου $Q = \sum_{i=1}^k (W_{i_{random}} E_i^2) - \frac{(\sum_{i=1}^k W_{i_{random}} E_i)^2}{\sum_{i=1}^k W_{i_{random}}}$, $df = k - 1$ και

$$F = \sum_{i=1}^k W_{i_{random}} - \frac{\sum_{i=1}^k W_{i_{random}}^2}{\sum_{i=1}^k W_{i_{random}}}$$

Ο Higgins και οι συνεργάτες [33] πρότειναν την χρήση του εκτιμητή I^2 , που είναι ο λόγος της πραγματικής ετερογένειας προς τη συνολική διακύμανση μεταξύ των εκτιμήσεων του παρατηρούμενου αποτελέσματος. Ο εκτιμητής I^2 κάνει χρήση του Q του Cochran και παίρνει τιμές από 0 έως 100%. Οι τιμές της τάξης των 25%, 50% και 75% θα μπορούσαν να θεωρηθούν χαμηλές, μέτριες και υψηλές, αντίστοιχα σε επίπεδο έκφρασης ετερογένειας.

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

Hazard Ratio-HR

Ορίζεται ως ο σχετικός κίνδυνος ενός συμβάντος σε μια χρονική στιγμή δηλαδή αποτελεί το στιγμιαίο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου σε μια χρονική περίοδο σε μια ομάδα του πληθυσμού σε σχέση με μια άλλη ομάδα του ίδιου πληθυσμού. Στις έρευνες για τον καρκίνο οι λόγοι κινδύνου χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση επιβίωσης σε μια ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία σε σύγκριση με μια άλλη ομάδα ελέγχου που δεν χορηγήθηκε η θεραπεία. Ένας λόγος κινδύνου ίσος με τη μονάδα, σημαίνει έλλειψη συσχέτισης, ένας λόγος κινδύνου μεγαλύτερος από τη μονάδα, υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο και ένας λόγος κινδύνου κάτω από τη μονάδα, υποδηλώνει μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης ενός συμβάντος [34, 35].

Diagnostic Odds Ratio- DOR

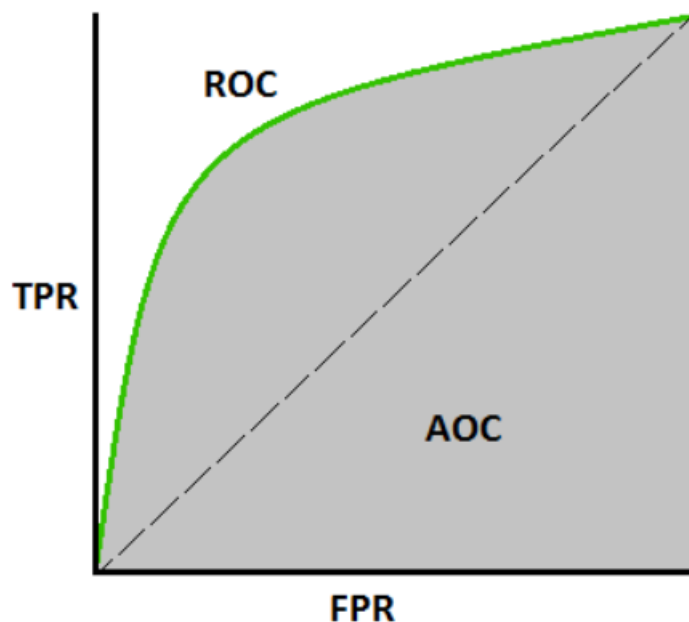
Είναι ένα μέγεθος για τη διαγνωστική ακρίβεια καθορίζοντας το μέτρο της αποτελεσματικότητας. Ορίζεται ως το πηλίκο με αριθμητή τη σχετική πιθανότητα μιας ομάδας του υπό μελέτη πληθυσμού που είναι ασθενείς (cases) προς τη σχετική πιθανότητα μιας άλλης ομάδας του πληθυσμού, των υγιών (controls). Αν το πηλίκο είναι ίσο με τη μονάδα, τότε υπάρχει ίδια πιθανότητα νόσου και σε φαινομενικά υγιείς αλλά και σε ασθενείς [36].

Ευαισθησία και ειδικότητα (sensitivity-specificity)

Οι διαγνωστικοί έλεγχοι έχουν σκοπό το διαχωρισμό των υγιών και των ασθενών σε έναν πληθυσμό. Η διακριτική ικανότητα αναφέρεται στην ακρίβεια με την οποία διακρίνονται οι ασθενείς με την υπό μελέτη νόσο. Η ευαισθησία (sensitivity), εκφράζει το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή των πραγματικά ασθενών σε έναν πληθυσμό (true positive rate). Το μέτρο της ειδικότητας (specificity), αποτελεί μέτρο διαγνωστικής ακρίβειας και λειτουργεί συμπληρωματικά με την ευαισθησία, και καθορίζεται ως το ποσοστό των πραγματικά αρνητικών αποτελεσμάτων σε υγιή άτομα, δηλαδή, εκφράζει την πιθανότητα ενός αρνητικού αποτελέσματος σε άτομο που δεν πάσχει (true negative rate).

The area under curve- AUC

Η καμπύλη ROC εξαρτάται από την ευαισθησία και την ειδικότητα αφού στον άξονα x αποτυπώνεται η σχέση 1-ειδικότητα και στον άξονα y η ευαισθησία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC ονομάζεται AUC και στόχο έχει να εκτιμηθεί η διακριτική ακρίβεια μιας δοκιμής. Όσο μεγαλύτερη η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC τόσο καλύτερη η διάκριση ασθενών και υγιών. Οι τιμές της AUC κυμαίνονται μεταξύ 0 και 1. Όσο πιο κοντά στο 1 τόσο καλύτερη ακρίβεια επιτυγχάνεται [37].



Εικόνα 2: The under curve – AUC, [37]. Όπου,

$TPR \text{ (True Positive Rate) / Recall / Sensitivity} = \text{True Positive} / (\text{True Positive} + \text{False Negative})$

$FPR = 1 - \text{Specificity} = \text{False Positive} / (\text{True Negative} + \text{False Positive})$

2.ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

1. GEO (Gene Expression Omnibus)

Το GEO είναι ένας δημόσιος χώρος αποθήκευσης δεδομένων λειτουργικής γονιδιωματικής που δέχεται υποβολές δεδομένων συμβατών με το MIAME. Τα δεδομένα πίνακα και ακολουθίας γίνονται αποδεκτά. Παρέχονται εργαλεία για να βοηθήσουν τους χρήστες να υποβάλουν ερωτήματα και να κατεβάσουν πειράματα και επιμελημένα προφίλ γονιδιακής έκφρασης [38].

2. PubMed



Το NCBI (National Center for Biotechnology Information) είναι ένας οργανισμός που είναι αρμόδιος για πολλές βάσεις δεδομένων σχετικές με επιστήμες υγείας καθώς και με τη βιοϊατρική και τη βιοτεχνολογία. Το 1997 η PubMed έδωσε δωρεάν πρόσβαση στο κοινό και περιλαμβάνει βιβλιογραφικές αναφορές βιοϊατρικών επιστημών. Η κάθε αναφορά έχει υποχρεωτικά ένα μοναδικό πεδίο το οποίο την χαρακτηρίζει και ορίζεται ως PubMed ID. Ακόμη ένα προαιρετικό πεδίο το οποίο συναντάται συχνά είναι οι περιλήψεις των μελετών οι οποίες είναι διαθέσιμες [39].

3. Excel



Το Microsoft Excel είναι ένα πρόγραμμα λογιστικών φύλλων που υλοποιήθηκε από τη Microsoft και χρησιμοποιείται για τη διαχείριση δεδομένων. Δίνει τη δυνατότητα με τη χρήση εντολών να εκτελεστούν μαθηματικές πράξεις και να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα με τη μορφή γραφημάτων και πινάκων.

4. Heatmapper



Αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο ελεύθερου λογισμικού το οποίο δίνει τη δυνατότητα στους χρήστες να οπτικοποιήσουν διαφορετικούς τύπους δεδομένων. Οι χρήστες μπορούν να οπτικοποιήσουν χάρτες με βάση την έκφραση, χάρτες συσχετίσεων, χάρτες επικάλυψης εικόνας. Στο αποτέλεσμα αποτυπώνονται οι διαβαθμίσεις την έντασης δύο χρωμάτων τα οποία χαρακτηρίζουν το φαινόμενο που μελετάται. Υπάρχει η δυνατότητα να μπορεί να τροποποιηθεί η εικόνα και να προσαρμοστεί χρησιμοποιώντας τις επιλογές και τις παραμέτρους σχεδίασης [40]

5. Cytoscape



Το cytoscape είναι ένα λογισμικό βιοπληροφορικής που κατασκευάστηκε το 2002 με σκοπό την απεικόνιση και την ανάλυση δικτύων με μοριακές αλληλεπιδράσεις βασισμένο σε ένα θεματικό πλαίσιο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με βάσεις δεδομένων για οποιοδήποτε σύστημα μοριακών στοιχείων και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Ακόμη δίνει τη δυνατότητα επεξεργασίας του γράφου κατά την οπτικοποίησή του [41].

6. STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) database



Στη μοριακή βιολογία, η STRING (Εργαλείο αναζήτησης για την ανάκτηση αλληλεπιδρώντων γονιδίων/πρωτεϊνών) είναι μια πρωτογενής βάση δεδομένων και μια χρήσιμη πηγή στο Διαδίκτυο αναγνωρισμένων και αναμενόμενων αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών. Η βάση δεδομένων STRING περιλαμβάνει δεδομένα από διάφορες πηγές, μαζί με πειραματικά δεδομένα, τεχνικές

υπολογιστικής πρόβλεψης και δημόσιες συλλογές περιεχομένου κειμένου. Διατίθεται δωρεάν και ενημερώνεται συχνά. Οι πηγές χρησιμεύουν παράλληλα για την ανάδειξη και τον εμπλουτισμό των πρωτεϊνικών λιστών που παρέχονται από τους χρήστες καθώς και για τη χρήση μιας ποικιλίας δομών ταξινόμησης όπως GO, Pfam και KEGG. Το ολοκαίνουργιο μοντέλο 11b περιλαμβάνει στατιστικά στοιχεία για περίπου 24,5 εκατομμύρια πρωτεΐνες από περισσότερους από 5000 οργανισμούς. Η STRING έχει αναπτυχθεί με τη βοήθεια μιας κοινοπραξίας εκπαιδευτικών ιδρυμάτων που αποτελείται από τα CPR (Novo Nordisk Foundation Center Protein Research), EMBL (European Molecular Biology Laboratory) και SIB (Swiss Institute of Bioinformatics). [42].

7. KEGG



Η KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) είναι μια συλλογή βάσεων δεδομένων η οποία εμπεριέχει πληροφορίες που βοηθούν την κατανόηση λειτουργιών σε μοριακό επίπεδο, πληροφορίες για τα γονιδιώματα, βιολογικά μονοπάτια, ασθένειες, χημικές ουσίες και φάρμακα, αλληλεπιδράσεις μορίων, γονιδίων και πρωτεϊνών. Η KEGG είναι βασικό εργαλείο για την επιστήμη της βιοπληροφορικής, χρησιμεύει στη γονιδιωματική, στην προσομοίωση βιολογικών συστημάτων και στην ανάπτυξη φαρμάκων [43].

2.1 ΒΗΜΑΤΑ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στην παρούσα εργασία προέρχονται από μετα-αναλύσεις που αφορούν τη συσχέτιση της διαφορικής έκφρασης των γονιδίων με ανθρώπινες ασθένειες συσχετισμένες με τον σίδηρο. Αρχικά πραγματοποιήθηκε η διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος το οποίο περιλάμβανε τους όρους (gene OR gene expression) and meta-analysis, με σκοπό να ανακτηθούν από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία στη βάση δεδομένων Pubmed οι δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις που ήταν σχετικές με την έκφραση των γονιδίων. Σύμφωνα με το πρότυπο PRISMA ακολουθήθηκαν τα βήματα ώστε να γίνει η επιλογή των μελετών που ήταν σχετικές, αφού προέκυψαν έρευνες που δεν ήταν σχετικές. Τα κριτήρια επιλογής των ερευνών, αφορούσαν τον αριθμό των μελετών που συμμετείχαν στην εκάστοτε μετα-ανάλυση, τα αριθμητικά δεδομένα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Σε κάθε μετα-ανάλυση ήταν αποδεκτή η καταγραφή ενός γονιδίου το οποίο σχετιζόταν με μια ασθένεια σ. Ακόμη για κάθε νέα μετα-ανάλυση υπήρχε σύγκριση με αυτές που είχαν ήδη καταγραφεί στο υπολογιστικό φύλλο ώστε να μην υπάρχει επικάλυψη που αφορούσε την έκφραση ενός γονιδίου σχετιζόμενο με ασθένεια που είχε αναφερθεί παλιότερα και είχε στηριχτεί στα ίδια δεδομένα.

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Επόμενο βήμα μετά την ολοκλήρωση της επιλογής των άρθρων τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια, ήταν η καταγραφή των δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα για κάθε ένα από τα 24 άρθρα υπήρξαν καταγραφές για τα εξής πεδία:

Για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δεδομένων:

- Το PubMed ID, δηλαδή ο μοναδικός αριθμός τον οποίο λαμβάνει η κάθε δημοσιευμένη μελέτη στη βάση δεδομένων και αποτελεί χαρακτηριστικού του κάθε άρθρου.
- Το όνομα το συγγραφέα.
- Το έτος δημοσίευσης.
- Τη φυλή των συμμετεχόντων στις έρευνες. Οι πληθυσμοί κατηγοριοποιήθηκαν στις εξής ομάδες πληθυσμών, Ασιάτες (Asians), Ευρωπαίοι (Europeans), Αμερικανοί (Americans), μεικτή (all) που συμπεριλαμβάνονταν και αφρικανικής καταγωγής άνθρωποι, και το γενικό πεδίο (overall) που περιλάμβανε το συνολικό πληθυσμό.
- Η ονοματολογία του γονιδίου που μελετάται στην κάθε μετα-ανάλυση.
- Το επίπεδο έκφρασης του κάθε γονιδίου για τη συγκεκριμένη ασθένεια. Δηλαδή καταγράφονταν αν το εκάστοτε γονίδιο υπερεκφράζονταν ή υποεκφράζονταν σε μια

συγκεκριμένη ασθένεια που σχετίζονταν με τον σίδηρο . Υπήρξαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκε υπερέκφραση και υποέκφραση του γονιδίου ταυτόχρονα.

- Την ασθένεια που συσχετίζεται η έκφραση του γονιδίου που μελετάται . Οι καταγραφές των ασθενειών ήταν όλοι οι καρκίνοι, συγκεκριμένοι τύποι καρκίνων, άλλες ασθένειες που δεν ήταν καρκίνοι.
- Το είδος της ασθένειας π.χ. αν προέρχεται από καρκίνο(tumor),ανακοπή καρδιάς (heart) και σχιζοφρένεια ή αυτισμός (brain).
- Τον αριθμό των πειραματικών μελετών που συμμετείχαν στη διεξαγωγή της κάθε μετα-ανάλυσης.

Για τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των δεδομένων

- Το hazard ratio (HR) της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Το diagnostic odds ratio (DOR) της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Το Risk Ratio (RR) της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Το μέτρο της ευαισθησίας της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Το μέτρο της ειδικότητας της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Την περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (AUC- area under curve) της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.

Υπήρξαν μετα-αναλύσεις που τα στατιστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαφορετικά από τα παραπάνω.

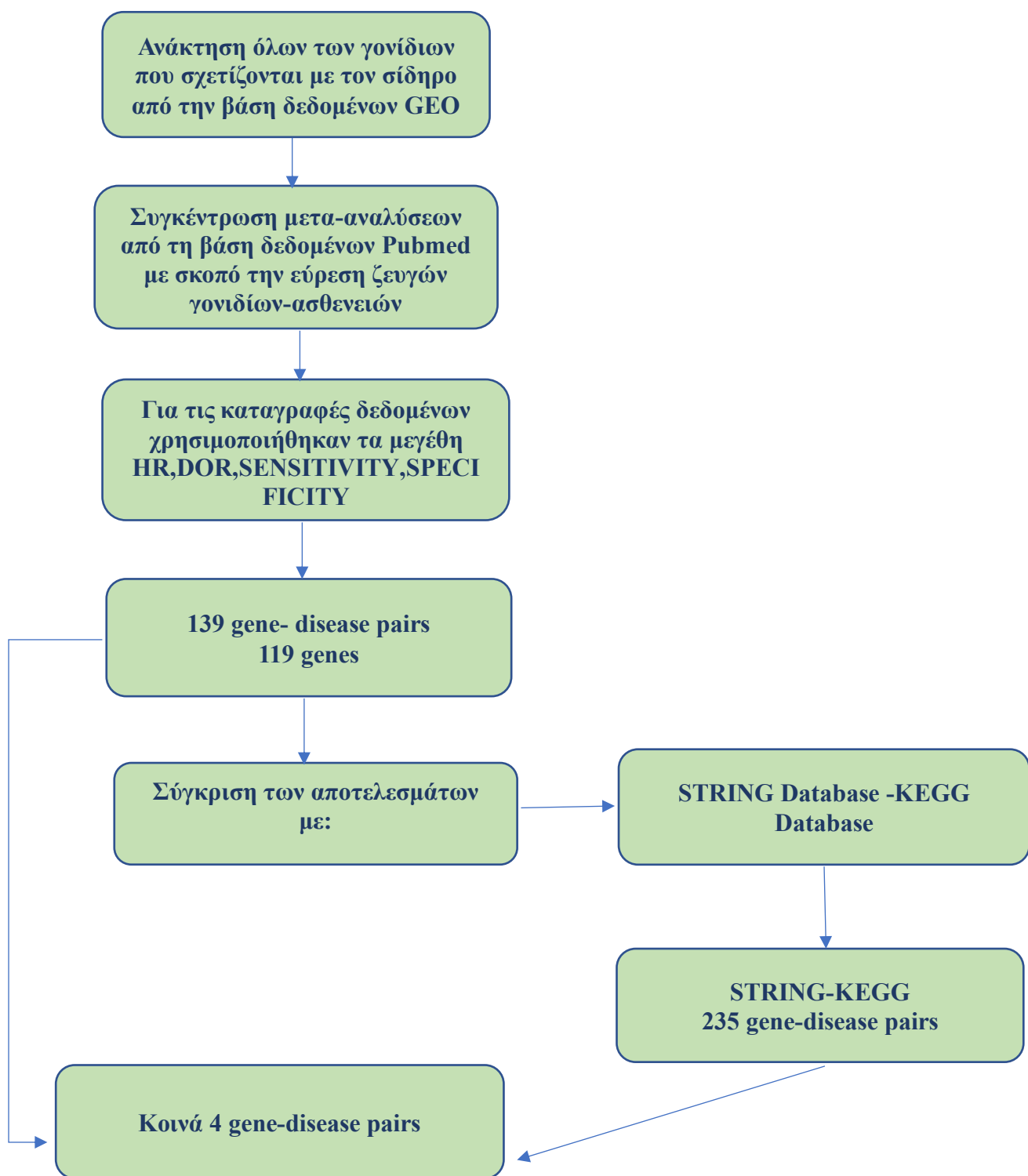
- Τέτοιες ήταν Standard Mean Difference (SMD), Mean Fold Change και όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Τον αριθμό z-score της μετα-ανάλυσης καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης με επίπεδο σημαντικότητας (confidence interval) 95%.
- Την τιμή της ετερογένειας I^2 όπου είχε εξαχθεί.
- Το μοντέλο επίδρασης το οποίο ακολουθήθηκε στη διεξαγωγή των ερευνών, δηλαδή καταγράφονταν το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model) και το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model).

Για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων συμπεριελήφθησαν έρευνες με στατιστικώς σημαντικά δεδομένα σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% και $p\text{-value} < 0.005$. Ακόμη, οι περισσότερες μετα-αναλύσεις που συμμετείχαν στην έρευνα περιείχαν τρεις τουλάχιστον μελέτες, ωστόσο υπήρξαν μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν με δύο μελέτες αλλά κρίθηκαν σημαντικές και μοναδικές ως προς το περιεχόμενό τους και ως προς το επίπεδο σημαντικότητας. Όλες οι ασθένειες κατηγοριοποιήθηκαν και ταξινομήθηκαν, προκειμένου να είναι συγκρίσιμα τα δεδομένα και ανεξάρτητα από τη λεκτική ονομασία και την εθνικότητα. Τέλος, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αφορούσαν το σύνολο του πληθυσμού (Overall) και τα ποσοτικά δεδομένα που επεξεργάστηκαν και συνέβαλαν στην εξαγωγή των συμπερασμάτων προήλθαν από τη χρήση των μεγεθών hazard ratio (HR), Risk Ratio, (RR), diagnostic odds ratio (DOR), sensitivity και specificity.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανακτήσαμε όλα τα γονίδια που σχετίζονται με τον σίδηρο από το GEO [38] και στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε μια βιβλιογραφική αναζήτηση στο Pubmed χρησιμοποιώντας τα ως λέξεις-κλειδιά, μαζί με τα κλειδιά «genes», «gene-expression» και «meta-analysis». Το query αναζήτησης που χρησιμοποιήσαμε ήταν το ακόλουθο: (HMOX2 OR TTYH1 OR CYP11B1 OR MIOX OR NDUFS2 OR CYP46A1 OR UQCRRS1 OR CYP2A7 OR CYP3A5 OR ATP6V0E2 OR CYP2R1 OR NDUFS6 OR UATP6V1D OR CYP7B1 OR DOHH OR ATP7A OR ATP6V1G2 OR PHF2 OR SRI OR FDXR OR GDF2 OR ISCU OR ALKBH2 OR BECN1 OR FDX2 OR ABCB6 OR SLC40A1 OR DNAJC24 OR CDO1 OR URS000055128B_9606 OR URS000055128B_9606 OR KDM3A OR POLD1 OR NDUFS1 OR MYC OR ATP6V1C2 OR ERCC2 OR ALOX12 OR NEDD8 OR FA2H OR MSMO1 OR NFS1 OR FLVCR1 OR EPAS1 OR ATP6V1B2 OR CIAPIN1 OR ACO2 OR ABAT OR RPS3 OR CLTC OR CYP4Z1 OR SDHB OR CYP2C19 OR CYP2C18 OR CYP4A22 OR CIAO1 OR RSAD2 OR NUBP1 OR GLRX3 OR CCNB1 OR SLC39A11 OR CYP4Z2P OR POR OR EPB42 OR CYP19A1 OR CYP2A6 OR CYP4X1 OR MMGT1 OR OGFOD1 OR OGFOD2 OR TMEM199 OR TET2 OR P4HA3 OR FTMT OR ATP6V1C1 OR SLC25A28 OR IFNG OR RHAG OR CYP21A2 OR CYP3A4 OR CYP27C1 OR ERFE OR NFYA OR RTEL1 OR CYP2D7 OR TCIRG1 OR MOCS1 OR MELTF OR BRIP1 OR STEAP2 OR CYGB OR ACO1 OR SCD OR K7EQS6 OR HYAL2 OR DPYD OR EIF2AK1 OR TF OR LTF OR PPEF1 OR CYP2E1 OR CYP1A2 OR REV3L OR CYP11A1 OR CYP4A11 OR HEPHL1 OR ATP6V1B1 OR MCOLN1 OR ISCA1 OR ATP6V0D2 OR HAAO OR ADI1 OR MDM2 OR A0A2R9YJI8 OR A0A2R9YJI8 OR PLOD1 OR SLC48A1 OR GLRX5 OR CIAO3 OR SFXN1 OR RSAD1 OR CYP27B1 OR SLC39A3 OR TYW1 OR BTBD9 OR JMJD4 OR CYP24A1 OR ARHGAP1 OR ACP5 OR P4HA1 OR NDFIP1 OR CYP27A1 OR CYP1A1 OR CYP4F3 OR POLE OR CYP4B1 OR DRD2 OR CYBRD1 OR DNMT2 OR FLVCR2 OR ATP6V0E1 OR OGFOD3 OR ABCE1 OR PHYH OR SLC25A37 OR P4HA2 OR HRG OR CISD1 OR CYP26C1 OR TFF1 OR SLC6A3 OR GSTP1 OR CYP4F8 OR NDUFV2 OR HEPH OR HAMP OR PLOD3 OR CYP17A1 OR ALOX15B OR EGLN1 OR CYP3A7 OR RXRA OR HIF1AN OR FTH1 OR FTL OR HPX OR TFRC OR C1QA OR CCND1 OR IBA57 OR TMLHE OR SLC46A1 OR CCDC115 OR HBQ1 OR AIFM3 OR PHF8 OR YAE1 OR FECH OR CYP4V2 OR ALOXE3 OR ATP6V0D1 OR ALOX5 OR STEAP3 OR CISD2 OR CYP4F2 OR FTHL17 OR SCD5 OR POLA1 OR HJV OR CYP39A1 OR CDK5RAP1 OR MMS19 OR CYP2S1 OR HMOX1 OR TBXAS1 OR ALKBH3 OR ELP3 OR CYP4F22 OR PICALM OR SMAD4 OR CYP2G1P OR BDH2 OR ALAD OR P4HTM OR PLOD2 OR IREB2 OR NEO1 OR HFE OR A0A0G2JQZ4 OR CYP2J2 OR HSCB OR DNA2

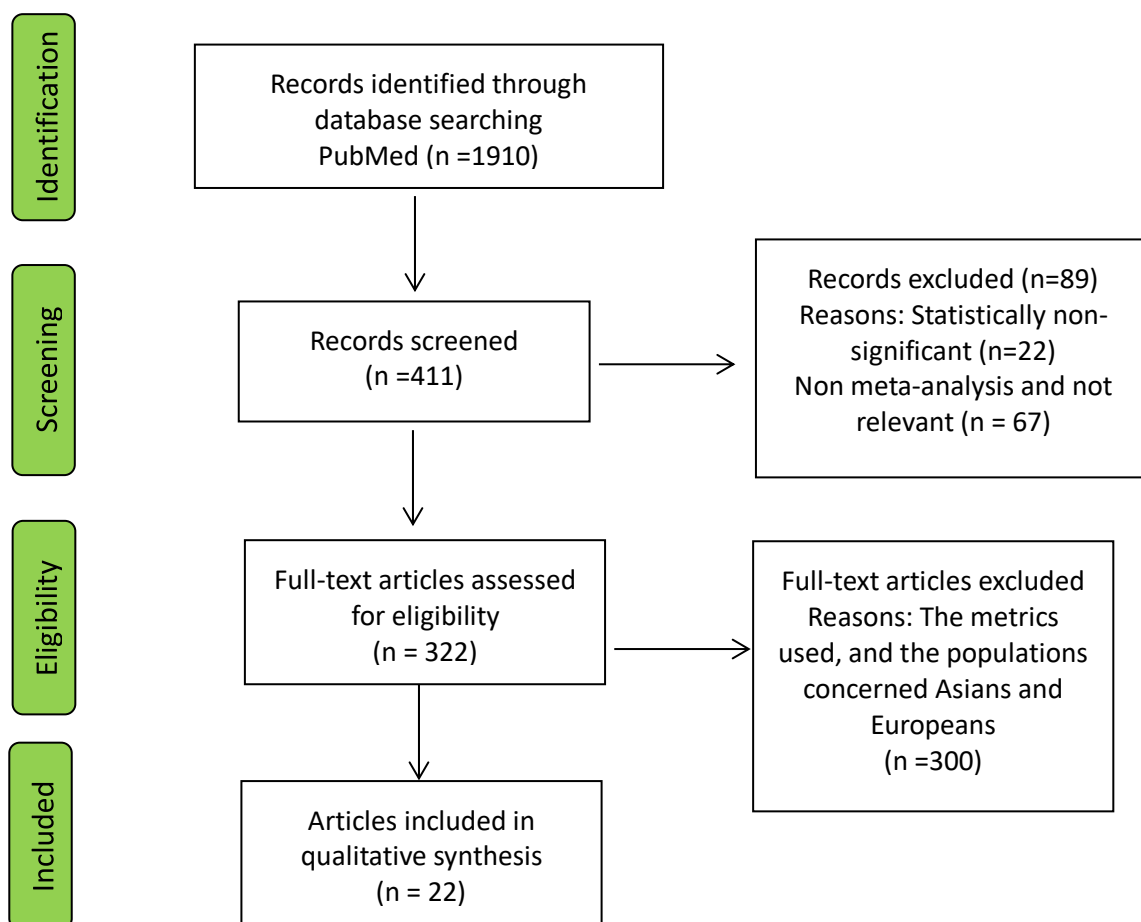
OR B2M OR SLC39A14 OR RFESD OR TMPRSS6 OR TYW1B OR ALKBH1 OR CYP2F1 OR CUL1 OR ISCA2 OR LTO1 OR SLC22A17 OR TYW5 OR CPOX OR ATP6V1E1 OR ALOX15 OR P3H3 OR P3H2 OR CYP4F11 OR ATP6V0A4 OR CAND1 OR MT-RNR2 OR MAGEF1 OR CYP3A43 OR NECTIN1 OR CYP20A1 OR LCN2 OR JMJD6 OR ATP6V0B OR CYP4F12 OR TPH2 OR LMTK2 OR NDUFS8 OR APBB1 OR SKP1 OR RRM2 OR H0YGN5 OR TNF OR HSPA9 OR G6PD OR ATP6V1A OR RAB11B OR ATP6AP1 OR P3H1 OR TFR2 OR GLRX2 OR KDM7A OR RIOX1 OR SCARA5 OR CIAO2A OR FTO OR CYP26B1 OR CYP8B1 OR ABCG2 OR ATP6V1G3 OR CYP7A1 OR NDUFS4 OR FBXL5 OR FXN OR ATP6V1E2 OR HBA1 OR BBOX1 OR FTH1P19 OR HBZ OR MAP1LC3A OR SLC39A2 OR UQCRFS1P1 OR TTC7A OR BOLA2 OR PRIM2 OR TPH1 OR SC5D OR A0A1B0GTQ1 OR A0A1B0GTQ1 OR FAXDC2 OR NDUFS7 OR NDUFS5 OR CYP2A13 OR CYP1B1 OR HIF1A OR PTGIS OR REP15 OR AOX1 OR LIAS OR STEAP4 OR CALR OR PPAT OR PPEF2 OR ATP6V0C OR NDUFV1 OR EGLN2 OR CYP11B2 OR ATP6V1F OR ATP13A2 OR NFU1 OR CYP51A1 OR CYP2C9 OR NCOA4 OR CYP2U1 OR CYP2W1 OR NUBPL OR NTHL1 OR ALOX12B OR ATP6V1G1 OR ATP6V0A1 OR ALAS2 OR FDX1 OR NUBP2 OR ETFDH OR TET1 OR PDX1 OR BCL2 OR CP OR SOD1 OR PAH OR CYP2B6 OR NARF OR DDX11 OR ATP6V1H OR TH OR CH25H OR SLC11A2 OR ALKBH8 OR SLC11A1 OR NDUFS3 OR SNCA OR CYP2D6 OR CYP2C8 OR BMP6 OR STEAP1 OR ASIC3 OR NDOR1 OR ATP6V0A2 OR ETHE1 OR TFAP2A OR CYP26A1 OR ABCB7 OR CIAO2B OR TET3 OR SLC39A1 OR CISD3 OR XDH OR MUTYH OR CDKAL1 OR EGLN3 OR EXO5 OR AGMO) AND (EXPRESSION OR "gene expression" OR microarray OR "micro-array" OR RNASeq OR "RNA seq" OR "RNA Sequencing" OR EXPRESSION OR NGS OR RNA-seq) AND META-ANALYSIS. Ο συνολικός αριθμός των άρθρων που ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων PubMed ήταν 1132, ενώ στη συνέχεια επιλέχθηκαν μόνο εκείνα που σχετίζονταν με την έκφραση των γονιδίων και συνδέονται με ανθρώπινες ασθένειες, σχετιζόμενες με τον σίδηρο. Από τα 1132 άρθρα τα 411 αφορούσαν την έκφραση και έπειτα από αξιολόγηση, τα 322 ήταν αυτά τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια και ήταν συναφές το περιεχόμενό τους για τη εκτέλεση της έρευνας. Από τις 322 μελέτες που ήταν στατιστικώς σημαντικές, οι 22 σε ποσοστό 8% αποτέλεσαν πηγή δεδομένων για τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων, τα οποία αφορούσαν το σύνολο του πληθυσμού (overall) και οι καταχωρήσεις τους αφορούσαν τα μεγέθη Diagnostic Odds Ratio (DOR), Hazard Ratio (HR), sensitivity, specificity.



Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής της παρούσας εργασίας



PRISMA 2009 Flow Diagram



Εικόνα 4: Διαγραμμα ροής της παρούσας εργασίας

Ο πληθυσμός της έρευνάς μας απαρτίζεται από διάφορες φυλές και χρησιμοποιήσαμε τα μέτρα HR-Hazard ratio, DOR-Diagnostic Odd's Ratio, Sensitivity και Specificity, που αντικατοπτρίζουν συγκεντρωτικά τους ξεχωριστούς πληθυσμούς **σαν έναν ενιαίο** και όχι έναν προς έναν πληθυσμό με ξεχωριστά μέτρα.



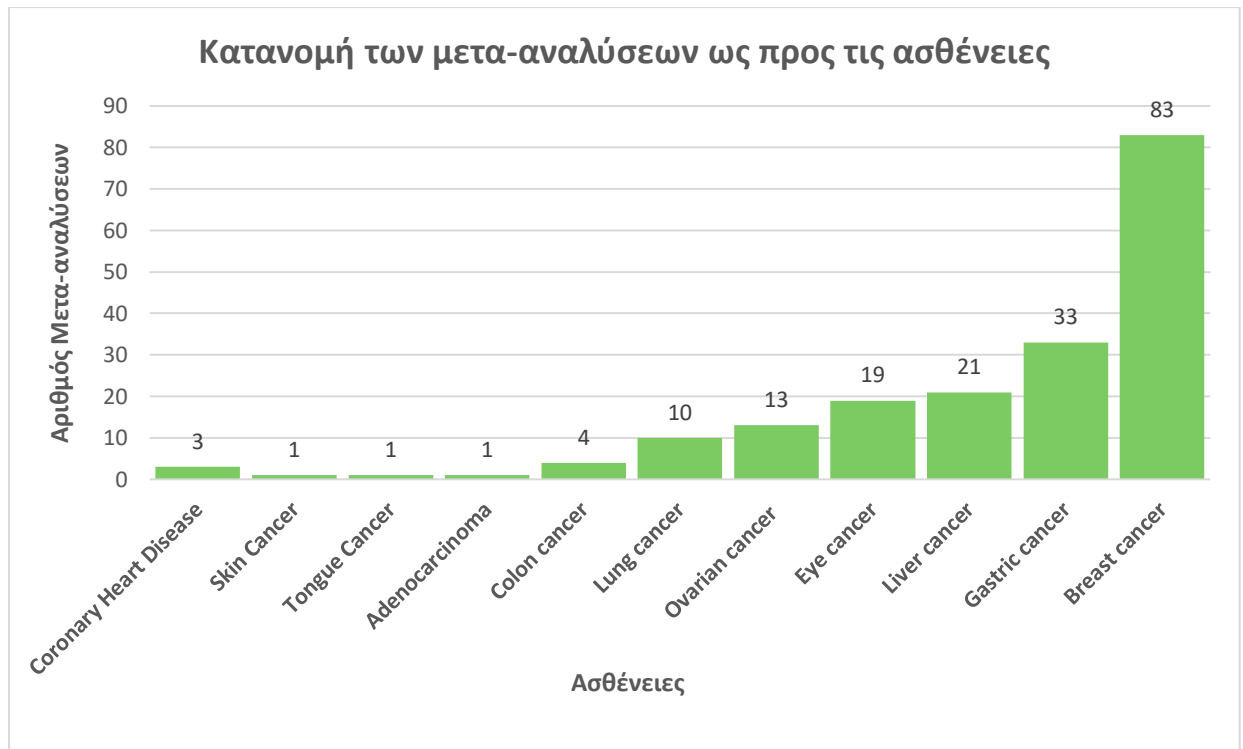
Εικόνα 5: Ποσοστά άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν σε σχέση με αυτά που ανακτήθηκαν. Τα άρθρα που δεν είχαν στοιχεία που αφορούσαν την έρευνα αφαιρέθηκαν (89 άρθρα). Τα άρθρα που δεν αξιοποιήθηκαν γιατί δεν διέθεταν πληθυσμούς και άλλα στοιχεία που χρειάζονται για την έρευνα αφαιρέθηκαν (300 άρθρα). Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν 22.

Οι μετα-αναλύσεις που συμπεριελήφθησαν, ώστε να προκύψουν τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, κάλυπταν χρονολογικά από το 2010 ως το 2020. Τέλος ο αριθμός των μετα-αναλύσεων ανά έτος αφορούσε δημοσιευμένες μελέτες που περιείχαν δεδομένα για το σύνολο του πληθυσμού και οι μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν DOR, HR, SENSITIVITY, SPECIFICITY. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες εγγραφές ή οι μελέτες που είχαν συμπεριληφθεί σε μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις. Με άλλα λόγια, οποιουδήποτε είδους δίπλο-εγγραφή που μπορεί να οδηγούσε σε bias των αποτελεσμάτων της ερευνάς μας, αφαιρέθηκε από την ανάλυση [Εικόνα 4].



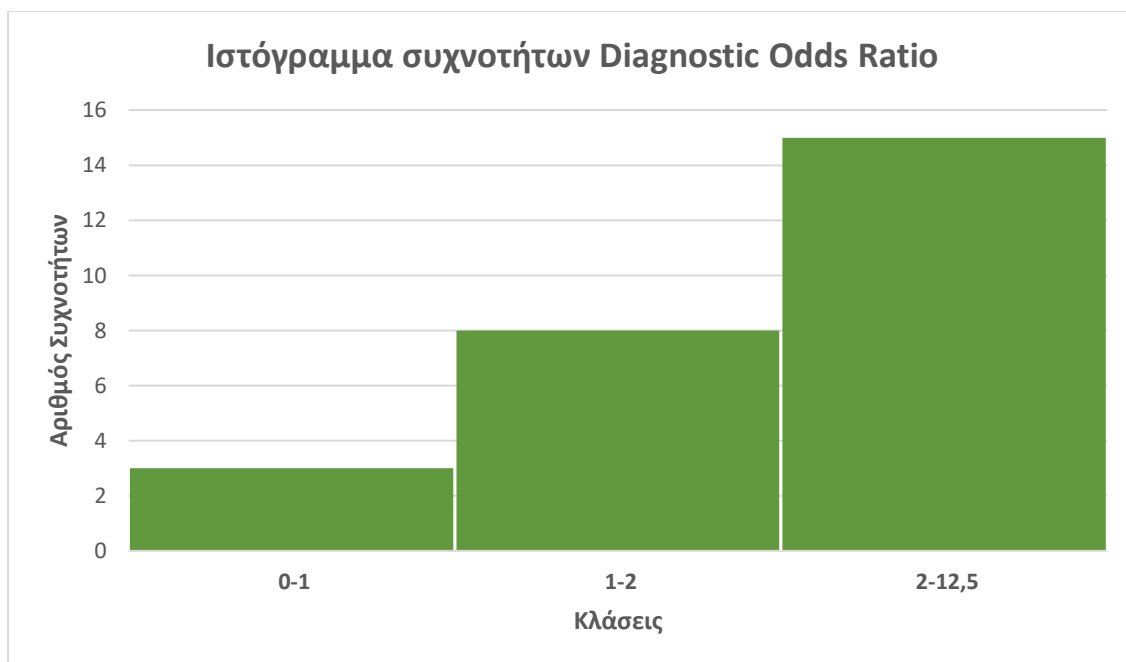
Εικόνα 6: Χρονική κατανομή των μετα-αναλύσεων της παρούσας εργασίας

Συνολικά έγιναν 411 καταγραφές από τα 1132 άρθρα που μας επέστρεψε το query αναζήτησης στην PubMed. Σχετικά με τις επιμέρους ασθένειες που υπήρχαν στις συμπεριλαμβανομένες μετα-αναλύσεις και αφού πραγματοποιήθηκε η κατηγοριοποίησή τους, καταγράφηκαν 11 ασθένειες εκ των οποίων 10 ήταν καρκίνοι και 1 άλλη ασθένεια που δεν ήταν καρκίνος οι οποίες προέκυψαν από 411 καταγραφές. Από τις τελικές 189 μετα-αναλύσεις στις οποίες καταλήξαμε, οι 186 αποτελούσαν ασθένειες που σχετίζονται με καρκίνο σε ποσοστό 97% (σε ποσοστό 19%, αφορούσε καρκίνο του πεπτικού συστήματος, 30% καρκίνο του μαστού 7% καρκίνο του πνεύμονα, 15% καρκίνο του ήπατος, 1%, καρκίνο του παχέος εντέρου 2% για την καρδιαγγειακή νόσο, 14% καρκίνος του οφθαλμού, 9% ο καρκίνος των ωοθηκών, 1% ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας και το αδеноκαρκίωμα και ποσοστό 1% ο καρκίνος του δέρματος) και 3 μετα-αναλύσεις, αφορούσαν ασθένειες που χωρίς καρκίνο σε ποσοστό 3% [Εικόνα 5].

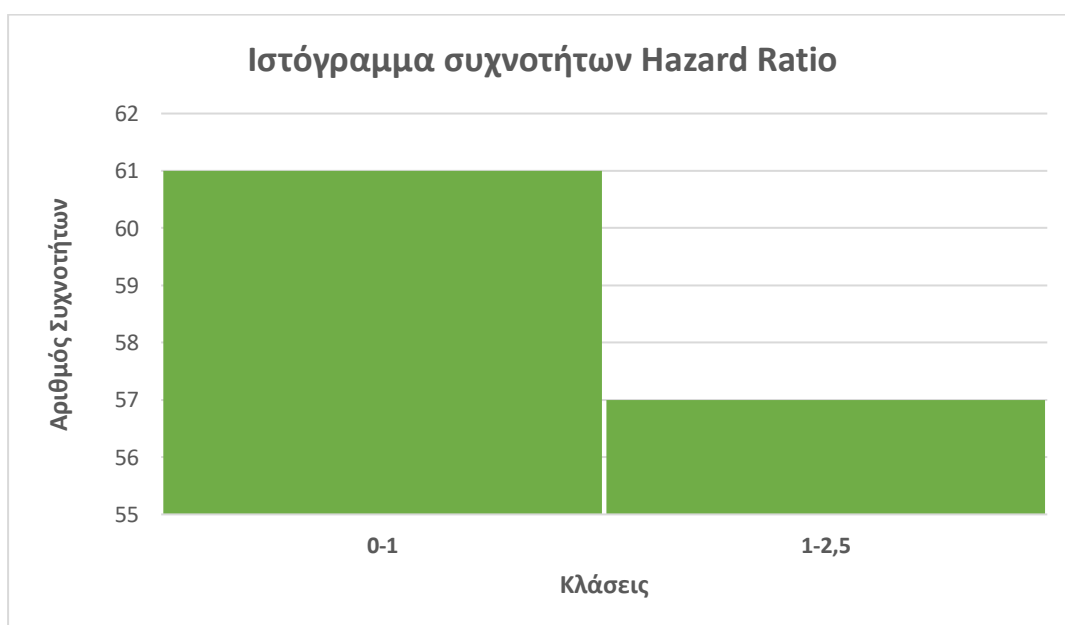


Εικόνα 7: Κατανομή των μετα-αναλύσεων ως προς τις ασθένειες

Οι τιμές των DOR (diagnostic odds ratio) και HR (hazard ratio) για τις συσχετίσεις των 139 γονιδίων με ανθρώπινες ασθένειες που προκύπτουν από τις μοναδικές εγγραφές που επιλέχθηκαν για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας και παρουσιάζονται στα ιστογράμματα συχνοτήτων. Με αυτό τον τρόπο διατυπώνεται αν ο παράγοντας έχει επιβραδυντική ή προστατευτική δράση δηλαδή αν η υπερέκφραση ή η υποέκφραση του γονιδίου αποτελεί κίνδυνο και κακή πρόγνωση για την επιβίωση ασθενών [Εικόνα 6][Εικόνα 7].



Εικόνα 8: Ιστόγραμμα συχνοτήτων *diagnostic odds ratio* όλων των καταγραφών. (Αν το πηλίκο είναι ίσο ή μεγαλύτερο από τη μονάδα, τότε υπάρχει ίδια πιθανότητα νόσου και σε φαινομενικά υγιείς αλλά και σε ασθενείς.)



Εικόνα 9: Ιστόγραμμα συχνοτήτων *hazard ratio* όλων των καταγραφών. (Ένας λόγος κινδύνου ίσος με τη μονάδα, σημαίνει έλλειψη συσχέτισης, ένας λόγος κινδύνου μεγαλύτερος από τη μονάδα, υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο και ένας λόγος κινδύνου κάτω από τη μονάδα, υποδηλώνει μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης μιας νόσου.)

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

ΣΙΔΗΡΟΥ

Αφού ολοκληρώθηκε η διαδικασία της επιλογής των μελετών με βάσει τα κριτήρια που είχαν τεθεί, καταλήξαμε στην ύπαρξη 139 συσχετίσεων γονιδίων με ανθρώπινες ασθένειες. Πιο συγκεκριμένα όπως αποτυπώνεται στον επόμενο πίνακα [Πίνακας 1] για 119 γονίδια η έκφρασή τους σχετίζεται με 11 ασθένειες εκ των οποίων οι 10 είναι καρκίνοι. Αρκετά γονίδια σχετίζονται με περισσότερες από μια ασθένειες.

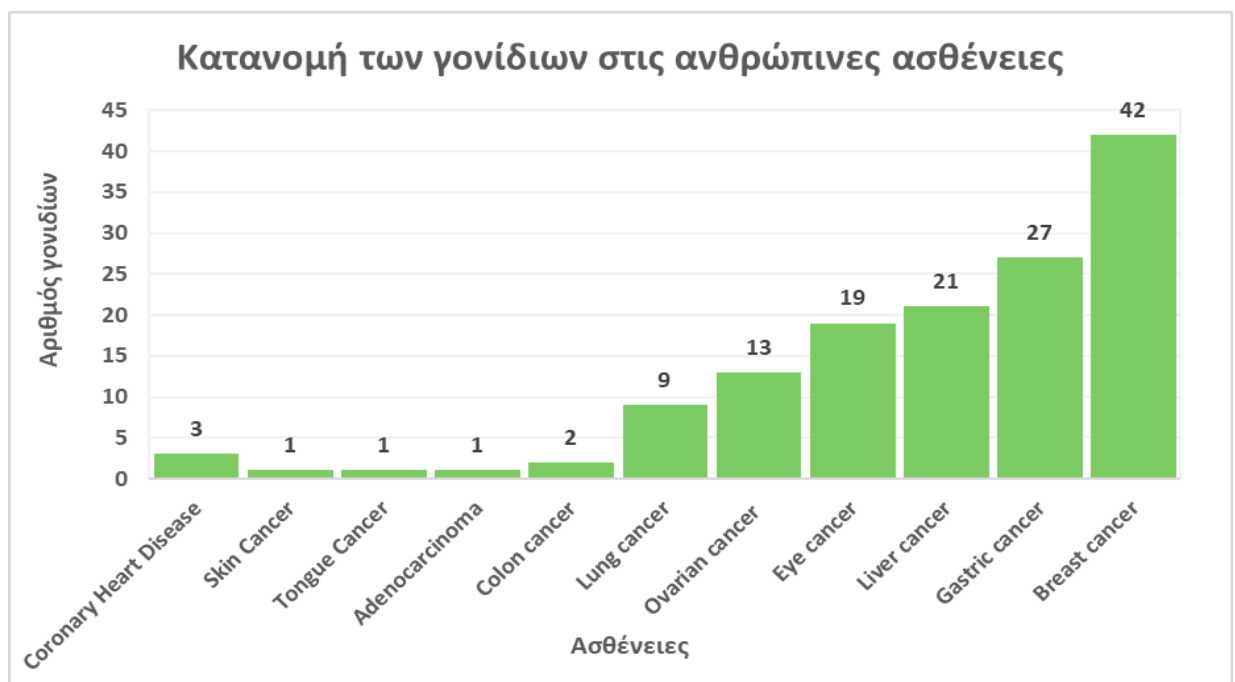
Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων γονιδίων με ασθένειες καταγράφοντας των αριθμό των μετα-αναλύσεων και τις μελέτες.

Genes	Diseases	Number of meta-analyses included in this study	Number of Studies
ABCB1	Breast cancer	1	17
ACSL1	Colon cancer	2	6,6
ACTG1	Lung cancer	1	4
AKT	Gastric cancer	1	2
ANG	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
ASAP1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
BAP1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
BRCA1	Gastric cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	6
C5AR1	Breast cancer	3	10,11,3
CADM1	Adenocarcinoma	1	6
	Lung cancer	1	5
	Skin Cancer	1	5
CBS	Liver cancer	1	38
CD14	Breast cancer	3	10,11,3
CD3	Gastric cancer	2	4,5
CD31	Gastric cancer	1	2
CD3D	Breast cancer	1	17
CD3G	Breast cancer	1	17
CD6	Breast cancer	1	17
CD66b	Gastric cancer	2	4,5
CD68	Gastric cancer	2	4,5
CD79B	Breast cancer	1	17
CD8	Gastric cancer	2	4,5
CDC25B	Eye cancer	1	76
CDH1	Tongue Cancer	1	5
CEBP	Gastric cancer	1	2
CHAC1	Eye cancer	1	76
CHD7	Eye cancer	1	76
CLEC4A	Breast cancer	3	10,11,3
COL9A3	Eye cancer	1	76

CTNNB1	Ovarian cancer	1	6
CTR1	Lung cancer	1	20
	Ovarian cancer	1	20
CTSS	Breast cancer	3	10,11,3
CXCL12	Ovarian cancer	1	23
CXCR4	Ovarian cancer	1	23
CYP4X1	Liver cancer	1	38
DNAAF3	Liver cancer	1	38
DTX3L	Coronary Heart Disease	1	8
E2F	Gastric cancer	1	2
E2F1	Ovarian cancer	1	6
EGFR	Gastric cancer	1	2
EI24	Lung cancer	2	12,12
ERCC1	Gastric cancer	1	2
ETNPPL	Liver cancer	1	38
FCN1	Breast cancer	3	10,11,3
FGR	Breast cancer	3	10,11,3
FLRT2	Breast cancer	1	17
FOXP3	Gastric cancer	2	4,5
FPR1	Breast cancer	3	10,11,3
FYN	Liver cancer	1	38
G0S2	Breast cancer	3	10,11,3
G3BP1	Breast cancer	2	3,3
GALM	Liver cancer	1	38
HCLS1	Breast cancer	1	17
HER2	Liver cancer	1	38
	Gastric cancer	1	2
HK3	Breast cancer	3	10,11,3
HLA-A	Breast cancer	1	17
HOXA	Liver cancer	1	2
HPN	Liver cancer	1	38
HSP90	Gastric cancer	1	2
HSP90AA1	Breast cancer	1	17
ICOS	Breast cancer	1	17
ID2	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
IER3	Breast cancer	3	10,11,3
IRF1	Gastric cancer	1	2
IRF4	Breast cancer	1	2
IRS1	Lung cancer	1	4
KCNMA1	Ovarian cancer	1	5
KCTD12	Breast cancer	3	10,11,3
LAX1	Breast cancer	1	17
LCK	Breast cancer	1	17
LILRB2	Breast cancer	3	10,11,3
LPIN1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
MARC2	Liver cancer	1	38
MARCKS	Breast cancer	3	10,11,3
MCM4	Eye cancer	1	76
MTFR1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
MYC	Gastric cancer	1	2
NCF1	Breast cancer	3	10,11,3

NFKB1	Gastric cancer	1	2
NLRC5	Coronary Heart Disease	1	8
NRAS	Lung cancer	1	4
p53	Gastric cancer	1	2
p63	Gastric cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	6
PARP1	Breast cancer	1	2
PARP9	Coronary Heart Disease	1	8
PI3K	Gastric cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	6
PLBD1	Breast cancer	3	10,11,3
POP1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
PPARG	Gastric cancer	1	2
PR	Ovarian cancer	1	6
PRKDC	Eye cancer	1	76
PTPRC	Gastric cancer	2	4,5
QPCT	Breast cancer	3	10,11,3
RAB11FIP1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
RAB2A	Eye cancer	1	76
RAB31	Breast cancer	3	10,11,3
RAS	Gastric cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	6
REM1	Breast cancer	1	17
ROPN1B	Eye cancer	1	76
S100A12	Breast cancer	3	10,11,3
S100A8	Breast cancer	3	10,11,3
S100A9	Breast cancer	3	10,11,3
SCD	Colon cancer	2	6,6
SFRP1	Breast cancer	1	17
SIT1	Breast cancer	1	17
SPIRE1	Eye cancer	1	76
SRC	Gastric cancer	1	2
STAT3	Gastric cancer	1	2
TGFB1	Gastric cancer	1	2
TLCD1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
TNF	Gastric cancer	1	2
TOPBP1	Breast cancer	1	17
TSC22D1	Liver cancer	1	38
TUBA4B	Lung cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	2
TUBB3	Lung cancer	1	10
UBE2C	Breast cancer	1	17
VCIPI1	Eye cancer	1	76
	Liver cancer	1	38
VDAC1	Lung cancer	1	2
VEGF	Gastric cancer	1	2
	Ovarian cancer	1	6
WNT	Gastric cancer	1	2

Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα [Εικόνα 8], τα 119 γονίδια συσχετίζονται με τις 11 ανθρώπινες ασθένειες. Παρατηρήθηκε αρκετά μεγάλος αριθμός γονιδίων που συσχετίζονται με τον καρκίνο ως γενική κατηγορία με τον οποίο σχετίζονται 116 γονίδια και αντιστοιχεί σε ποσοστό 97% του συνολικού αριθμού των γονιδίων. Τα πιο πολλά γονίδια σχετίζονται με καρκίνο του μαστού (42 γονίδια), ακολουθούμενα από τον καρκίνο του στομάχου (27 γονίδια), τον καρκίνο του ήπατος (21 γονίδια), τον καρκίνο του ματιού (19 γονίδια), τον καρκίνο των ωοθηκών (13 γονίδια), τον καρκίνο των πνευμόνων (9 γονίδια), τον καρκίνο του παχέος εντέρου (2 γονίδια), την καρδιαγγειακή νόσο (3 γονίδια), και από ένα γονίδιο στις κατηγορίες καρκίνων: του δέρματος, της στοματικής κοιλότητας και αδενοκαρκινώματος.



Εικόνα 10: Κατανομή των γονιδίων στις ανθρώπινες ασθένειες

Η διαφορική έκφραση των γονιδίων, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ασθενειών στους ανθρώπους. Σε κάποιες ασθένειες η υπερέκφραση των γονιδίων αποτελεί κακό δείκτη επιβίωσης, ενώ σε κάποιες άλλες η υποέκφραση υποδηλώνει τη μειωμένη πιθανότητα επιβίωσης. Σε κάποιες ασθένειες, όπως στη γενική κατηγορία καρκίνων, στον καρκίνο του πεπτικού συστήματος, τον καρκίνο του ήπατος, στις ασθένειες του ήπατος, στον καρκίνο του μαστού, την καρδιοπάθεια, η αλλαγή του επιπέδου έκφρασης, οδηγεί στην εμφάνιση των ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα, κάποιες μελέτες παρουσιάζουν την αυξημένη έκφραση κάποιου γονιδίου να προκαλεί την ασθένεια ενώ κάποιες άλλες τη μειωμένη έκφραση να αποτελεί κακό δείκτη. Αυτές οι μελέτες μπορεί να βρίσκονται στη ίδια μετα-ανάλυση ή σε διαφορετικές. [Εικόνα 9]. Ωστόσο, έχουν

καταγραφεί 68 γονίδια που η αυξημένη τους έκφραση σχετίζεται με την εκδήλωση της ασθένειας, κάτι που αντιπροσωπεύει και το 57% του συνολικού αριθμού των γονιδίων που καταγράφηκαν στην παρούσα εργασία,. Καταγραφήκαν παράλληλα άλλα 50 γονίδια (42% του συνόλου), στα οποία η μείωση στην ποσότητα έκφρασής τους, σχετίζεται με την εκδήλωση καρκίνου ή κάποιας άλλης ασθένειας που δεν είναι καρκίνος. Σε ποσοστό 1%, το γονίδιο HER2 παρουσιάζει παράλληλα αυξημένη έκφραση στην μια εκ των 2 ασθενειών που βρίσκεται (Liver cancer) και μειωμένη έκφραση στην δεύτερη ασθένεια (Gastric cancer) [Πίνακας 2].

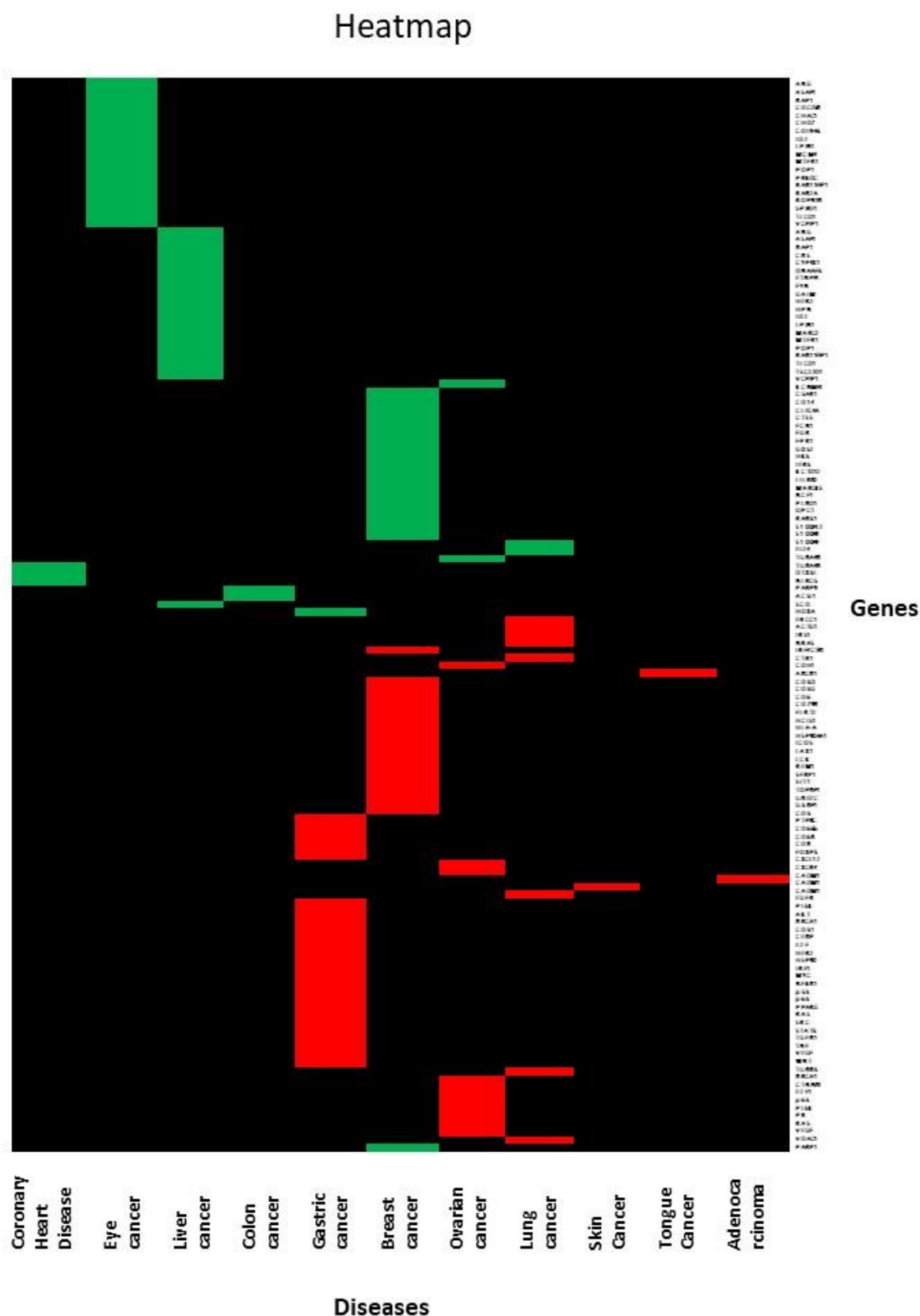
Πίνακας 2: Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων ασθενειών που σχετίζονται με τη διαφορική έκφραση των γονιδίων		
Diseases	Up regulated genes	Down regulated genes
Coronary Heart Disease	DTX3L, NLRC5, PARP9	
Eye cancer	ANG, ASAP1, BAP1, CDC25B, CHAC1, CHD7, COL9A3, ID2, LPIN1, MCM4, MTFR1, POP1, PRKDC, RAB11FIP1, RAB2A, ROPN1B, SPIRE1, TLCD1, VCPIP1	
Liver cancer	ANG, ASAP1, BAP1, CBS, CYP4X1, DNAAF3, ETNPPL, FYN, GALM, HER2 , HPN, ID2, LPIN1, MARC2, TFR1, POP1, RAB11FIP1, TLCD1, TSC22D1, VCPIP1	
Colon cancer	ACSL1, SCD	
Gastric cancer	ERCC1, CD3, PTPRC, CD66b, CD68, CD8, FOXP3	EGFR, PI3K, AKT, BRCA1, CD31, CEBP, E2F, HER2 , HSP90, IRF1, NFKB1, p53, p63, PPARG, RAS, SRC, TGFB1, TNF, VEGF, WNT, STAT3, MYC

Breast cancer	C5AR1, CD14, CLEC4A, CTSS, FCN1, FGR, FPR1, G0S2, HK3, IER3, KCTD12, LILRB2, MARCKS, NCF1, PLBD1, QPCT, RAB31, S100A12, S100A8, S100A9	IRF4, ABCB1, CD3D, CD3G, CD6, CD79B, FLRT2, HCLS1, HLA-A, HSP90AA1, ICOS, LAX1, LCK, REM1, SFRP1, SIT1, TOPBP1, UBE2, G3BP1, PARP1
Ovarian cancer	KCNMA1, TUBA4B, CTR1, CXCL12, CXCR4	BRCA1, CTNNB1, E2F1, p63, PI3K, PR, RAS, VEGF
Lung cancer	EI24, TUBA4B, VDAC1, CTR1	ACTG1, IRS1, NRAS, CTR1, CADM1, TUBB3
Skin Cancer		CADM1
Tongue Cancer		CADH1
Adenocarcinoma		CADM1



Εικόνα 11 : Ποσοστιαία κατανομή των γονιδίων ως προς το επίπεδο έκφρασής τους (*Up regulated: 68, Down regulated: 50 , Up&Down regulated: 1*)

Με τη χρήση του προγράμματος Heatmap generator, πραγματοποιήθηκε η οπτικοποίηση των δεδομένων που αντιπροσωπεύουν την έκφραση των γονιδίων στις ασθένειες που έχουν καταγραφεί. Στον κάθετο άξονα, τοποθετούνται με αλφαβητική και αριθμητική σειρά τα γονίδια, ενώ στον οριζόντιο οι ανθρώπινες ασθένειες που καταγράφηκαν. Το πράσινο χρώμα υποδηλώνει την αυξημένη έκφραση των γονιδίων που ενισχύουν την ύπαρξη ασθένειας και το κόκκινο χρώμα υποδηλώνει την μειωμένη έκφραση των γονιδίων που σχετίζεται με την ασθένεια.



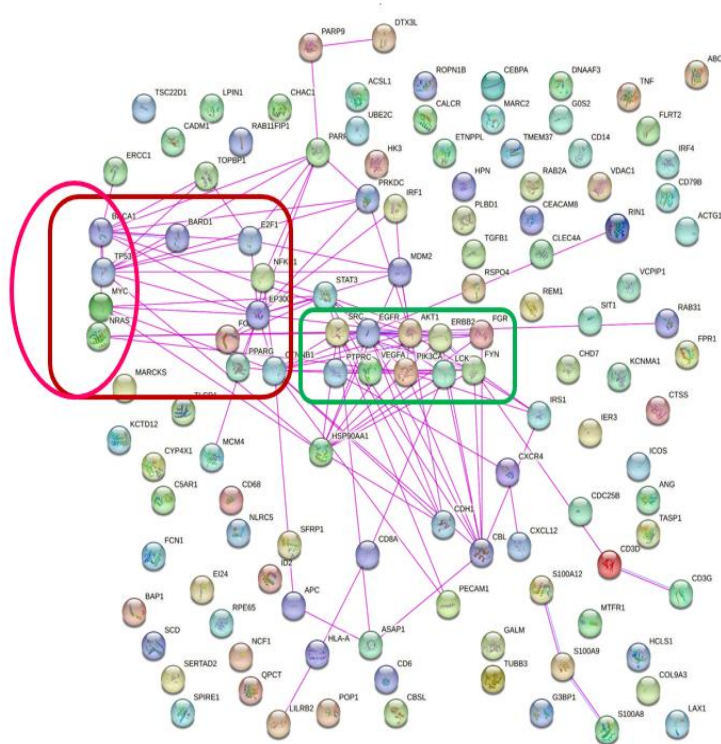
Εικόνα 12 : Heatmap απεικόνισης θετικών και αρνητικών γονιδίων έκφρασης στις διάφορες ασθένειες.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ -ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΚΤΥΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

Το πλήθος των συσχετίσεων γονιδίων ασθενειών είναι πολύ μεγάλο (139 συσχετίσεις) που προέκυψε και δεν μπορεί να απεικονιστεί με τα κλασικά γραφήματα, καθώς δεν θα γινόταν αντιληπτό το δίκτυο που προκύπτει. Το πρόγραμμα που δίνει τη δυνατότητα απεικόνισης δικτύου συσχετίσεων είναι το Cytoscape. Στο δίκτυο που προκύπτει με τη χρήση του προγράμματος αναπαρίστανται οι 139 συσχετίσεις 119 γονιδίων με τις 11 ανθρώπινες ασθένειες. Όπως αποτυπώνεται στο γράφημα (Εικόνα 11) είναι εμφανές ότι κάποια γονίδια εμφανίζουν συσχέτιση με αρκετές ασθένειες, ενώ κάποια άλλα με λιγότερες. Με ανοιχτό μπλε παραλληλόγραμμο αναπαρίστανται τα 119 γονίδια ενώ σε σχήμα ρόμβου οι ασθένειες και το χρώμα ποικίλει ανάλογα με το είδος της ασθένειας, με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζονται οι ασθένειες που αφορούν καρκίνο και με πράσινο οι ασθένειες που δεν αφορούν τον καρκίνο. Αναλυτικότερα βλέπουμε 1 κοινό γονίδιο μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα, καρκίνου του δέρματος και αδενοκαρκινώματος, 2 κοινά γονίδια μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και καρκίνου των ωοθηκών, 6 κοινά γονίδια μεταξύ καρκίνου των ωοθηκών και καρκίνου του στομάχου, ένα κοινό γονίδιο μεταξύ καρκίνου του στομάχου και καρκίνου του ήπατος και 10 κοινά γονίδια μεταξύ καρκίνου του ήπατος και καρκίνου των οφθαλμών. Τέλος, παρατηρούμε ότι για τον καρκίνο του μαστού, πάρα τα πολλά σε σύνολο γονίδια, δεν υπάρχει κάποιο κοινό γονίδιο με κάποια από τις ασθένειες την ερευνάς μας. Αντίστοιχα, δεν υπάρχει κάποιο κοινό γονίδιο με κάποια άλλη ασθένεια ούτε για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ούτε για τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. , Σε ότι αφορά ασθένεια που δεν σχετίζεται με τον καρκίνο, και συγκεκριμένα το έμφραγμα, παρατηρούμε πως ούτε εκεί υφίσταται κάποιο κοινό γονίδιο που να συσχετίζει το έμφραγμα με κάποια άλλη ασθένεια.

απεικονίζεται το δίκτυο συσχέτισης των 119 γονιδίων της παρούσας έρευνας με ασθένειες, όπως είναι κατατεθειμένες στην βάση KEGG Pathways. Αναλυτικότερα, μετά την δημιουργία του συνολικού δικτύου με τα αποτελέσματα της Kegg Pathways (Εικόνα 15), προβήκαμε σε δημιουργία τριών διαφορετικών δικτύων συσχετίσεων, με τη χρήση του προγράμματος Cytoscape, στο οποίο διαχωρίσαμε σε διαφορετικά δίκτυα συσχετίσεων τους καρκίνους, τον διαβήτη και την αθηροσκλήρωση (Εικόνα 16), τα βακτήρια με τους ιούς (Εικόνα 17),

Για τη διευκόλυνση στην απεικόνιση των αποτελεσμάτων, σε σχήμα ρόμβου και πορτοκαλί χρώμα, απεικονίζει τους ιούς και τα βακτήρια, σε σχήμα ορθογώνιο και ροζ χρώμα αναπαριστά τα κοινά γονίδια ιών, βακτηρίων και ασθενειών καρκίνου, αθηροσκλήρωσης και διαβήτη. Καταλήξαμε σε 35 γονίδια, 14 ιούς και βακτήρια και 144 ζεύγη ιών-βακτηρίων: γονιδίων (Εικόνα 17). Παράλληλα, σε σχήμα ρόμβου και μωβ χρώμα, απεικονίζονται οι ασθένειες καρκίνου και με λαχανί, απεικονίζονται οι ασθένειες του διαβήτη και της αθηροσκλήρωσης. Έτσι, καταλήξαμε σε 37 γονίδια, 19 ασθένειες καρκίνου, 1 ασθένεια που οφείλεται στον διαβήτη και 1 ασθένεια που οφείλεται στην αθηροσκλήρωση και τέλος, σε 235 ζεύγη ασθενειών: γονιδίων (Εικόνα 16). Επιπρόσθετα, διαχωρίσαμε σε σχήμα ορθογώνιου και πράσινο χρώμα τα γονίδια τα οποία είναι κοινά σε βακτήρια και ασθένειες, όπως οι καρκίνοι, ο διαβήτης και η αθηροσκλήρωση και με κόκκινο χρώμα, τα γονίδια που είναι κοινά σε ιούς και ασθένειες καρκίνου, σε διαβήτη και αθηροσκλήρωση, καταλήγοντας σε συνολικά 379 ζεύγη ασθενειών ιών-βακτηρίων:γονιδίων. (Εικόνα 15). Τα γονίδια (Εικόνα 14) IRS1, BRCA1, NCF1, PPARG, TUBB3, ABCB1, CTSS, ID2, COL9A3, HFN, IRF1, PTRC, FYN, αν και ταυτίζονται με αυτά που επιστρέφει η KEGG, δεν έχουν ομοιότητα στις συσχετίσεις βακτηρίων-ιών-ασθενειών: γονιδίων που βρήκαμε εμείς. Τέλος, δημιουργήσαμε εκ νέου το δίκτυο συσχέτισής μας, συγκριτικά με την Kegg Pathways (Εικόνα 18).



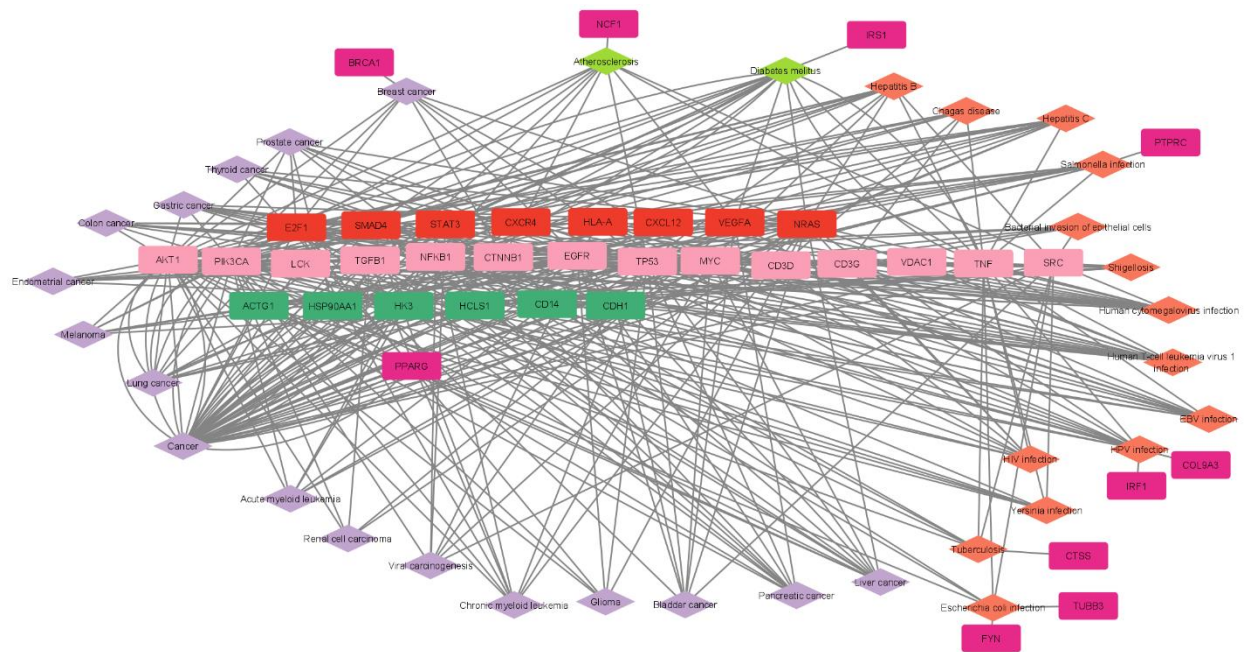
Μεμβρανικές πρωτεΐνες
που εμπλέκονται στη
μεταγωγή σήματος πχ.
κινάσες τυροσίνης

Μεταγραφικοί παράγοντες

Πρωτοογκογόνια

Link δικτύου στην String: <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bNDQzBXoiNLJ&sessionId=bzJZ7A1r4A5f>

Εικόνα 14: Δίκτυο συσχέτισης βάσης δεδομένων String έπειτα από καταχώρηση των γονίδιων μας στην βάση δεδομένων String.



Εικόνα 15: Δίκτυο συσχέτισης βάσης δεδομένων Kegg Pathways Gene- Disease.

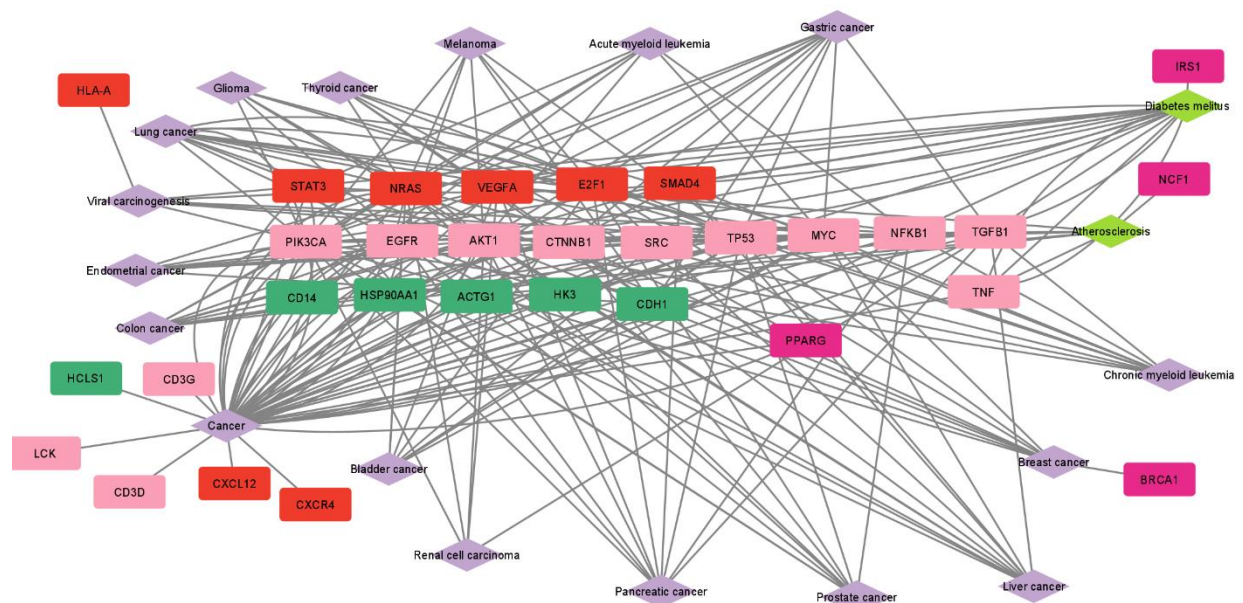
(Σε σχήμα ρόμβου και χρώμα μοβ απεικονίζονται οι καρκίνοι ,με χρώμα λαχανί αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη, με χρώμα πορτοκαλί απεικονίζονται ασθένειες από βακτήρια και οι ιούς.

Σε σχήμα ορθογωνίου και χρώμα ροζ απεικονίζονται τα κοινά γονίδια ασθενειών από ιούς βακτήρια, καρκίνους αθηροσκλήρωση και διαβήτη .

Σε χρώμα κόκκινο ,τα γονίδια που είναι κοινά σε ασθένειες ιών ,καρκίνους, σε διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται βακτηρίες μολύνσεις).

Σε χρώμα πράσινο τα γονίδια τα οποία είναι κοινά σε ασθένειες από βακτήρια αλλά και καρκίνους, διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται ιώσεις).

Σε χρώμα ματζέντα φαίνονται τα γονίδια που δεν συνδέονται με καμία ιδία ασθένεια όπως στο δικό μας δίκτυο.)



Εικόνα16: Δίκτυο συσχέτισης βάσης δεδομένων Kegg Pathways Gene-Disease (Cancers, Diabetes, Atherosclerosis).

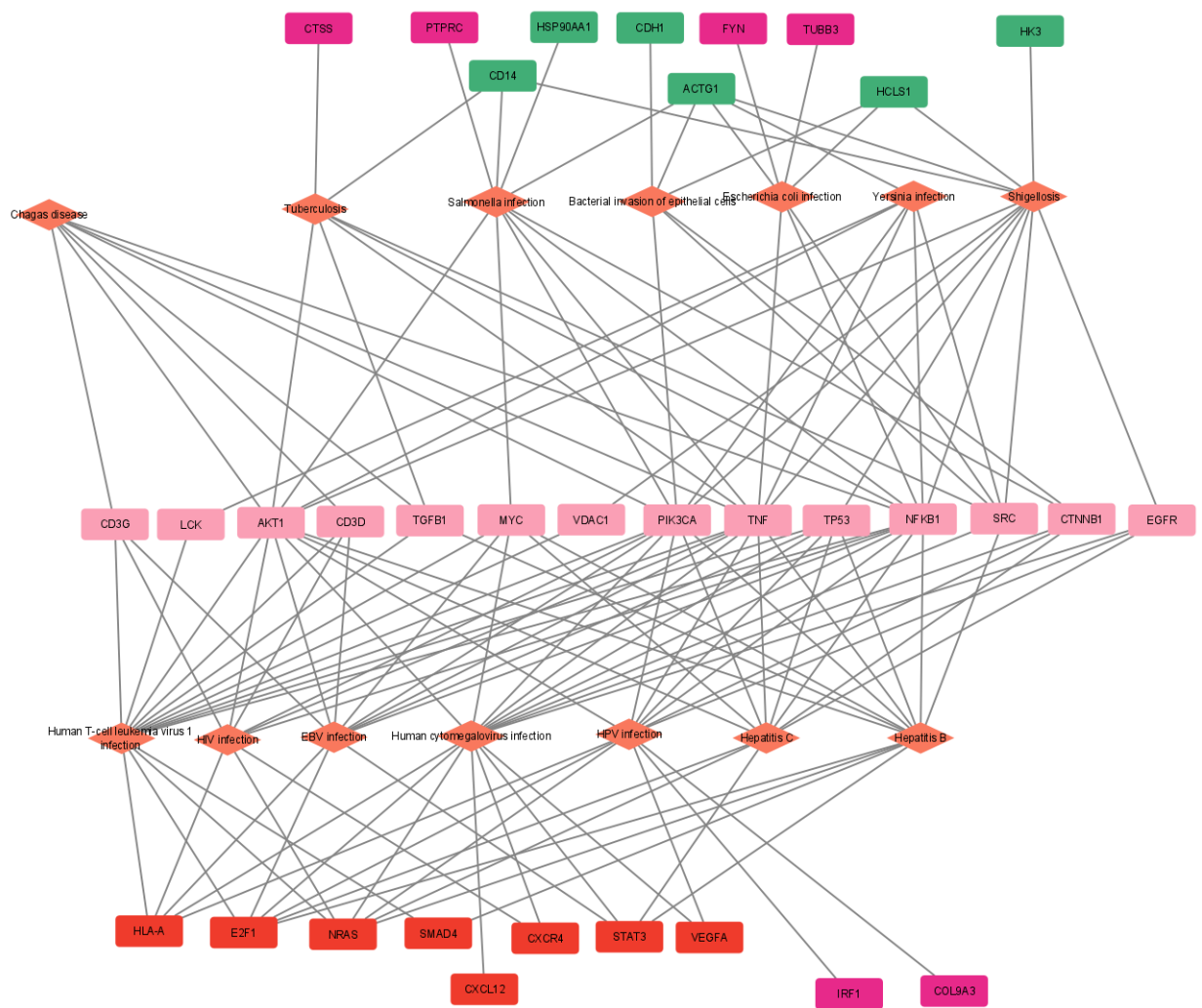
(Σε σχήμα ρόμβου και χρώμα μοβ απεικονίζονται οι καρκίνοι, με χρώμα λαχανί αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη, με χρώμα πορτοκαλί απεικονίζονται ασθένειες από βακτήρια και οι ιούς.

Σε σχήμα ορθογωνίου και χρώμα ροζ απεικονίζονται τα κοινά γονίδια ασθενειών από ιούς βακτήρια, καρκίνους αθηροσκλήρωση και διαβήτη.

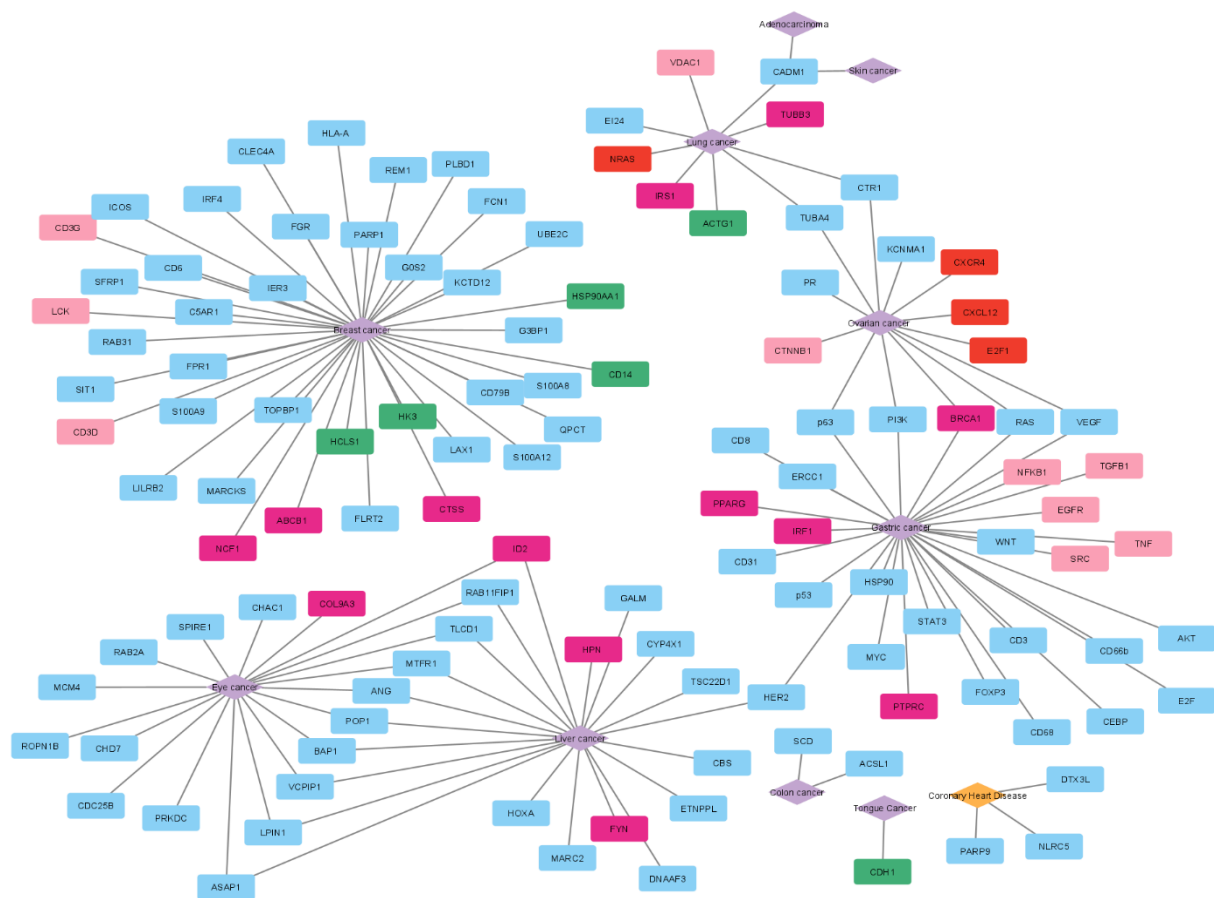
Σε χρώμα κόκκινο, τα γονίδια που είναι κοινά σε ασθένειες ιών, καρκίνους, σε διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται βακτηρίες μολύνσεις).

Σε χρώμα πράσινο τα γονίδια τα οποία είναι κοινά σε ασθένειες από βακτήρια αλλά και καρκίνους, διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται ιώσεις).

Σε χρώμα ματζέντα φαίνονται τα γονίδια που δεν συνδέονται με καμία ιδία ασθένεια όπως στο δικό μας δίκτυο.)



Εικόνα 17: Δίκτυο συσχέτισης βάσης δεδομένων Kegg Pathways Gene-Disease (Viruses, Bacteria) (Σε σχήμα ρόμβου και χρώμα μοβ απεικονίζονται οι καρκίνοι, με χρώμα λαχανί αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη, με χρώμα πορτοκαλί απεικονίζονται ασθένειες από βακτήρια και οι ιούς. Σε σχήμα ορθογωνίου και χρώμα ροζ απεικονίζονται τα κοινά γονίδια ασθενειών από ιούς βακτήρια, καρκίνους αθηροσκλήρωση και διαβήτη. Σε χρώμα κόκκινο, τα γονίδια που είναι κοινά σε ασθένειες ιών, καρκίνους, σε διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται βακτηριές μολύνσεις). Σε χρώμα πράσινο τα γονίδια τα οποία είναι κοινά σε ασθένειες από βακτήρια αλλά και καρκίνους, διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται ιώσεις). Σε χρώμα ματζέντα φαίνονται τα γονίδια που δεν συνδέονται με καμία ιδία ασθένεια όπως στο δικό μας δίκτυο.)



Εικόνα 18: Δίκτυο συσχέτισης Gene-Disease σε σύγκριση με την Kegg Pathway

(Σε σχήμα ρόμβου και χρώμα μοβ απεικονίζονται οι καρκίνους, με χρώμα λαχανί αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη, με χρώμα πορτοκαλί απεικονίζονται ασθένειες από βακτήρια και οι ιούς.

Σε σχήμα ορθογωνίου και χρώμα ροζ απεικονίζονται τα κοινά γονίδια ασθενειών από ιούς βακτήρια, καρκίνους αθηροσκλήρωση και διαβήτη.

Σε χρώμα κόκκινο, τα γονίδια που είναι κοινά σε ασθένειες ιών, καρκίνους, σε διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται βακτηριέες μολύνσεις).

Σε χρώμα πράσινο τα γονίδια τα οποία είναι κοινά σε ασθένειες από βακτήρια αλλά και καρκίνους, διαβήτη και αθηροσκλήρωση (εξαιρούνται ιώσεις).

Σε χρώμα ματζέντα φαίνονται τα γονίδια που δεν συνδέονται με καμία ιδία ασθένεια όπως στο δικό μας δίκτυο.

Σε χρώμα μπλε ανοιχτό τα γονίδια της ερευνάς μας τα οποία δεν συμπεριλαμβάνοντουσαν στην Kegg συσχετισμένα με τις ασθένειες της παρούσας έρευνας)

Πίνακας 3: Αποτελέσματα γονιδίων που σχετίζονται με ασθένειες που δεν είναι καρκίνοι	
Γονίδια	Ασθένειες που δεν είναι καρκίνοι
DTX3L	Coronary Heart Disease
NLRC5	Coronary Heart Disease
PARP9	Coronary Heart Disease

Στον πίνακα 3, απεικονίζονται τα γονίδια DTX3L, NLRC5, PARP9, τα οποία συσχετίστηκαν με ασθένεια διαφορετική του καρκίνου. Στην συγκεκριμένη περίπτωση τα γονίδια αυτά, συσχετίζονται με την Καρδιαγγειακή Νόσο.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - KEGG Database

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για τις νόσους που βρέθηκαν κατά τη διεξαγωγή της παρούσας εργασίας, για τις οποίες η KEGG έδειχνε συσχέτιση με καθένα από τα γονίδια που καταγράφηκαν. Στην έρευνά μας, τέσσερα γονίδια (EGFR, MYC, NRAS, TGFB1), βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με τις ασθένειες του καρκίνου του στομάχου (EGFR, MYC) και του πνεύμονα (NRAS, TGFB1) και υπάρχει συμφωνία (concordance %), της παρούσας μελέτης με τα δεδομένα γονιδίων συσχετίσεων της βάσης KEGG (Πίνακες 4,5).

Πίνακας 4: Συγκριση των συσχετίσεων γονιδίων :ασθενειών της δίκης μας ερευνάς και εύρεση κοινών συσχετίσεων γονιδίων :ασθενειών με τη βάση δεδομένων Kegg			
Γονίδια	Ασθένειες παρούσας έρευνας	Συσχετιζόμενες ασθένειες με βάση την Kegg	Κοινά
ABCB1	Breast cancer	Gastric cancer	
ACSL1	Colon cancer	-	
ACTG1	Lung cancer	Atherosclerosis	
		Cancer	
		Liver cancer	
AKT	Gastric cancer	-	
ANG	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
ASAP1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
BAP1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
BRCA1	Gastric cancer	Breast cancer	
	Ovarian cancer	-	
C5AR1	Breast cancer	-	
CADM1	Adenocarcinoma	-	
	Lung cancer	-	
	Skin Cancer	-	
CBS	Liver cancer	-	
CD14	Breast cancer	Acute myeloid leukemia	
		Cancer	
CD3	Gastric cancer	-	
CD31	Gastric cancer	-	
CD3D	Breast cancer	Cancer	
CD3G	Breast cancer	Cancer	
PTPRC	Gastric cancer	-	
CD6	Breast cancer	-	
CD66b	Gastric cancer	-	
CD68	Gastric cancer	-	
CD79B	Breast cancer	-	
CD8	Gastric cancer	-	
CDC25B	Eye cancer	-	
CDH1	Tongue Cancer	Bladder cancer	
		Cancer	
		Endometrial cancer	
		Gastric cancer	

		Melanoma	
		Thyroid cancer	
CEBP	Gastric cancer	-	
CHAC1	Eye cancer	-	
CHD7	Eye cancer	-	
CLEC4A	Breast cancer	-	
COL9A3	Eye cancer	-	
CTNNB1	Ovarian cancer	Atherosclerosis	
		Breast cancer	
		Cancer	
		Colon cancer	
		Endometrial cancer	
		Gastric cancer	
		Liver cancer	
		Prostate cancer	
		Thyroid cancer	
CTR1	Lung cancer	-	
	Ovarian cancer	-	
CTSS	Breast cancer	-	
CXCL12	Ovarian cancer	Cancer	
CXCR4	Ovarian cancer	Cancer	
CYP4X1	Liver cancer	-	
DNAAF3	Liver cancer	-	
DTX3L	Coronary Heart Disease	-	
E2F	Gastric cancer	-	
E2F1	Ovarian cancer	Bladder cancer	
		Breast cancer	
		Cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Gastric cancer	
		Glioma	
		Liver cancer	
		Lung cancer	
		Melanoma	
		Pancreatic cancer	
		Prostate cancer	
EGFR	Gastric cancer	Gastric cancer	✓
		Bladder cancer	
		Breast cancer	
		Cancer	
		Colon cancer	
		Endometrial cancer	
		Glioma	
		Liver cancer	
		Lung cancer	
		Melanoma	
		Pancreatic cancer	
		Prostate cancer	
EI24	Lung cancer	-	
ERCC1	Gastric cancer	-	
ETNPPL	Liver cancer	-	
FCN1	Breast cancer	-	
FGR	Breast cancer	-	
FLRT2	Breast cancer	-	

FOXP3	Gastric cancer	-	
FPR1	Breast cancer	-	
FYN	Liver cancer	-	
G0S2	Breast cancer	-	
G3BP1	Breast cancer	-	
GALM	Liver cancer	-	
HCLS1	Breast cancer	Cancer	
HER2	Liver cancer	-	
	Gastric cancer	-	
HK3	Breast cancer	Cancer	
		Diabetes melitus	
HLA-A	Breast cancer	Viral carcinogenesis	
HOXA	Liver cancer	-	
HPN	Liver cancer	Viral carcinogenesis	
HSP90	Gastric cancer	-	
HSP90AA1	Breast cancer	Atherosclerosis	
		Cancer	
		Prostate cancer	
ICOS	Breast cancer	-	
ID2	Eye cancer	Cancer	
	Liver cancer	-	
IER3	Breast cancer	-	
IRF1	Gastric cancer	-	
IRF4	Breast cancer	-	
IRS1	Lung cancer	Diabetes melitus	
KCNMA1	Ovarian cancer	-	
KCTD12	Breast cancer	-	
LAX1	Breast cancer	-	
LCK	Breast cancer	Cancer	
LILRB2	Breast cancer	-	
LPIN1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
MARC2	Liver cancer	-	
MARCKS	Breast cancer	-	
MCM4	Eye cancer	-	
MTFR1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
MYC	Gastric cancer	Gastric cancer	✓
		Acute myeloid leukemia	
		Bladder cancer	
		Breast cancer	
		Cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Colon cancer	
		Endometrial cancer	
		Liver cancer	
		Lung cancer	
		Thyroid cancer	
NCF1	Breast cancer	Atherosclerosis	
NFKB1	Gastric cancer	Acute myeloid leukemia	
		Atherosclerosis	
		Cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Diabetes melitus	
		Lung cancer	

		Pancreatic cancer	
		Prostate cancer	
		Viral carcinogenesis	
NLRC5	Coronary Heart Disease	-	
NRAS	Lung cancer	Lung cancer	✓
		Acute myeloid leukemia	
		Bladder cancer	
		Breast cancer	
		Cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Colon cancer	
		Diabetes melitus	
		Endometrial cancer	
		Gastric cancer	
		Glioma	
		Liver cancer	
		Melanoma	
		Prostate cancer	
		Renal cell carcinoma	
		Thyroid cancer	
		Viral carcinogenesis	
p53	Gastric cancer	-	
p63	Gastric cancer	-	
	Ovarian cancer	-	
PARP1	Breast cancer	-	
PARP9	Coronary Heart Disease	-	
PI3K	Gastric cancer	-	
	Ovarian cancer	-	
PLBD1	Breast cancer	-	
POP1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
PPARG	Gastric cancer	Cancer	
		Thyroid cancer	
PR	Ovarian cancer	-	
PRKDC	Eye cancer	-	
QPCT	Breast cancer	-	
RAB11FIP1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
RAB2A	Eye cancer	-	
RAB31	Breast cancer	-	
RAS	Gastric cancer	-	
	Ovarian cancer	-	
REM1	Breast cancer	-	
ROPN1B	Eye cancer	-	
S100A12	Breast cancer	-	
S100A8	Breast cancer	-	
S100A9	Breast cancer	-	
SCD	Colon cancer	-	
SFRP1	Breast cancer	-	
SIT1	Breast cancer	-	
SRC	Gastric cancer	Atherosclerosis	
		Bladder cancer	
		Cancer	
		Viral carcinogenesis	
STAT3	Gastric cancer	Acute myeloid leukemia	

		Cancer	
		Diabetes melitus	
		Lung cancer	
		Pancreatic cancer	
		Viral carcinogenesis	
TGFB1	Gastric cancer	Gastric cancer	✓
		Cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Colon cancer	
		Diabetes melitus	
		Liver cancer	
		Pancreatic cancer	
		Renal cell carcinoma	
TLCD1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
TNF	Gastric cancer	Atherosclerosis	
		Cancer	
		Diabetes melitus	
TOPBP1	Breast cancer	-	
TSC22D1	Liver cancer	-	
TUBA4B	Lung cancer	-	
	Ovarian cancer	-	
TUBB3	Lung cancer	-	
UBE2C	Breast cancer	-	
VCPIP1	Eye cancer	-	
	Liver cancer	-	
VDAC1	Lung cancer	-	
VEGF	Gastric cancer	Atherosclerosis	
	Ovarian cancer	Bladder cancer	
		Cancer	
		Diabetes melitus	
		Pancreatic cancer	
		Renal cell carcinoma	
WNT	Gastric cancer	-	

Πίνακας 5: Πίνακας συμφωνίας (concordance) παρούσας μελέτης με δεδομένα από την βάση δεδομένων KEGG pathways.

Γονίδια	Αριθμός συναφών ασθενειών σύμφωνα με τον Kegg	Αριθμός συναφών ασθενειών σύμφωνα με την παρούσα μελέτη	Κοινά	% συμφωνία με ασθένειες από Kegg
ABCB1	1	1	0	0%
ACSL1	0	1	0	0%
ACTG1	3	1	0	0%
AKT	0	1	0	0%
ANG	0	2	0	0%
ASAP1	0	2	0	0%
BAP1	0	2	0	0%

BRCA1	1	2	0	0%
C5AR1	0	1	0	0%
CADM1	0	3	0	0%
CBS	0	1	0	0%
CD14	2	1	0	0%
CD3	0	1	0	0%
CD31	0	1	0	0%
CD3D	1	1	0	0%
CD3G	1	1	0	0%
PTPRC	0	1	0	0%
CD6	0	1	0	0%
CD66b	0	1	0	0%
CD68	0	1	0	0%
CD79B	0	1	0	0%
CD8	0	1	0	0%
CDC25B	0	1	0	0%
CDH1	6	1	0	0%
CEBP	0	1	0	0%
CHAC1	0	1	0	0%
CHD7	0	1	0	0%
CLEC4A	0	1	0	0%
COL9A3	0	1	0	0%
CTNNB1	9	1	0	0%
CTR1	0	2	0	0%
CTSS	0	1	0	0%
CXCL12	1	1	0	0%
CXCR4	1	1	0	0%
CYP4X1	0	1	0	0%
DNAAF3	0	1	0	0%
DTX3L	0	1	0	0%
E2F	0	1	0	0%
E2F1	11	1	0	0%
EGFR	12	1	1	100%
EI24	0	1	0	0%
ERCC1	0	1	0	0%
ETNPPL	0	1	0	0%
FCN1	0	1	0	0%
FGR	0	1	0	0%
FLRT2	0	1	0	0%
FOXP3	0	1	0	0%
FPR1	0	1	0	0%
FYN	0	1	0	0%
G0S2	0	1	0	0%
GALM	0	1	0	0%
HCLS1	1	1	0	0%
HER2	0	2	0	0%
HK3	2	1	0	0%
HLA-A	1	1	0	0%

HOXA	1	1	0	0%
HPN	1	1	0	0%
HSP90	0	1	0	0%
HSP90AA1	3	1	0	0%
ICOS	0	1	0	0%
ID2	1	2	0	0%
IER3	0	1	0	0%
IRF1	0	1	0	0%
IRF4	0	1	0	0%
IRS1	1	1	0	0%
KCNMA1	0	1	0	0%
KCTD12	0	1	0	0%
LAX1	0	1	0	0%
LCK	1	1	0	0%
LILRB2	0	1	0	0%
LPIN1	0	2	0	0%
MARC2	0	1	0	0%
MARCKS	0	1	0	0%
MCM4	0	1	0	0%
MTFR1	0	2	0	0%
MYC	11	1	1	100%
NCF1	1	1	0	0%
NFKB1	9	1	0	0%
NLRC5	9	1	0	0%
NRAS	17	1	1	100%
p53	0	1	0	0%
G3BP1	0	1	0	0%
p63	0	2	0	0%
PARP1	0	1	0	0%
PARP9	0	1	0	0%
PI3K	0	2	0	0%
PLBD1	0	1	0	0%
POP1	0	2	0	0%
PPARG	2	1	0	0%
PR	0	1	0	0%
PRKDC	0	1	0	0%
QPCT	0	1	0	0%
RAB11FIP1	0	2	0	0%
RAB2A	0	1	0	0%
RAB31	0	1	0	0%
RAS	0	2	0	0%
REM1	0	1	0	0%
ROPN1B	0	1	0	0%
S100A12	0	1	0	0%
S100A8	0	1	0	0%
S100A9	0	1	0	0%
SCD	0	1	0	0%
SFRP1	0	1	0	0%

SIT1	0	1	0	0%
SPIRE1	0	1	0	0%
SRC	4	1	0	0%
STAT3	6	1	0	0%
TGFB1	8	1	1	100%
TLCD1	0	2	0	0%
TNF	3	1	0	0%
TOPBP1	0	1	0	0%
TSC22D1	0	1	0	0%
TUBA4B	0	2	0	0%
TUBB3	0	1	0	0%
UBE2C	0	1	0	0%
VCPIP1	0	2	0	0%
VDAC1	0	1	0	0%
VEGF	6	2	0	0%
WNT	0	1	0	0%

Επιπλέον βρήκαμε 105 νέα ζεύγη γονιδίων :καρκίνου που δεν περιλαμβάνονται στην βάση δεδομένων Kegg Pathways. [Πίνακας 6]

Πίνακας 6: Αποτελέσματα γονιδίων που σχετίζονται με ασθένειες που είναι καρκίνοι και δεν συμπεριλαμβάνονται στην Kegg	
Γονίδια	Ασθένειες
ACSL1	Colon cancer
AKT	Gastric cancer
ANG	Eye cancer
ANG	Liver cancer
ASAP1	Eye cancer
ASAP1	Liver cancer
BAP1	Eye cancer
BAP1	Liver cancer
BRCA1	Gastric cancer
BRCA1	Ovarian cancer
C5AR1	Breast cancer
CADM1	Adenocarcinoma
CADM1	Lung cancer
CADM1	Skin Cancer
CBS	Liver cancer
CD3	Gastric cancer
CD31	Gastric cancer
CD6	Breast cancer
CD66b	Gastric cancer
CD68	Gastric cancer
CD79B	Breast cancer
CD8	Gastric cancer

CDC25B	Eye cancer
CEBP	Gastric cancer
CHAC1	Eye cancer
CHD7	Eye cancer
CLEC4A	Breast cancer
CTR1	Lung cancer
CTR1	Ovarian cancer
CYP4X1	Liver cancer
DNAAF3	Liver cancer
E2F	Gastric cancer
EI24	Lung cancer
ERCC1	Gastric cancer
ETNPPL	Liver cancer
FCN1	Breast cancer
FGR	Breast cancer
FLRT2	Breast cancer
FOXP3	Gastric cancer
FPR1	Breast cancer
G0S2	Breast cancer
G3BP1	Breast cancer
GALM	Liver cancer
HER2	Liver cancer
HER2	Gastric cancer
HOXA	Liver cancer
HSP90	Gastric cancer
ICOS	Breast cancer
ID2	Eye cancer
ID2	Liver cancer
IER3	Breast cancer
IRF4	Breast cancer
KCNMA1	Ovarian cancer
KCTD12	Breast cancer
LAX1	Breast cancer
LILRB2	Breast cancer
LPIN1	Eye cancer
LPIN1	Liver cancer
MARC2	Liver cancer
MARCKS	Breast cancer
MCM4	Eye cancer
MTFR1	Eye cancer
MTFR1	Liver cancer
MYC	Gastric cancer
p53	Gastric cancer
p63	Gastric cancer

p63	Ovarian cancer
PARP1	Breast cancer
PI3K	Gastric cancer
PI3K	Ovarian cancer
PLBD1	Breast cancer
POP1	Eye cancer
POP1	Liver cancer
PPARG	Gastric cancer
PR	Ovarian cancer
PRKDC	Eye cancer
QPCT	Breast cancer
RAB11FIP1	Eye cancer
RAB11FIP1	Liver cancer
RAB2A	Eye cancer
RAB31	Breast cancer
RAS	Gastric cancer
RAS	Ovarian cancer
REM1	Breast cancer
ROPN1B	Eye cancer
S100A12	Breast cancer
S100A8	Breast cancer
S100A9	Breast cancer
SCD	Colon cancer
SFRP1	Breast cancer
SIT1	Breast cancer
SPIRE1	Eye cancer
STAT3	Gastric cancer
TLCD1	Eye cancer
TLCD1	Liver cancer
TOPBP1	Breast cancer
TSC22D1	Liver cancer
TUBA4B	Lung cancer
TUBA4B	Ovarian cancer
UBE2C	Breast cancer
VCPIP1	Eye cancer
VCPIP1	Liver cancer
VEGF	Gastric cancer
VEGF	Ovarian cancer
WNT	Gastric cancer

Πίνακας 7: Συνολικά ζεύγη *gene-disease* τα οποία επαληθεύτηκαν με το εργαλείο *KEGG pathways*

Γονίδια κοινά με την Kegg και την δική μας μελέτη	Ασθένειες κοινές με την Kegg και την δική μας μελέτη
EGFR	Gastric cancer
MYC	Gastric cancer
NRAS	Lung cancer
TGFB1	Gastric cancer

Συνολικά, βρέθηκαν 139 συσχετίσεις γονιδίων: ασθενειών, της δικής μας μελέτης και 235 συσχετίσεις γονιδίων :ασθενειών από την βάση δεδομένων KEGG. Τα γονίδια του Πίνακα 7 είναι τα γονίδια και οι συσχετίσεις τους που βρέθηκαν σε συμφωνία με την βάση KEGG και τη δική μας έρευνα . Στον Πίνακα 8 απεικονίζονται συγκεντρωτικά οι συσχετίσεις γονιδίων: ασθενειών της βάσης δεδομένων Kegg και της δικής μας ερευνάς.

Πίνακας 8: Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων γονιδίων: ασθενειών της βάσης δεδομένων Kegg και της δικής μας ερευνάς.

Γονίδια βάσης δεδομένων Kegg	Ασθένειες βάσης δεδομένων Kegg	Γονίδια της δικής μας ερευνάς	Ασθένειες της δικής μας ερευνάς
ABCB1	Gastric cancer	PARP1	Breast cancer
ACTG1	Atherosclerosis	ABCB1	Breast cancer
	Cancer	ACSL1	Colon cancer
	Liver cancer	ACTG1	Lung cancer
AKT1	Acute myeloid leukemia	AKT	Gastric cancer
	Atherosclerosis	ANG	Eye cancer
	Breast cancer		Liver cancer
	Cancer		Eye cancer
	Cancer	ASAP1	Liver cancer
	Cancer	BAP1	Eye cancer
	Cancer		Liver cancer
	Chronic myeloid leukemia	BRCA1	Ovarian cancer
	Colon cancer		Gastric cancer
	Diabetes melitus	C5AR1	Breast cancer
	Diabetes melitus	CADM1	Adenocarcinoma
	Endometrial cancer		Lung cancer
	Gastric cancer		Skin Cancer
	Glioma	CBS	Liver cancer
	Liver cancer	CD14	Breast cancer
	Lung cancer	CD3	Gastric cancer
	Lung cancer	CD31	Gastric cancer
	Melanoma	CD3D	Breast cancer

	Pancreatic cancer	CD3G	Breast cancer
	Prostate cancer	CD6	Breast cancer
	Renal cell carcinoma	CD66b	Gastric cancer
BRCA1	Breast cancer	CD68	Gastric cancer
CD14	Acute myeloid leukemia	CD79B	Breast cancer
	Cancer	CD8	Gastric cancer
CD3D	Cancer	CDC25B	Eye cancer
CD3G	Cancer	CDH1	Tongue Cancer
CDH1	Bladder cancer	CEBP	Gastric cancer
	Cancer	CHAC1	Eye cancer
	Endometrial cancer	CHD7	Eye cancer
	Gastric cancer	CLEC4A	Breast cancer
	Melanoma	COL9A3	Eye cancer
	Thyroid cancer	CTNNB1	Ovarian cancer
CEBPA	Acute myeloid leukemia	CTR1	Lung cancer
	Cancer		Ovarian cancer
	Cancer	CTSS	Breast cancer
CTNNB1	Atherosclerosis	CXCL12	Ovarian cancer
	Breast cancer	CXCR4	Ovarian cancer
	Cancer	CYP4X1	Liver cancer
	Cancer	DNAAF3	Liver cancer
	Colon cancer	DTX3L	Coronary Heart Disease
	Endometrial cancer	E2F	Gastric cancer
	Gastric cancer	E2F1	Ovarian cancer
	Liver cancer	EGFR	Gastric cancer
	Prostate cancer	EI24	Lung cancer
	Thyroid cancer	ERCC1	Gastric cancer
CXCL12	Cancer	ETNPPL	Liver cancer
CXCR4	Cancer	FCN1	Breast cancer
E2F1	Bladder cancer	FGR	Breast cancer
	Breast cancer	FLRT2	Breast cancer
	Cancer	FOXP3	Gastric cancer
	Chronic myeloid leukemia	FPR1	Breast cancer
	Gastric cancer	FYN	Liver cancer
	Glioma	G0S2	Breast cancer
	Liver cancer	G3BP1	Breast cancer
	Lung cancer	GALM	Liver cancer
	Lung cancer	HCLS1	Breast cancer
	Melanoma	HER2	Gastric cancer
	Pancreatic cancer		Liver cancer
	Prostate cancer	HK3	Breast cancer
EGFR	Bladder cancer	HLA-A	Breast cancer
	Breast cancer	HOXA	Liver cancer
	Cancer	HPN	Liver cancer

	Cancer	HSP90	Gastric cancer
	Cancer	HSP90AA1	Breast cancer
	Cancer	ICOS	Breast cancer
	Colon cancer	ID2	Eye cancer
	Endometrial cancer		Liver cancer
	Gastric cancer	IER3	Breast cancer
	Glioma	IRF1	Gastric cancer
	Liver cancer	IRF4	Breast cancer
	Lung cancer	IRS1	Lung cancer
	Melanoma	KCNMA1	Ovarian cancer
	Pancreatic cancer	KCTD12	Breast cancer
	Prostate cancer	LAX1	Breast cancer
ERBB2	Bladder cancer	LCK	Breast cancer
	Breast cancer	LILRB2	Breast cancer
	Cancer	LPIN1	Eye cancer
	Cancer		Liver cancer
	Cancer	MARC2	Liver cancer
	Endometrial cancer	MARCKS	Breast cancer
	Gastric cancer	MCM4	Eye cancer
	Lung cancer	MTFR1	Eye cancer
	Pancreatic cancer		Liver cancer
	Prostate cancer	MYC	Gastric cancer
HCLS1	Cancer	NCF1	Breast cancer
HK3	Cancer	NF-kB	Gastric cancer
	Diabetes melitus	NLRC5	Coronary Heart Disease
HLA-A	Viral carcinogenesis	NRAS	Lung cancer
HPN	Viral carcinogenesis	p53	Gastric cancer
HSP90AA1	Atherosclerosis	p63	Ovarian cancer
	Cancer		Gastric cancer
	Prostate cancer	PARP9	Coronary Heart Disease
ID2	Cancer	PI3K	Ovarian cancer
IRS1	Diabetes melitus		Gastric cancer
	Diabetes melitus	PLBD1	Breast cancer
LCK	Cancer	POP1	Eye cancer
MYC	Acute myeloid leukemia		Liver cancer
	Bladder cancer	PPARG	Gastric cancer
	Breast cancer	PR	Ovarian cancer
	Cancer	PRKDC	Eye cancer
	Cancer	PTPRC	Gastric cancer
	Cancer	QPCT	Breast cancer
	Cancer	RAB11FIP1	Eye cancer
	Chronic myeloid leukemia		Liver cancer
	Colon cancer	RAB2A	Eye cancer
	Endometrial cancer	RAB31	Breast cancer

	Gastric cancer	RAS	Ovarian cancer
	Liver cancer		Gastric cancer
	Lung cancer	REM1	Breast cancer
	Thyroid cancer	ROPN1B	Eye cancer
NCF1	Atherosclerosis	S100A12	Breast cancer
NFKB1	Acute myeloid leukemia	S100A8	Breast cancer
	Atherosclerosis	S100A9	Breast cancer
	Cancer	SCD	Colon cancer
	Cancer	SFRP1	Breast cancer
	Cancer	SIT1	Breast cancer
	Chronic myeloid leukemia	SPIRE1	Eye cancer
	Diabetes melitus	SRC	Gastric cancer
	Diabetes melitus	STAT3	Gastric cancer
	Lung cancer	TGFB1	Gastric cancer
	Pancreatic cancer	TLCD1	Eye cancer
	Prostate cancer		Liver cancer
	Viral carcinogenesis	TNF	Gastric cancer
NRAS	Acute myeloid leukemia	TOPBP1	Breast cancer
	Bladder cancer	TSC22D1	Liver cancer
	Breast cancer	TUBA4B	Lung cancer
	Cancer		Ovarian cancer
	Cancer	TUBB3	Lung cancer
	Cancer	UBE2C	Breast cancer
	Cancer	VCPIP1	Eye cancer
	Chronic myeloid leukemia		Liver cancer
	Colon cancer	VDAC1	Lung cancer
	Diabetes melitus	VEGF	Ovarian cancer
	Endometrial cancer		Gastric cancer
	Gastric cancer	WNT	Gastric cancer
	Glioma		
	Liver cancer		
	Lung cancer		
	Melanoma		
	Prostate cancer		
	Renal cell carcinoma		
	Thyroid cancer		
	Viral carcinogenesis		
PECAM1	Atherosclerosis		
PIK3CA	Acute myeloid leukemia		
	Atherosclerosis		
	Breast cancer		
	Cancer		
	Cancer		

	Cancer		
	Cancer		
	Chronic myeloid leukemia		
	Colon cancer		
	Diabetes melitus		
	Diabetes melitus		
	Diabetes melitus		
	Endometrial cancer		
	Gastric cancer		
	Glioma		
	Liver cancer		
	Lung cancer		
	Lung cancer		
	Melanoma		
	Pancreatic cancer		
	Prostate cancer		
	Renal cell carcinoma		
	Viral carcinogenesis		
PPARG	Cancer		
	Cancer		
	Thyroid cancer		
SMAD4	Cancer		
	Chronic myeloid leukemia		
	Colon cancer		
	Diabetes melitus		
	Gastric cancer		
	Liver cancer		
	Pancreatic cancer		
SRC	Atherosclerosis		
	Bladder cancer		
	Cancer		
	Viral carcinogenesis		
STAT3	Acute myeloid leukemia		
	Cancer		
	Cancer		
	Cancer		
	Diabetes melitus		
	Diabetes melitus		
	Lung cancer		
	Pancreatic cancer		
	Viral carcinogenesis		
TGFB1	Cancer		
	Cancer		
	Chronic myeloid leukemia		

	Colon cancer		
	Diabetes melitus		
	Gastric cancer		
	Liver cancer		
	Pancreatic cancer		
	Renal cell carcinoma		
TNF	Atherosclerosis		
	Cancer		
	Diabetes melitus		
	Diabetes melitus		
	Diabetes melitus		
TP53	Atherosclerosis		
	Bladder cancer		
	Breast cancer		
	Cancer		
	Cancer		
	Cancer		
	Cancer		
	Chronic myeloid leukemia		
	Colon cancer		
	Endometrial cancer		
	Gastric cancer		
	Glioma		
	Liver cancer		
	Lung cancer		
	Lung cancer		
	Melanoma		
	Pancreatic cancer		
	Prostate cancer		
	Thyroid cancer		
	Viral carcinogenesis		
VEGFA	Atherosclerosis		
	Bladder cancer		
	Cancer		
	Cancer		
	Diabetes melitus		
	Pancreatic cancer		
	Renal cell carcinoma		

Πίνακας 9: Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων γονιδίων: μολυσματικών ασθενειών της βάσης δεδομένων Kegg

Γονίδια	Μολυσματικές ασθένειες βάσης δεδομένων Kegg
Shigellosis	ACTG1
Salmonella infection	ACTG1
Yersinia infection	ACTG1
Bacterial invasion of epithelial cells	ACTG1
Escherichia coli infection	ACTG1
Human cytomegalovirus infection	AKT1
Human T-cell leukemia virus 1 infection	AKT1
Hepatitis B	AKT1
Hepatitis C	AKT1
Shigellosis	AKT1
EBV infection	AKT1
HPV infection	AKT1
Salmonella infection	AKT1
Yersinia infection	AKT1
Chagas disease	AKT1
HIV infection	AKT1
Tuberculosis	AKT1
Shigellosis	CD14
Salmonella infection	CD14
Tuberculosis	CD14
Human T-cell leukemia virus 1 infection	CD3D
EBV infection	CD3D
Chagas disease	CD3D
HIV infection	CD3D
Human T-cell leukemia virus 1 infection	CD3G
EBV infection	CD3G
Chagas disease	CD3G
HIV infection	CD3G
Yersinia infection	CD8A
Bacterial invasion of epithelial cells	CDH1
HPV infection	COL9A3
Human cytomegalovirus infection	CTNNB1
Hepatitis C	CTNNB1
HPV infection	CTNNB1
Salmonella infection	CTNNB1
Bacterial invasion of epithelial cells	CTNNB1
Tuberculosis	CTSS
Human cytomegalovirus infection	CXCL12
Human cytomegalovirus infection	CXCR4
HIV infection	CXCR4
Human cytomegalovirus infection	E2F1

Human T-cell leukemia virus 1 infection	E2F1
Hepatitis B	E2F1
Hepatitis C	E2F1
EBV infection	E2F1
HPV infection	E2F1
Human cytomegalovirus infection	EGFR
Hepatitis C	EGFR
Shigellosis	EGFR
HPV infection	EGFR
Escherichia coli infection	FYN
Shigellosis	HCLS1
Bacterial invasion of epithelial cells	HCLS1
Escherichia coli infection	HCLS1
Shigellosis	HK3
Human cytomegalovirus infection	HLA-A
Human T-cell leukemia virus 1 infection	HLA-A
EBV infection	HLA-A
HPV infection	HLA-A
HIV infection	HLA-A
Salmonella infection	HSP90AA1
HPV infection	IRF1
Human T-cell leukemia virus 1 infection	LCK
Yersinia infection	LCK
Human cytomegalovirus infection	MYC
Human T-cell leukemia virus 1 infection	MYC
Hepatitis B	MYC
Hepatitis C	MYC
EBV infection	MYC
Salmonella infection	MYC
Human cytomegalovirus infection	NFKB1
Human T-cell leukemia virus 1 infection	NFKB1
Hepatitis B	NFKB1
Hepatitis C	NFKB1
Shigellosis	NFKB1
EBV infection	NFKB1
HPV infection	NFKB1
Salmonella infection	NFKB1
Yersinia infection	NFKB1
Chagas disease	NFKB1
HIV infection	NFKB1
Tuberculosis	NFKB1
Escherichia coli infection	NFKB1
Human cytomegalovirus infection	NRAS
Human T-cell leukemia virus 1 infection	NRAS

Hepatitis B	NRAS
Hepatitis C	NRAS
HPV infection	NRAS
HIV infection	NRAS
Human cytomegalovirus infection	PIK3CA
Human T-cell leukemia virus 1 infection	PIK3CA
Hepatitis B	PIK3CA
Hepatitis C	PIK3CA
Shigellosis	PIK3CA
EBV infection	PIK3CA
HPV infection	PIK3CA
Salmonella infection	PIK3CA
Yersinia infection	PIK3CA
Chagas disease	PIK3CA
HIV infection	PIK3CA
Bacterial invasion of epithelial cells	PIK3CA
Salmonella infection	PTPRC
Human T-cell leukemia virus 1 infection	SMAD4
Hepatitis B	SMAD4
Human cytomegalovirus infection	SRC
Hepatitis B	SRC
Shigellosis	SRC
Yersinia infection	SRC
Bacterial invasion of epithelial cells	SRC
Tuberculosis	SRC
Escherichia coli infection	SRC
Human cytomegalovirus infection	STAT3
Hepatitis B	STAT3
Hepatitis C	STAT3
EBV infection	STAT3
Human T-cell leukemia virus 1 infection	TGFB1
Hepatitis B	TGFB1
Chagas disease	TGFB1
Tuberculosis	TGFB1
Human cytomegalovirus infection	TNF
Human T-cell leukemia virus 1 infection	TNF
Hepatitis B	TNF
Hepatitis C	TNF
Shigellosis	TNF
EBV infection	TNF
HPV infection	TNF
Salmonella infection	TNF
Yersinia infection	TNF
Chagas disease	TNF

HIV infection	TNF
Tuberculosis	TNF
Escherichia coli infection	TNF
Human cytomegalovirus infection	TP53
Human T-cell leukemia virus 1 infection	TP53
Hepatitis B	TP53
Hepatitis C	TP53
Shigellosis	TP53
EBV infection	TP53
HPV infection	TP53
Escherichia coli infection	TUBB3
Human T-cell leukemia virus 1 infection	VDAC1
Shigellosis	VDAC1
Human cytomegalovirus infection	VEGFA
HPV infection	VEGFA

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στις μέρες μας, η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε σε πληθώρα πληροφοριών οι οποίες είναι δύσκολα διαχειρίσιμες, και για αυτό δημιουργήθηκαν νέες μέθοδοι αναλύσεων με σκοπό να παραχθεί νέα γνώση, η οποία θα βασίζεται στη συνδυαστική πληροφορία, προσφέροντας πιο έγκυρα, και γρηγορότερα αποτελέσματα. Οι θετικές επιστήμες είναι ένας κλάδος συνεχώς εξελισσόμενος και ο τομέας της βιολογίας και της βιοπληροφορικής, ακολουθούν ραγδαία ανάπτυξη. Τα γονίδια, την τελευταία δεκαετία έχουν ενταχθεί δυναμικά στο ενδιαφέρον των ερευνητών καθώς αποδεικνύεται, συνεχώς, ο σημαντικός τους ρόλος στη λειτουργία των οργανισμών. Η προσπάθεια της ενίσχυσης της ποιότητας ζωής των ανθρώπων οδηγεί στη δημοσίευση πολλών μελετών και μετα-αναλύσεων με σκοπό τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης των γονιδίων και συσχετισμό τους με ανθρώπινες ασθένειες. Η συστηματική ανασκόπηση όλων των μετα-αναλύσεων της διαθέσιμης βιβλιογραφίας που σχετίζονται με την έκφραση των γονιδίων και τη συσχέτισή τους με ανθρώπινες ασθένειες, αποτέλεσε αντικείμενο της παρούσας ερευνητικής εργασίας. Όλες οι έρευνες μελετήθηκαν και καταγράφηκαν όσες ήταν σχετικές, χρησιμοποιώντας ως γνώμονα, τα στατιστικά μεγέθη DOR, HR, SENSITIVITY, SPECIFICITY, για τα δεδομένα που ήταν στατιστικώς σημαντικά και αφορούσαν το σύνολο του πληθυσμού. Τα δεδομένα που δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ή δεν προσδιορίζονταν από στατιστικά μεγέθη, αφαιρέθηκαν από την έρευνα (συνολικός αριθμός μελετών : 389). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από 189 μετα-αναλύσεις υπέδειξαν έναν μεγάλο αριθμό συσχετίσεων με 119 διαφορετικά γονίδια συσχετισμένα με 11 ασθένειες, δημιουργώντας 139 ζεύγη diseases:genes, από τα οποία, τα 136 ζεύγη είναι καρκίνοι και τα 3 αφορούν άλλες ασθένειες (coronary artery disease). Η υπερέκφραση 68 γονιδίων, σχετιζόταν με την παρουσία ασθένειας. Πενήντα γονίδια υποεκφραζόμενα, συσχετίστηκαν επίσης με κάποια ασθένεια, ενώ παράλληλα υπήρχε ένα μοναδικό γονίδιο που παρουσίαζε υπερέκφραση στον καρκίνο του συκωτιού και υποέκφραση στον καρκίνο του στομάχου (HER2).

Για την οπτικοποίηση των δεδομένων έκφρασης χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Heatmap. Οπτικοποιεί υποεκφραζόμενα και υπερεκφραζόμενα γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες. Τα δεδομένα που εισήχθησαν ήταν όλα τα γονίδια που είτε μόνο υπερεκφράζονταν είτε μόνο υποεκφράζονταν. Επιπλέον, για την καλύτερη αναπαράσταση των συσχετίσεων δημιουργήθηκε δίκτυο συσχετίσεων με τη βοήθεια του εργαλείου Cytoscape, στο οποίο τα διαφορετικά εκφραζόμενα γονίδια συνδέονται με ασθένειες. Από τα 119 γονίδια για τα οποία παρουσιάσαμε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, βρήκαμε ότι μόνο για τα 34 από αυτά έχει η βάση δεδομένων Kegg Pathways συσχετίσεις με ασθένειες. Η επιπλέον πληροφορία που δίνει η KEGG είναι ότι

για 27 από τα 34 κοινά γονίδια δίνει επιπλέον συσχετίσεις με ασθένειες, ενώ για 7 από αυτά, παρουσιάζει συσχετίσεις με μολυσματικές ασθένειες από βακτήρια και ιούς.

Στην έρευνά μας, τέσσερα γονίδια (EGFR, MYC, NRAS, TGFB1), βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με τις ασθένειες του καρκίνου του στομάχου (EGFR, MYC) και του πνεύμονα (NRAS, TGFB1) και υπάρχει συμφωνία (concordance %), της παρούσας μελέτης με τα δεδομένα γονιδίων συσχετίσεων της βάσης KEGG.

Τέλος, με την προσαρμογή του p-value με τον δείκτη FDR <0.001 , προέκυψαν 235 ζεύγη γονιδίων ασθενειών στην KEGG, εκ των οποίων τα τέσσερα ζεύγη που προαναφέραμε ήταν κοινά (γονίδια-ασθένειες) και στη δική μας έρευνα. Τα υπολοιπούμενα 231 ζεύγη γονιδίων: ασθενειών της KEGG, χρήζουν περαιτέρω έρευνας καθώς μπορεί να αποτελούν ζεύγη γονιδίων-ασθενειών:συσχετιζόμενα με τον σίδηρο κάτι που μπορεί να οδηγήσει και στον εμπλουτισμό της βάσης δεδομένων KEGG με τα ζεύγη ασθενειών:γονιδίων που προέκυψαν από την έρευνά μας.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] P. Brissot, M.-B. Troadec, O. Loréal, and E. Brissot, "Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018," *Transfusion Clinique et Biologique*, vol. 26, no. 1, pp. 80-88, 2019.
- [2] P. Ponka, and C. N. Lok, "The transferrin receptor: role in health and disease," *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 31, no. 10, pp. 1111-37, Oct, 1999.
- [3] Y. Cheng, O. Zak, P. Aisen, S. C. Harrison, and T. Walz, "Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex," *Cell*, vol. 116, no. 4, pp. 565-76, Feb 20, 2004.
- [4] P. Aisen, "Transferrin receptor 1," *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 36, no. 11, pp. 2137-43, Nov, 2004.
- [5] K. Gkouvatsos, G. Papanikolaou, and K. Pantopoulos, "Regulation of iron transport and the role of transferrin," *Biochim Biophys Acta*, vol. 1820, no. 3, pp. 188-202, Mar, 2012.
- [6] M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, and N. C. Andrews, "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism," *Cell*, vol. 117, no. 3, pp. 285-97, Apr 30, 2004.
- [7] B. H. B. Day, "ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 28ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου."
- [8] F. Bou-Abdallah, "The iron redox and hydrolysis chemistry of the ferritins," *Biochim Biophys Acta*, vol. 1800, no. 8, pp. 719-31, Aug, 2010.
- [9] A. Donovan, C. A. Lima, J. L. Pinkus, G. S. Pinkus, L. I. Zon, S. Robine, and N. C. Andrews, "The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis," *Cell Metab*, vol. 1, no. 3, pp. 191-200, Mar, 2005.
- [10] J. G. Quigley, Z. Yang, M. T. Worthington, J. D. Phillips, K. M. Sabo, D. E. Sabath, C. L. Berg, S. Sassa, B. L. Wood, and J. L. Abkowitz, "Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis," *Cell*, vol. 118, no. 6, pp. 757-66, Sep 17, 2004.
- [11] S.-R. Pasricha, J. Tye-Din, M. U. Muckenthaler, and D. W. Swinkels, "Iron deficiency," *The Lancet*, vol. 397, no. 10270, pp. 233-248, 2021.
- [12] N. Murawska, A. Fabisiak, and J. Fichna, "Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 22, no. 5, pp. 1198-1208, 2016.
- [13] Z. Mei, M. E. Cogswell, A. C. Looker, C. M. Pfeiffer, S. E. Cusick, D. A. Lacher, and L. M. Grummer-Strawn, "Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006," *The American journal of clinical nutrition*, vol. 93, no. 6, pp. 1312-1320, 2011.
- [14] L. Hallberg, M. Brune, and L. Rossander, "The role of vitamin C in iron absorption," *International journal for vitamin and nutrition research. Supplement= Internationale Zeitschrift fur Vitamin-und Ernährungsforschung. Supplement*, vol. 30, pp. 103-108, 1989.
- [15] T. Ems, K. St Lucia, and M. R. Huecker, "Biochemistry, iron absorption," *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing, 2021.
- [16] A. Moore Heslin, A. O'Donnell, M. Buffini, A. P. Nugent, J. Walton, A. Flynn, and B. A. McNulty, "Risk of iron overload in obesity and implications in metabolic health," *Nutrients*, vol. 13, no. 5, pp. 1539, 2021.
- [17] P. Knekt, A. Reunanen, H. Takkunen, A. Aromaa, M. Heliövaara, and T. Hakuunen, "Body iron stores and risk of cancer," *International journal of cancer*, vol. 56, no. 3, pp. 379-382, 1994.
- [18] E. Balogh, G. Paragh, and V. Jeney, "Influence of iron on bone homeostasis," *Pharmaceuticals*, vol. 11, no. 4, pp. 107, 2018.
- [19] J. T. Salonen, K. Nyyssönen, H. Korpela, J. Tuomilehto, R. Seppänen, and R. Salonen, "High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men," *Circulation*, vol. 86, no. 3, pp. 803-811, 1992.

- [20] J. R. Choudhury, R. Guddneppanavar, G. Saluta, G. L. Kucera, and U. Bierbach, "Tuning the DNA conformational perturbations induced by cytotoxic platinum–acridine bisintercalators: effect of metal cis/trans isomerism and DNA threading groups," *Journal of medicinal chemistry*, vol. 51, no. 11, pp. 3069-3072, 2008.
- [21] D. H. Boldt, "New perspectives on iron: an introduction," *The American journal of the medical sciences*, vol. 318, no. 4, pp. 207-212, 1999.
- [22] J. L. Riechmann, "Transcriptional regulation: a genomic overview," *The Arabidopsis Book/American Society of Plant Biologists*, vol. 1, 2002.
- [23] W. EpSTEIN, and J. R. Beckwith, "Regulation of gene expression," *Annual review of biochemistry*, vol. 37, no. 1, pp. 411-436, 1968.
- [24] H. Donato, and M. Donato, "Stages for undertaking a systematic review," *Acta medica portuguesa*, vol. 32, no. 3, pp. 227-235, 2019.
- [25] L. V. Hedges, "Meta-analysis," *Journal of Educational Statistics*, vol. 17, no. 4, pp. 279-296, 1992.
- [26] E. Stovold, D. Beecher, R. Foxlee, and A. Noel-Storr, "Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram," *Systematic reviews*, vol. 3, no. 1, pp. 1-5, 2014.
- [27] L. V. Hedges, "Fixed effects models," *The handbook of research synthesis*, vol. 285, 1994.
- [28] S. Chinn, "A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis," *Statistics in medicine*, vol. 19, no. 22, pp. 3127-3131, 2000.
- [29] R. G. Newcombe, "A deficiency of the odds ratio as a measure of effect size," *Statistics in Medicine*, vol. 25, no. 24, pp. 4235-4240, 2006.
- [30] L. V. Hedges, "A random effects model for effect sizes," *Psychological bulletin*, vol. 93, no. 2, pp. 388, 1983.
- [31] B. Biggerstaff, and R. Tweedie, "Incorporating variability in estimates of heterogeneity in the random effects model in meta-analysis," *Statistics in medicine*, vol. 16, no. 7, pp. 753-768, 1997.
- [32] W. Van Den Noortgate, and P. Onghena, "Parametric and nonparametric bootstrap methods for meta-analysis," *Behavior Research Methods*, vol. 37, no. 1, pp. 11-22, 2005.
- [33] P. T. von Hippel, "The heterogeneity statistic I2 can be biased in small meta-analyses," *BMC medical research methodology*, vol. 15, no. 1, pp. 1-8, 2015.
- [34] D. V. Dawson, D. R. Blanchette, and B. L. Pihlstrom, "Application of Biostatistics in Dental Public Health," *Burt and Eklund's Dentistry, Dental Practice, and the Community*, pp. 131-153: Elsevier, 2021.
- [35] J. D. Kalbfleisch, and R. L. Prentice, "Estimation of the average hazard ratio," *Biometrika*, vol. 68, no. 1, pp. 105-112, 1981.
- [36] A. S. Glas, J. G. Lijmer, M. H. Prins, G. J. Bonsel, and P. M. Bossuyt, "The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance," *Journal of clinical epidemiology*, vol. 56, no. 11, pp. 1129-1135, 2003.
- [37] A. P. Bradley, "The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms," *Pattern recognition*, vol. 30, no. 7, pp. 1145-1159, 1997.
- [38] R. Edgar, M. Domrachev, and A. E. Lash, "Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository," *Nucleic acids research*, vol. 30, no. 1, pp. 207-210, 2002.
- [39] K. Canese, and S. Weis, "PubMed: the bibliographic database," *The NCBI handbook*, vol. 2, no. 1, 2013.
- [40] S. Babicki, D. Arndt, A. Marcu, Y. Liang, J. R. Grant, A. Maciejewski, and D. S. Wishart, "Heatmapper: web-enabled heat mapping for all," *Nucleic acids research*, vol. 44, no. W1, pp. W147-W153, 2016.
- [41] M. Kohl, S. Wiese, and B. Warscheid, "Cytoscape: software for visualization and analysis

- of biological networks," *Data mining in proteomics*, pp. 291-303: Springer, 2011.
- [42] C. v. Mering, M. Huynen, D. Jaeggi, S. Schmidt, P. Bork, and B. Snel, "STRING: a database of predicted functional associations between proteins," *Nucleic acids research*, vol. 31, no. 1, pp. 258-261, 2003.
- [43] M. Kanehisa, "The KEGG database." pp. 91-100.

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συγκεντρωτικός πίνακας γονίδιων ,ασθενειών και FDR που προέκυψαν από την KEGG.

term description	false discovery rate	matching proteins in your network (labels)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
------------------	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Non-alcoholic fatty liver disease	0.00019	TGF B1	NFKB1	PIK3 CA	IRS1	TNF	CE-BPA	AKT 1												
NF-kappa B signaling pathway	0.00020	NFK B1	CD14	LCK	PAR P1	CXC L12	TNF													
Inflammatory bowel disease	0.00020	TGF B1	NFKB1	STA T3	FOX P3	TNF														
Hippo signaling pathway	0.00022	TGF B1	ID2	CDH 1	SMA D4	CTN NB1	ACT G1	MYC												
Antigen processing and presentation	0.00024	HSP 90A A1	CTSS	HLA -A	CD8 A	TNF														
Insulin resistance	0.00026	NFK B1	PIK3C A	STA T3	IRS1	TNF	AKT 1													
Fc epsilon RI signaling pathway	0.00029	PIK3 CA	FYN	NRA S	TNF	AKT 1														
Renal cell carcinoma	0.00029	TGF B1	PIK3C A	NRA S	AKT 1	VEG FA														
Neurotrophin signaling pathway	0.00035	NFK B1	PIK3C A	TP5 3	IRS1	NRA S	AKT 1													
Tuberculosis	0.00036	TGF B1	NFKB1	CD1 4	CTS S	SRC	TNF	AKT 1												
Transcriptional misregulation in cancer	0.00040	NFK B1	ID2	TP5 3	PPA RG	CD1 4	CE-BPA	MYC												
AMPK signaling pathway	0.00044	RAB 2A	PIK3C A	PPA RG	IRS1	SCD	AKT 1													
Natural killer cell mediated cytotoxicity	0.00046	PIK3 CA	LCK	FYN	NRA S	HLA -A	TNF													
Pathogenic Escherichia coli infection	0.00065	NFK B1	HCLS1	TUB B3	FYN	SRC	TNF	ACT G1												
Intestinal immune network for IgA production	0.00069	TGF B1	ICOS	CXC L12	CXC R4															
Estrogen signaling pathway	0.00072	PIK3 CA	EGFR	HSP 90A A1	NRA S	SRC	AKT 1													
Type II diabetes mellitus	0.00086	PIK3 CA	HK3	IRS1	TNF															
Phagosome	0.00099	NCF 1	CD14	TUB B3	CTS S	HLA -A	ACT G1													
TGF-beta signaling pathway	0.0010	TGF B1	ID2	SMA D4	TNF	MYC														
Hematopoietic cell lineage	0.0010	CD3 D	CD14	CD8 A	TNF	CD3 G														
IL-17 signaling pathway	0.0011	NFK B1	HSP90 AA1	S10 OA8	S10 OA9	TNF														
Regulation of actin cytoskeleton	0.0011	PIK3 CA	EGFR	NRA S	SRC	CXC L12	CXC R4	ACT G1												
Alzheimer disease	0.0012	NFK B1	PIK3C A	VDA C1	IRS1	TUB B3	CTN NB1	NRA S	TN F	AK T1										
mTOR signaling pathway	0.0013	PIK3 CA	IRS1	NRA S	LPIN 1	TNF	AKT 1													
Wnt signaling pathway	0.0014	RSP O4	SFRP1	TP5 3	SMA D4	CTN NB1	MYC													
Amoebiasis	0.0014	TGF B1	NFKB1	PIK3 CA	CD1 4	TNF														
Toll-like receptor signaling pathway	0.0015	NFK B1	PIK3C A	CD1 4	TNF	AKT 1														
Ras signaling pathway	0.0017	NFK B1	PIK3C A	EGF R	RIN 1	NRA S	AKT 1	VEG FA												
Toxoplasmosis	0.0017	TGF B1	NFKB1	STA T3	TNF	AKT 1														
Influenza A	0.0019	NFK B1	PIK3C A	VDA C1	TNF	AKT 1	ACT G1													
Longevity regulating pathway - multiple species	0.0020	PIK3 CA	IRS1	NRA S	AKT 1															
Mitophagy - animal	0.0022	TP5 3	E2F1	NRA S	SRC															
TNF signaling pathway	0.0022	NFK B1	IRF1	PIK3 CA	TNF	AKT 1														
Endocytosis	0.0023	EGF R	RAB11 FIP1	SRC	HLA -A	CXC R4	ASA P1	RAB 31												
Axon guidance	0.0026	PIK3 CA	FYN	NRA S	SRC	CXC L12	CXC R4													
Growth hormone synthesis, secretion and action	0.0027	PIK3 CA	STAT3	IRS1	NRA S	AKT 1														
Platelet activation	0.0031	PIK3 CA	FYN	SRC	AKT 1	ACT G1														
Leishmaniasis	0.0031	TGF B1	NFKB1	NCF 1	TNF															
Pertussis	0.0038	NFK B1	IRF1	CD1 4	TNF															
Insulin signaling pathway	0.0043	PIK3 CA	HK3	IRS1	NRA S	AKT 1														
Rheumatoid arthritis	0.0060	TGF B1	CXCL1 2	TNF	VEG FA															
Phospholipase D signaling pathway	0.0064	PIK3 CA	EGFR	FYN	NRA S	AKT 1														
Gap junction	0.0064	EGF R	TUBB3	NRA S	SRC															

Th1 and Th2 cell differentiation	0.0064	NFK B1	CD3D	LCK	CD3 G														
Necroptosis	0.0067	STAT3	VDAC1	HSP 90A A1	PAR P1	TNF													
Carbohydrate digestion and absorption	0.0080	PIK3 CA	HK3	AKT 1															
Progesterone-mediated oocyte maturation	0.0081	CDC 25B	PIK3C A	HSP 90A A1	AKT 1														
Choline metabolism in cancer	0.0086	PIK3 CA	EGFR	NRA S	AKT 1														
JAK-STAT signaling pathway	0.0087	PIK3 CA	STAT3	EGF R	AKT 1	MYC													
Malaria	0.0087	TGF B1	TNF	PEC AM 1															
Cholinergic synapse	0.0133	PIK3 CA	FYN	NRA S	AKT 1														
Regulation of lipolysis in adipocytes	0.0133	PIK3 CA	IRS1	AKT 1															
Legionellosis	0.0137	NFK B1	CD14	TNF															
Viral myocarditis	0.0137	FYN	HLA-A	ACT G1															
Prion disease	0.0153	PIK3 CA	VDAC1	NCF 1	TUB B3	FYN	TNF												
GnRH secretion	0.0192	PIK3 CA	NRAS	AKT 1															
Autophagy - animal	0.0224	PIK3 CA	IRS1	NRA S	AKT 1														
Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	0.0224	NFK B1	EGFR	SRC															
Apelin signaling pathway	0.0227	CDH 1	SMAD 4	NRA S	AKT 1														
PPAR signaling pathway	0.0294	PPA RG	SCD	ACS L1															
Oxytocin signaling pathway	0.0342	EGF R	NRAS	SRC	ACT G1														
Tight junction	0.0393	ERB B2	HCLS1	SRC	ACT G1														
Galactose metabolism	0.0394	GAL M	HK3																
Antifolate resistance	0.0414	NFK B1	TNF																
cGMP-PKG signaling pathway	0.0434	VDA C1	KCNM A1	IRS1	AKT 1														
GnRH signaling pathway	0.0436	EGF R	NRAS	SRC															
Hypertrophic cardiomyopathy	0.0436	TGF B1	TNF	ACT G1															
Allograft rejection	0.0475	HLA -A	TNF																
Amyotrophic lateral sclerosis	0.0491	VDA C1	TP53	TUB B3	ANG	TNF	ACT G1												