



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

# Εμπειρική αποτίμηση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης lncRNA

**Δάφνη Γκορτσίλα**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**Υπεύθυνος**  
**Παναγιώτα Κοντού – Παντελής Μπάγκος**

**Λαμία, Σεπτέμβριος 2021**





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

# Εμπειρική αποτίμηση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης lncRNA

**Δάφνη Γκορτσίλα**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**Επιβλέπων/σα**  
**Παναγιώτα Κοντού – Παντελής Μπάγκος**

Λαμία, Σεπτέμβριος 2021

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

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

Ημερομηνία: 29/9/2021

Η Δηλούσα

Δάφνη Γκορτσίλα

(Υπογραφή)

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

# Εμπειρική αποτίμηση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης lncRNA

**Δάφνη Γκορτσίλα**

## **Τριμελής Επιτροπή:**

Παναγιώτα Κοντού, ΠΔ407/80 (επιβλέπουσα)

Παντελής Μπάγκος, Καθηγητής (επιβλέπων)

Άρτεμις Χατζηγεωργίου, Καθηγήτρια

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	1
Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
1. Εισαγωγή.....	4
1. Τα lncRNAs.....	4
1.1 Οι συσχετίσεις των lncRNAs .....	4
1.2 Γενετική ποικιλομορφία των lncRNAs .....	4
1.3 Μετα-ανάλυση.....	6
1.3.1 Ετερογένεια .....	7
1.3.2 Μέγεθος επίδρασης.....	8
1.3.3 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων .....	11
1.3.4 Η διαδικασία της μετα-ανάλυσης .....	12
1.4 Ανάλυση δικτύου (network analysis) .....	12
1.4.1 Διμερείς γράφοι.....	12
1.4.2 Προβολή διμερούς γράφου.....	14
1.4.3 Είδη διμερών βιολογικών δικτύων .....	14
2. Υλικά και Μέθοδοι .....	16
3. Αποτελέσματα.....	18
3.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας .....	18
3.2 Στατιστική Ανάλυση.....	21
3.2.1 Τα lncRNAs με το μεγαλύτερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων 21	
3.2.2 Τα lncRNAs με το μικρότερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων	25
3.2.3 Οι ασθένειες με το μεγαλύτερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων 26	
3.2.4 Λεπτομέρειες για τις μετα-αναλύσεις (StudyInfo).....	30
3.2.5 Το μοτίβο έκφρασης του lncRNA (Expression pattern).....	31
3.2.6 Φυλή (Race).....	31
3.2.7 Χώρα (Country) .....	32
3.2.8 Έτος δημοσίευσης της έρευνας (Year) .....	33
3.2.9 Στατιστική ανάλυση ποσοτικών μεταβλητών .....	33
3.3 Ανάλυση δικτύου.....	35
3.3.1 Ανάλυση δικτύου που συμπεριλαμβάνει την κατηγορία multicancers.....	35
3.3.2 Ανάλυση δικτύου που δεν συμπεριλαμβάνει την κατηγορία multicancers .	42

4.	Συμπεράσματα.....	47
5.	Βιβλιογραφία.....	48
6.	Παράρτημα.....	52

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2020-2021 υπό την επίβλεψη του καθηγητή Παντελή Μπάγκου, και της διδάσκουσας Παναγιώτας Κοντού. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τους δύο πολύ για την όμορφη συνεργασία μας, και ιδιαίτερα την κα Κοντού για τη διαρκή στήριξη και βοήθεια σε σχέση με όλα τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, και ιδιαιτέρως τη μητέρα μου, που όλα αυτά τα χρόνια είναι ασταμάτητα στο πλευρό μου, στηρίζοντας με και στις χαρές και στις λύπες και ενσταλάζοντας μου αξίες ζωής. Δεν θα ήμουν ο άνθρωπος που είμαι χωρίς αυτή.



## Περίληψη

Τα lncRNAs αποτελούν μόρια RNA μεγαλύτερα σε μήκος από 200 νουκλεοτίδια, τα οποία δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες και έχουν ρυθμιστικό ρόλο. Για το λόγο αυτό, η μη ισορροπημένη έκφραση τους οδηγεί στην παρουσία πολλών ασθενειών, με τη συντριπτική πλειοψηφία αυτών να είναι διάφοροι τύποι καρκίνου. Στην παρούσα εργασία ερευνήθηκαν όλες οι μετα-αναλύσεις που αφορούσαν συσχετίσεις lncRNAs και ασθενειών. Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για να εξαχθεί η απαραίτητη βιβλιογραφία ήταν η Pubmed. Βασικές πληροφορίες σχετικά με το είδος του lncRNA και της ασθένειας, την έκφραση του, το πλήθος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις, την ετερογένεια, τη χώρα, τη φυλή αλλά και το έτος που έγινε η μετα-ανάλυση, καταγράφηκαν και στη συνέχεια αναλύθηκαν με περιγραφική στατιστική και ανάλυση δικτύων. Όπως ήταν εμφανές στα αποτελέσματα, τα 76 lncRNAs που καταγράφηκαν είχαν όλα πολύ ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Τα πιο συχνά ερευνημένα από αυτά ήταν το MALAT1, το HOTAIR, το UCA1, το PVT1, το XIST, το NEAT1 και το TUGA1. Για όλα με εξαίρεση το NEAT1, βρέθηκε ότι η υπερ-έκφραση τους συνδέεται με αρκετά είδη καρκίνων. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε από τη βιβλιογραφία πως για πολλά lncRNAs δεν υπήρχε επαρκής αριθμός ερευνών άρα και μετα-αναλύσεων. Κρίνεται σημαντικό επομένως, να γίνει περαιτέρω ανάλυση πάνω σε μεμονωμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός συγκεκριμένου lncRNA και μιας ασθένειας, καθώς επίσης και διερεύνησης της επίδρασης των lncRNAs με τα miRNAs προκειμένου να υπάρξει μεγαλύτερη κατανόηση, άρα καλύτερη πρόγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου, αλλά και άλλων σύνθετων ασθενειών.

**Λέξεις-κλειδιά:** lncRNAs, καρκίνος, μετα-ανάλυση, ανάλυση δικτύων

## Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a type of RNA, defined as being transcripts with lengths exceeding 200 nucleotides that are not translated into protein and they have a regulatory functions. For this reason, dysregulation of their expression leads to the presence of many diseases, most of them cancers. In this thesis, all the meta-analyses concerning lncRNAs and their associations with diseases were analyzed. The Pubmed database was used for the bibliography screening and data extraction. Important information concerning the type of lncRNA, the disease, the expression pattern, the number of studies that were included in the meta-analyses, the heterogeneity, the country, the race and the year that the meta-analysis was performed, was recorded and afterwards analyzed with descriptive statistics and network analysis. 347 associations between lncRNAs and diseases were found. A total of 76 unique lncRNAs were recorded and 23 different categories of diseases, of which 22 are unique diseases / types of cancer and the 23rd concerns the additional category of "multicancers" disease which contains many different types of cancers. The most frequently analyzed lncRNAs were MALAT1, HOTAIR, UCA1, PVT1, XIST, NEAT1 and TUGA1. All of them except for NEAT1, were found upregulated in many cancer types. However, the bibliography research reveals that many lncRNAs, weren't analyzed extensively and therefore there is a lack of studies and meta-analyses. Concluding, it's important for further analysis to be conducted, concerning interactions of specific lncRNAs with a disease type, as well as further research on the effect of lncRNAs to miRNAs, in order to have greater understanding and consequently better prognosis and treatment of cancer, and other complex diseases.

**Keywords:** lncRNAs, cancer, meta-analysis, network analysis

# 1. Εισαγωγή

## 1. Τα lncRNAs

Τα μακρά μη κωδικοποιητικά RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) είναι μόρια RNA μεγαλύτερα από 200 νουκλεοτίδια, τα οποία δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Συνεργάζονται με τα microRNAs (miRNAs) προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε όλα τα επίπεδα (μεταγραφικά, μετα-μεταγραφικά, μετα-μεταφραστικά). Για αυτό το λόγο, τα lncRNAs παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές διεργασίες (Perkel, 2018; Yoon et al., 2014).

### 1.1 Οι συσχετίσεις των lncRNAs

Ακριβώς επειδή τα lncRNAs είναι σημαντικά σε πολλές κυτταρικές διαδικασίες, η μη ομαλή λειτουργία τους επιφέρει τρομερές επιπτώσεις για το κύτταρο. Συνεπώς, η διατάραξη στην έκφραση των lncRNAs έχει ως αποτέλεσμα να συσχετίζονται με πολλές ασθένειες, με την πιο συχνή να είναι ο καρκίνος. Τα τελευταία χρόνια έχουν ενταθεί οι έρευνες για την ανάλυση της σχέσης τους με ανθρώπινες ασθένειες (Huang et al., 2018).

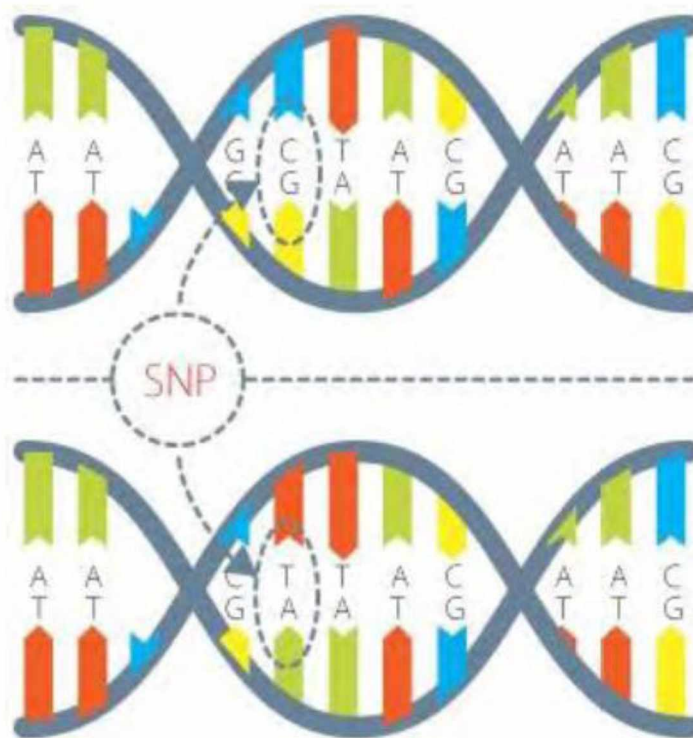
### 1.2 Γενετική ποικιλομορφία των lncRNAs

Ως γονίδιο, ορίζεται το τμήμα του DNA, το οποίο περιέχει πληροφορίες για τη σύνθεση είτε πολυπεπτιδίου, είτε μορίου RNA. Τα γονίδια τα οποία βρίσκονται σε όμοιες γενετικές θέσεις των ομόλογων χρωμοσωμάτων και ελέγχουν την ίδια ιδιότητα (με ενδεχομένως διαφορετικό τρόπο), ονομάζονται αλληλόμορφα. Επειδή πολλές γενετικές θέσεις καθορίζονται από τη δημιουργία αλληλόμορφων γονιδίων, τα άτομα ενός πληθυσμού εμφανίζουν πολλούς διαφορετικούς φαινοτύπους. Ο γονιδιακός πολυμορφισμός ορίζεται ως την εμφάνιση πολλαπλών αλληλομόρφων σε μια γενετική θέση στην οποία τουλάχιστον δύο αλληλόμορφα εμφανίζονται με συχνότητα μεγαλύτερη από 1% (Pawson & Linding, 2008).

Οι πολυμορφισμοί αποτελούν συχνό φαινόμενο. Σε κάποιες περιπτώσεις προσδίδουν πλεονεκτήματα στον οργανισμό που τους φέρει, ενώ σε άλλες οδηγούν στην εμφάνιση ασθένειας. Κάποιες φορές δεν έχουν καμία απολύτως επίπτωση (Pawson &

Linding, 2008). Οι κυριότερες κατηγορίες των γονιδιακών πολυμορφισμών είναι: οι πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) όπου μια βάση αντικαθίσταται από μια άλλη, οι επαναληπτικές ακολουθίες οι οποίες συνήθως εμφανίζονται σε μη κωδικές περιοχές του DNA, και οι προσθήκες ή ελλείψεις διαδοχικών βάσεων στο γενετικό υλικό, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων και στην εμφάνιση διαφορετικού φαινοτύπου (*Thompson & Thompson Genetics in Medicine - 8th Edition*, n.d.).

Ένα γονίδιο lncRNA συνήθως έχει περισσότερους από έναν πολυμορφισμούς, που πολλοί από αυτούς φαίνεται πως σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Huang et al., 2018). Αυτή τη στιγμή, οι πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) είναι αυτοί που προκαλούν την μεγαλύτερη ανησυχία, μιας και φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκφραση και τη λειτουργία των lncRNAs, ενώ είναι πολύ συχνά παρόντες στα γονίδια τους (F et al., 2018).

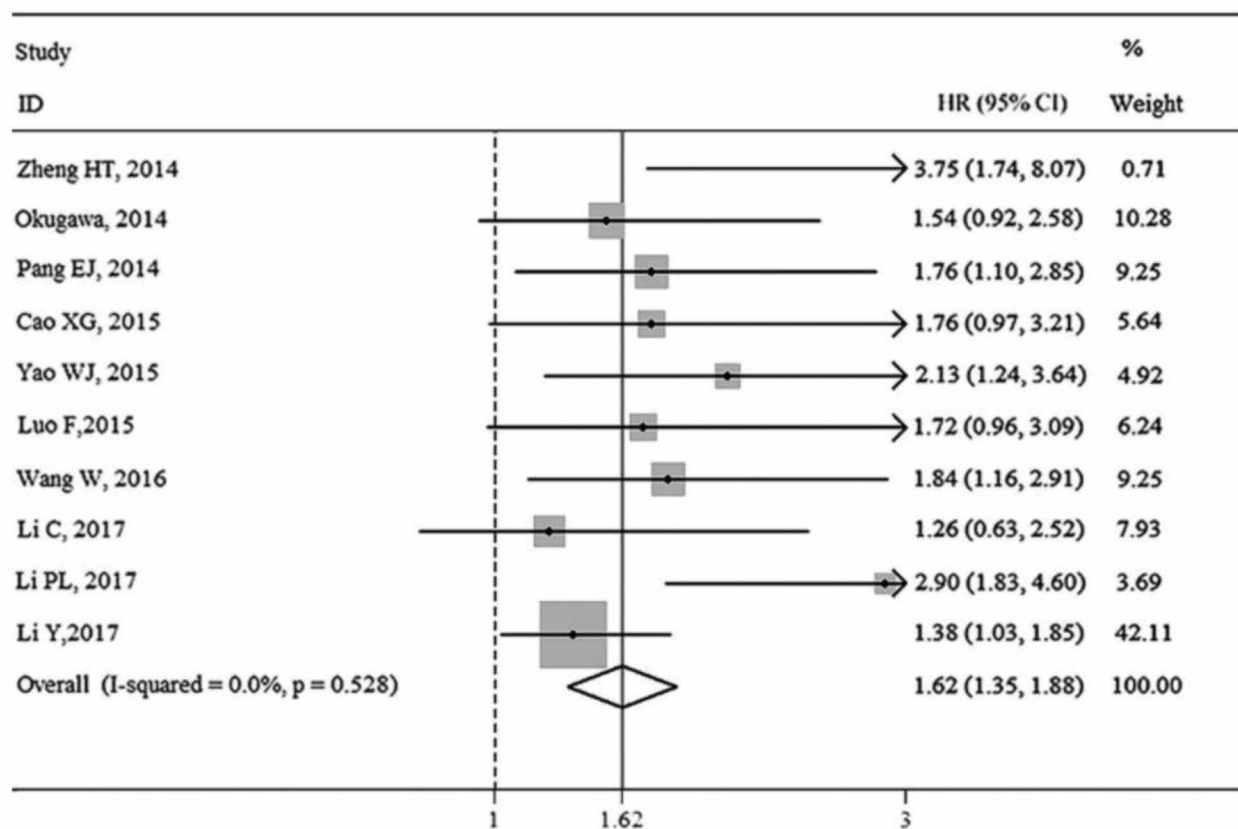


Εικόνα 1: Πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) (Παναγιώτα Κοντού, 2016).

### 1.3 Μετα-ανάλυση

Στην σημερινή εποχή καινούριες έρευνες δημοσιεύονται συνεχώς με αποτέλεσμα οι επιστήμονες να αντιμετωπίζουν πιο πολύ από ποτέ, το πρόβλημα της πληθώρας πληροφοριών, οι οποίες χρειάζονται ανάλυση και αξιολόγηση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μιας έρευνας δεν επαληθεύονται πάντα, και μια μόνο έρευνα δεν αρκεί για να βγουν αντικειμενικά συμπεράσματα. Ένα σημαντικό εργαλείο για να αντιμετωπιστεί το παραπάνω πρόβλημα είναι η μετα-ανάλυση (Lee, 2018).

Η μετα-ανάλυση είναι μια στατιστική μέθοδος η οποία συνδυάζει τα αποτελέσματα επιμέρους ερευνών που πραγματεύονται το ίδιο θέμα, προκειμένου να προκύψει ένα αξιόπιστο συμπέρασμα αλλά και να αντιμετωπιστούν οι ασυνέπειες που υπάρχουν στην επιστημονική βιβλιογραφία. Έχει μεγαλύτερη στατιστική ισχύ από μια μόνο έρευνα δεδομένου ότι εμπεριέχει πολλές έρευνες μαζί κι έτσι υπερνικά το πρόβλημα του μικρού δείγματος. Επίσης, η μετα-ανάλυση ερευνά πιθανές πηγές ετερογένειας και μπορεί να εντοπίσει υπο-ομάδες που συνδέονται με ένα παράγοντα που μας ενδιαφέρει, με αποτέλεσμα να δίνει γόνιμο έδαφος για περαιτέρω διερεύνηση σε μελλοντικές έρευνες (Lee, 2018).



Εικόνα 2: Παράδειγμα σχεδιαγράμματος δάσους (forest plot) για το MALAT1 σχετικά με τον καρκίνο του πεπτικού συστήματος. Κάθε οριζόντια γραμμή στο σχεδιάγραμμα αναπαριστά και μια μελέτη (Wang et al., 2019).

### 1.3.1 Ετερογένεια

Η ετερογένεια αποτελεί ένα στατιστικό μέτρο για να εκφραστεί ο βαθμός διαφορετικότητας των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών μιας μετα-ανάλυσης. Ο έλεγχος της ετερογένειας είναι πολύ σημαντικός, αφού επιτρέπει στους ερευνητές να αξιολογήσουν αν τα αποτελέσματα των μελετών είναι πολύ ανόμοια μεταξύ τους (Lee, 2018). Εάν η ετερογένεια είναι υψηλή (τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών είναι πολύ ανόμοια) τότε ίσως υπάρξει πρόβλημα με την εκτίμηση του τελικού αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης. Για το λόγο αυτό, υπάρχει το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων το οποίο συνυπολογίζει την μεταξύ των μελετών ετερογένεια.

Μια πολύ συχνή μέθοδος για τον εντοπισμό ύπαρξης ετερογένειας σε μια μετα-ανάλυση αποτελεί ο έλεγχος  $I^2$ , με τον οποίο ποσοτικοποιείται η επίδραση της ετερογένειας. Η μεταβλητή  $I^2$  δεν εξαρτάται από τον αριθμό των ερευνών ή τον τύπο των δεδομένων και παίρνει τιμές σε ποσοστά από το 0% έως το 100%. Τιμές  $I^2$  από 0% έως

25% εκφράζουν χαμηλή ετερογένεια, κοντά στο 50% εκφράζουν μέτρια ετερογένεια και από 75% και πάνω εκφράζουν υψηλή ετερογένεια (Lee, 2018).

### 1.3.2 Μέγεθος επίδρασης

Το μέγεθος επίδρασης (effect size) είναι μια στατιστική έννοια που δείχνει σε αριθμητική κλίμακα πόσο δυνατή είναι η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Στην στατιστική ανάλυση, το μέγεθος επίδρασης μπορεί να μετρηθεί με τους εξής διαφορετικούς τρόπους:

1. λόγιοι (ratios)
  - Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio)
  - Λόγος σχετικού κινδύνου (Risk Ratio)
  - Λόγος σχετικού στιγμιαίου κινδύνου (Hazard Ratio)
  - Διαγνωστικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Diagnostic Odds Ratio)
2. τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών (standardized mean difference)
3. συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient)

#### **Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio)**

Ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) είναι ένα στατιστικό μέτρο το οποίο ποσοτικοποιεί την ισχύ με την οποία συσχετίζονται δύο ενδεχόμενα A και B. Πιο συγκεκριμένα ορίζεται ως το λόγο της πιθανότητας εμφάνισης του A παρουσία του B προς την πιθανότητα εμφάνισης του A απουσία του B. Επειδή ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων είναι συμμετρικός για τα ενδεχόμενα A και B μπορεί να οριστεί και αντίστοιχα ως το λόγο της πιθανότητας εμφάνισης του B παρουσία του A προς την πιθανότητα εμφάνισης του B απουσία του A.

$$OR = \frac{P(\text{εμφάνιση του A δεδομένης παρουσίας του B})}{P(\text{εμφάνιση του A δεδομένης απουσίας του B})}$$

ή

$$OR = \frac{P(\text{εμφάνιση του B δεδομένης παρουσίας του A})}{P(\text{εμφάνιση του B δεδομένης απουσίας του A})}$$

Εάν το OR ισούται με το 1, αυτό σημαίνει πως τα δύο ενδεχόμενα δεν σχετίζονται μεταξύ τους. Εάν είναι μεγαλύτερο του 1, τότε υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο

ενδεχομένων ενώ αντίστοιχα εάν είναι μικρότερο του 1, υπάρχει αρνητική συσχέτιση (George et al., 2020).

### **Σχετικός κίνδυνος (Risk Ratio)**

Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk ή risk ratio) ορίζεται ως το λόγο της πιθανότητας εμφάνισης ενός αποτελέσματος σε μια ομάδα που είναι εκτεθειμένη σε ένα παράγοντα προς την πιθανότητα εμφάνισης ενός αποτελέσματος σε μια ομάδα που δεν είναι εκτεθειμένη στον παράγοντα.

$$RR = \frac{P(\text{αποτελέσματος εκτεθειμένων στον παράγοντα})}{P(\text{αποτελέσματος μη εκτεθειμένων στον παράγοντα})}$$

Ο αριθμός που προκύπτει από αυτό το λόγο, δείχνει πόσο μεγαλύτερο ή μικρότερο κίνδυνο έχει ένα άτομο να εμφανίσει ένα αποτέλεσμα όταν εκτεθεί σε ένα παράγοντα σε σχέση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί (George et al., 2020).

Όταν το RR ισούται με 1 αυτό σημαίνει ότι η εμφάνιση του αποτελέσματος δεν επηρεάζεται από την έκθεση στον παράγοντα. Όταν το RR είναι μικρότερο από 1, σημαίνει πως η έκθεση στον παράγοντα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αποτελέσματος, ενώ όταν είναι μεγαλύτερο από 1, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αποτελέσματος (George et al., 2020).

### **Σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (Hazard Ratio)**

Ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio) σε αντίθεση με το OR και το RR αφορά το ρυθμό αλλαγής ενός ενδεχομένου λόγω μιας παρεμβολής. Είναι αλληλένδετος με τις καμπύλες επιβίωσης (survivorship curves), οι οποίες δείχνουν σε βάθος χρόνου πως ένα γεγονός επηρεάζει προσωρινά μια ομάδα που είναι υπό μελέτη. Ο όρος κίνδυνος (hazard) ισούται με την κλήση της καμπύλης επιβίωσης ή αλλιώς με τον αριθμό των ενδεχομένων προς το χρόνο. Αντίστοιχα ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio) αποτελεί μια σύγκριση μεταξύ δύο hazard, δηλαδή μεταξύ δύο καμπυλών επιβίωσης. Μέσα από αυτή τη σύγκριση δείχνει πόσο γρήγορα αυτές οι καμπύλες αποκλίνουν η μία από την άλλη.

Όταν το HR ισούται με το 1 δεν υπάρχει καθόλου απόκλιση μεταξύ των καμπυλών, επομένως και στις δύο καμπύλες η πιθανότητα ενός γεγονότος να συμβεί είναι ίδια για



οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Αν πάλι, το HR είναι διάφορο του 1, αυτό σημαίνει ότι δύο ενδεχόμενα δεν λαμβάνουν χώρα με τον ίδιο ρυθμό και επομένως ο κίνδυνος ενός ατόμου στη μία ομάδα διαφέρει από τον κίνδυνο ενός ατόμου στην άλλη, για οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί επίσης ότι προκειμένου να χρησιμοποιηθεί το HR, πρέπει οι ρυθμοί των δύο hazards να είναι σταθεροί (George et al., 2020).

### **Διαγνωστικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Diagnostic Odds Ratio)**

Ορίζεται ως το λόγο των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds) για θετικό αποτέλεσμα ενός τεστ σε άτομα που έχουν μια ασθένεια προς το λόγο των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds) για θετικό αποτέλεσμα ενός τεστ σε άτομα που δεν έχουν την ασθένεια. Μπορεί επίσης να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την ευαισθησία (sensitivity) και την ειδικότητα (specificity).

$$DOR = \frac{TP / FN}{FP / TN}$$

ή

$$DOR = \frac{\frac{sens}{1 - sens}}{\frac{1 - spec}{spec}}$$

Η τιμή του DOR κυμαίνεται από το 0 έως το άπειρο. Όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές του, τόσο καλύτερη διάγνωση κάνει το τεστ. Αν το DOR παίρνει τιμή 1 τότε αυτό σημαίνει ότι είναι εξίσου πιθανό να κάνει σωστή διάγνωση με το να κάνει λανθασμένη (άρα δεν προσφέρει καμία χρησιμότητα), ενώ αν είναι μικρότερο του 1, αυτό σημαίνει ότι τείνει να κάνει τις αντίθετες διαγνώσεις από αυτές που ισχύουν στην πραγματικότητα (Glas et al., 2003).

### **Τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών (standardized mean difference)**

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (randomized control trial) ένας συχνός τρόπος σύγκρισης μεταξύ της ομάδας ελέγχου (control group) και της ομάδας περίπτωσης (case group) είναι η εύρεση της διαφοράς των μέσων τιμών των δύο ομάδων για κάποιο συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Στην περίπτωση που γίνεται σύγκριση πολλών τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, αν οι διαφορές των μέσων τιμών που

προκύπτουν από τις μελέτες είναι στην ίδια μονάδα μέτρησης τότε χρησιμοποιείται ένα στατιστικό μέτρο για τη σύνοψη των δεδομένων, το οποίο είναι γνωστό ως διαφορά μέσων τιμών (mean difference). Εάν, οι μέσες τιμές που προκύπτουν δεν είναι στην ίδια μονάδα, τότε χρησιμοποιείται η τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών (standardized mean difference), η οποία είναι η διαφορά μέσων τιμών διαιρούμενη με την τυπική απόκλιση (Andrade, 2020).

Η τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών χρησιμοποιείται για να μετρηθεί το μέγεθος επίδρασης (effect size), όταν τα δεδομένα είναι συνεχείς μεταβλητές. Οι τιμές SMD που κυμαίνονται από 0.2-0.5 θεωρούνται χαμηλές, όταν κυμαίνονται από 0.5-0.8 θεωρούνται μέτριες ενώ όταν είναι πάνω από 0.8 θεωρούνται υψηλές. Επιπλέον, όταν το SMD ισούται με το 0, τότε αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων που εξετάζονται (Andrade, 2020).

### **1.3.3 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων**

Μια μετα-ανάλυση συνδυάζει τα μεγέθη επιδράσεων (effect sizes) των συμπεριλαμβανομένων ερευνών, θέτοντας συγκεκριμένα βάρη για κάθε έρευνα ανάλογα με το μέγεθος του δείγματος (sample size) ή την διακύμανση (variance) της. Υπάρχουν δύο είδη στατιστικών μοντέλων για αυτό το σκοπό: το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model) (Lee, 2018).

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέτει ότι όλες οι έρευνες μιας μετα-ανάλυσης έχουν το ίδιο μέγεθος επίδρασης, και οποιαδήποτε διακύμανση μεταξύ των ερευνών προκαλείται είτε από λάθη κατά τη δειγματοληψία, είτε τυχαία. Για το λόγο αυτό, αξιολογεί μόνο την εσωτερική διακύμανση της κάθε μελέτης (intra-study variation) (Lee, 2018).

Το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων, από την άλλη, υποθέτει ότι κάθε έρευνα έχει διαφορετικό μέγεθος επίδρασης. Συνεπώς, αξιολογεί όχι μόνο την εσωτερική διακύμανση κάθε μελέτης αλλά και την διακύμανση μεταξύ των μελετών (between study variation) (Lee, 2018).

Λόγω των παραπάνω, η επιλογή του κατάλληλου στατιστικού μοντέλου εξαρτάται από την παρουσία ή μη παρουσία ετερογένειας. Όταν απουσιάζει ετερογένεια,

χρησιμοποιείται το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Αντίστοιχα, όταν υπάρχει σημαντική ετερογένεια, χρησιμοποιείται το μοντέλων τυχαίων επιδράσεων (Lee, 2018).

#### 1.3.4 Η διαδικασία της μετα-ανάλυσης

Τα βήματα της μετα-ανάλυσης είναι τα εξής:

- Διατύπωση κατάλληλου ερωτήματος
- Αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας
- Επιλογή των ερευνών που θα συμπεριληφθούν στην μετα-ανάλυση
- Επιλογή του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί και (σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων) και διενέργεια της μετα-ανάλυσης
- Έλεγχος των ερευνών που προκαλούν ετερογένεια
  1. ανάλυση υπο-ομάδων (subgroup analysis)
  2. έλεγχος ευαισθησίας (sensitivity test)
  3. μετα-παλινδρόμηση (meta-regression)
- Έλεγχος για σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο παλινδρόμησης του Egger (Egger's test).

### 1.4 Ανάλυση δικτύου (network analysis)

Η ανάλυση δικτύων αποτελεί μια σειρά από διαδικασίες με τις οποίες οπτικοποιούνται και αναλύονται οι σχέσεις μεταξύ διαφορετικών οντοτήτων, με τη βοήθεια της θεωρίας των γράφων.

#### 1.4.1 Διμερείς γράφοι

Ένας γράφος  $G=(U,V,E)$  θεωρείται διμερής εάν οι κορυφές του μπορούν να χωριστούν σε δύο ξεχωριστά σύνολα,  $U$  και  $V$ , ώστε κάθε ακμή  $E$ , να συνδέει μια κορυφή  $U$  με μια κορυφή  $V$ . Αποτελεί μια ιδιαίτερη περίπτωση του  $k$ -μερούς γράφου, όταν το  $k=2$  (Pavlopoulos et al., 2018).

Τα διμερή δίκτυα, όντας μια ιδιαίτερη υποπερίπτωση των γενικευμένων δικτύων, έχουν κάποιες δικές τους ιδιότητες. Αυτές είναι:

### **Βαθμός (degree)**

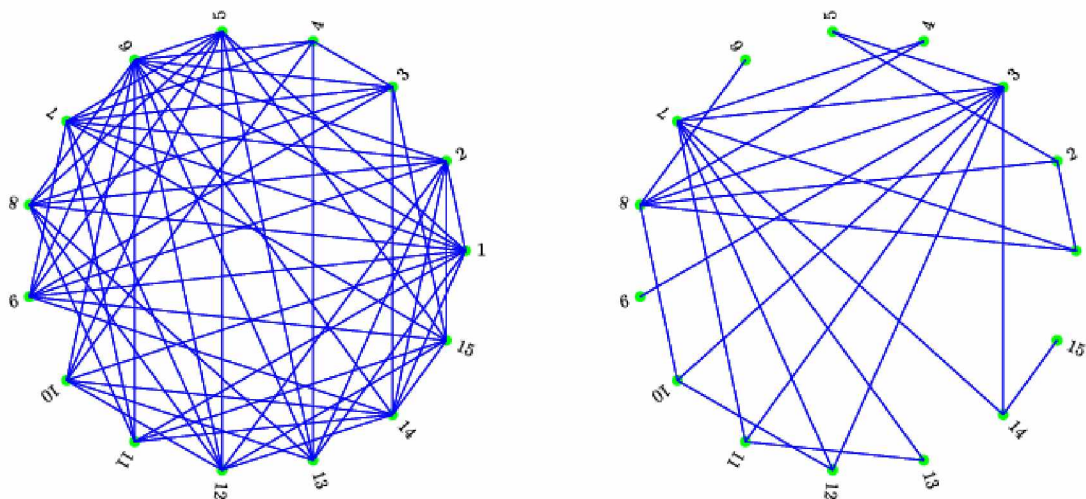
Σε ένα απλό, μη κατευθυνόμενο γράφο ο βαθμός ενός κόμβου ορίζεται ως τον αριθμό των ακμών που προσπίπτουν πάνω σε αυτόν τον κόμβο. Όσο πιο μεγάλος είναι ο βαθμός ενός κόμβου, τόσο περισσότερες ακμές τον συνδέουν με άλλους κόμβους. Σημαντικό να σημειωθεί πως οι κόμβοι με το μεγαλύτερο βαθμό σε ένα γράφο ονομάζονται κεντρικοί κόμβοι (hubs) (Pavloroulos et al., 2018).

### **Συντελεστής ομαδοποίησης (clustering coefficient)**

Ο καθολικός συντελεστής ομαδοποίησης (global clustering coefficient) υποδηλώνει την τάση που έχει ένα δίκτυο να σχηματίσει διακριτές ομάδες. Παρομοίως ο τοπικός συντελεστής ομαδοποίησης δείχνει την τάση ενός κόμβου να ανήκει σε μια συγκεκριμένη ομάδα (Pavloroulos et al., 2018).

### **Πυκνότητα (density)**

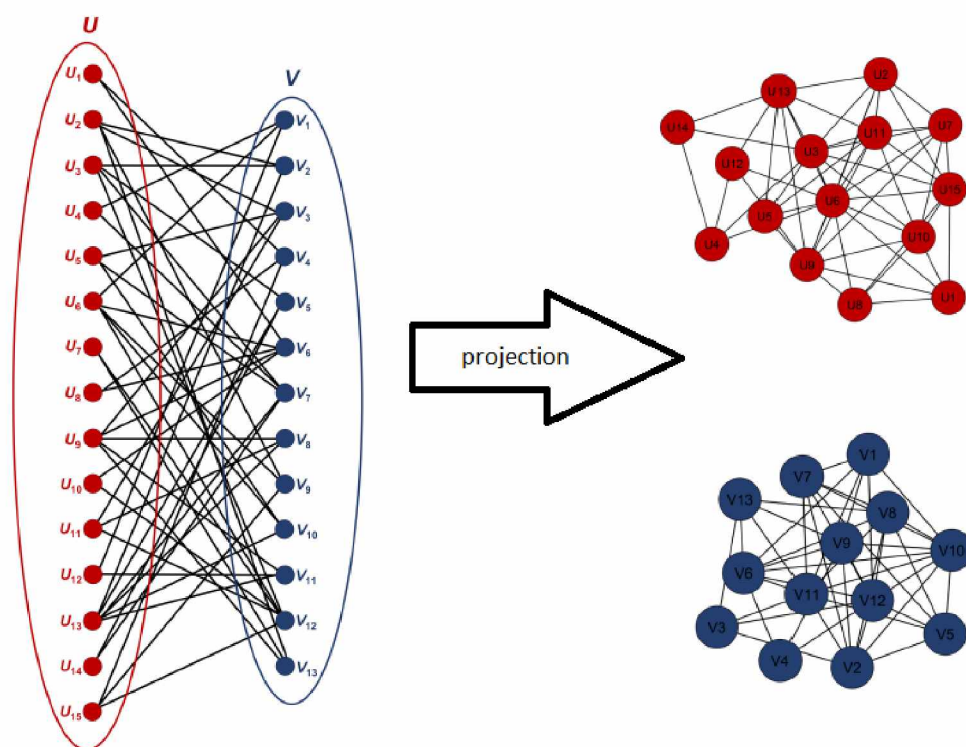
Η πυκνότητα ενός γράφου υποδηλώνει πόσο αραιός ή πυκνός είναι ένας γράφος σύμφωνα με τον αριθμό των συνδέσεων ανά σύνολο κόμβων (Pavloroulos et al., 2011).



Εικόνα 3: Παραδείγματα ενός πυκνού και ενός αραιού γράφου (Alaeddini & Morgansen, 2016).

### 1.4.2 Προβολή διμερούς γράφου

Όπως προαναφέρθηκε, σε ένα διμερή γράφο, οι κόμβοι χωρίζονται σε δύο ξεχωριστά σύνολα ( $U, V$ ) και οι ακμές ( $E$ ) ενώνουν κόμβους οι οποίοι ανήκουν σε διαφορετικά σύνολα. Από ένα διμερές δίκτυο, είναι δυνατό να παραχθούν δύο μονομερή δίκτυα, κάθε ένα αποτελούμενο από ένα μονάχα σύνολο κόμβων. Αυτή η μέθοδος καλείται «προβολή» και ουσιαστικά σημαίνει τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ κόμβων του ίδιου συνόλου. Η προβολή είναι απαραίτητη για την ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ κόμβων που ανήκουν στο ίδιο σύνολο. Σε κάθε μονομερή γράφο που έχει προκύψει από ένα διμερή, κόμβοι με κοινές αλληλεπιδράσεις στον αρχικό διμερή γράφο, συνδέονται μεταξύ τους (Pavlopoulos et al., 2018).

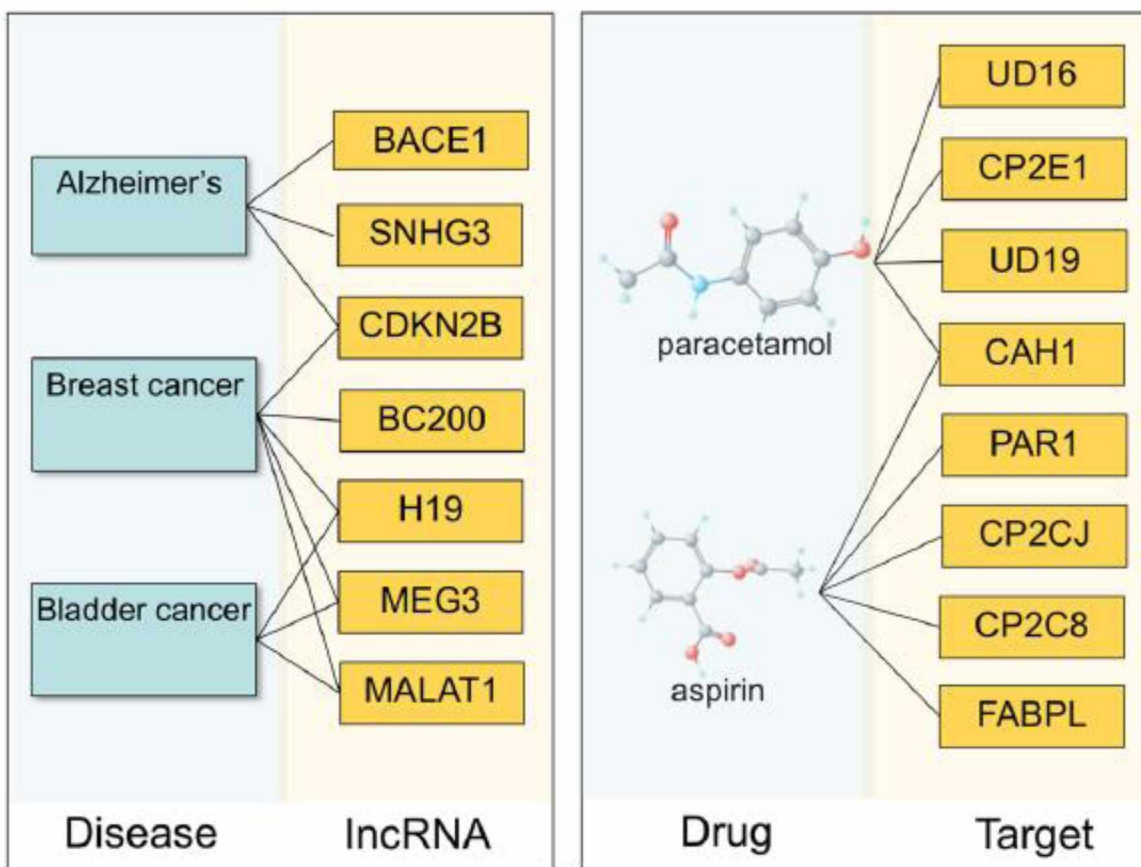


Εικόνα 4: Παράδειγμα διμερούς δικτύου και των αντίστοιχων μονομερών που προκύπτουν από τη διαδικασία της προβολής (Pavlopoulos et al., 2018).

### 1.4.3 Είδη διμερών βιολογικών δικτύων

Γενικότερα, τα βιολογικά δίκτυα που μπορούν να αναπαρασταθούν με διμερείς γράφους δύνανται να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες: τα οικολογικά δίκτυα (που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν και να ερμηνεύσουν τις δομές των

οικοσυστημάτων), τα βιοϊατρικά δίκτυα (που χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση παραγόντων που επηρεάζουν ανθρώπινες ασθένειες), τα βιομοριακά δίκτυα (που χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των βιομορίων) και τα επιδημιολογικά δίκτυα (που ενώ έχουν κάποιες ομοιότητες με τα βιοϊατρικά δίκτυα, τα δεδομένα τους συλλέγονται και αναλύονται με βάση τον κάθε ασθενή ξεχωριστά ή και την πορεία συγκεκριμένων ασθενειών σε κάποιες περιοχές του πλανήτη) (Pavlopoulos et al., 2018).

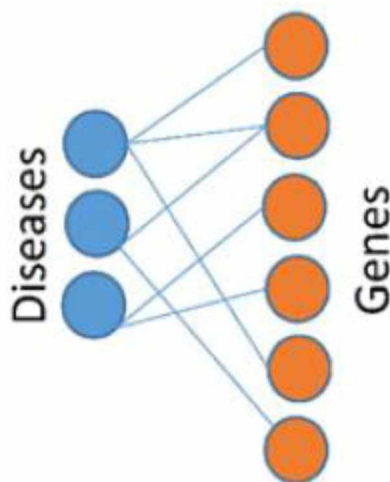


Εικόνα 5: Παραδείγματα βιοϊατρικών δικτύων (Pavlopoulos et al., 2018).

### **Δίκτυο γονιδίου-ασθένειας (gene-disease networks)**

Το δίκτυο γονιδίου-ασθένειας είναι ένας διμερής γράφος στον οποίο, το πρώτο σύνολο των κόμβων αποτελείται από ασθένειες και το δεύτερο σύνολο από γονίδια που εμπλέκονται σε ασθένειες. Ένας κόμβος ασθένειας και ένας κόμβος γονιδίου συνδέονται με ακμή μόνο εάν το συγκεκριμένο γονίδιο εμπλέκεται σε αυτήν την ασθένεια. Επιπλέον,

δεδομένου ενός δικτύου γονιδίου-ασθένειας, μπορεί να παραχθούν δύο μονομερή δίκτυα: το δίκτυο με ανθρώπινες ασθένειες όπου ασθένειες με κοινά εμπλεκόμενα γονίδια συνδέονται μεταξύ τους και το δίκτυο με τα γονίδια όπου δύο γονίδια που εμπλέκονται στην ίδια ασθένεια πάλι συνδέονται μεταξύ τους (Goh & Choi, 2012; Pavlopoulos et al., 2018).



Εικόνα 6: Παράδειγμα απλού δικτύου γονιδίου-ασθένειας (Kontou et al., 2016).

## 2.Υλικά και Μέθοδοι

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ένα μεγάλο ενδιαφέρον στη μελέτη των lncRNAs, με αποτέλεσμα να έχουν δημοσιοποιηθεί πολλές έρευνες πάνω σε αυτά, οι οποίες όμως μεμονωμένα έχουν μικρή επίδραση. Για το λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία, επιλέχθηκε να συγκεντρωθούν όλες οι μετα-αναλύσεις αυτών των ερευνών, διότι συνδυάζουν παραπλήσιες μελέτες μεταξύ τους και επομένως, τα αποτελέσματά τους έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία. Πραγματοποιήθηκε έτσι, συστηματική ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων μελετών, προκειμένου να βρεθούν, οι μετα-αναλύσεις οι οποίες περιέχουν τις συσχετίσεις lncRNA με διάφορες ασθένειες.

Για το σκοπό αυτό, έγινε αναζήτηση στην Pubmed (*PubMed*, n.d.) όλων των ερευνών με το ερώτημα: «("long non-coding RNA" OR "long non coding RNA" OR "long noncoding RNA" OR lncrna) AND (meta-analysis OR "meta analysis" OR metaanalysis)». Τα κριτήρια για να ληφθεί υπόψη μια μετα-ανάλυση, στην στατιστική ανάλυση ήταν:

1. η μετα-ανάλυση να αφορά μόνο κύτταρα από ανθρώπινο ιστό (και όχι ζωικό)

2. το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης να είναι στατιστικά σημαντικό
3. η μετα-ανάλυση να μην αφορά πολυμορφισμούς ενός γονιδίου lncRNA, αλλά την έκφραση του γονιδίου στο σύνολο της.

Από κάθε μετα-ανάλυση που επιλέχθηκε να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση, αποφασίστηκε να διατηρηθούν οι εξής πληροφορίες:

- το όνομα του lncRNA
- το όνομα της συσχετιζόμενης ασθένειας
- η τιμή p-value
- το είδος του στατιστικού μέτρου που χρησιμοποιεί η κάθε μετα-ανάλυση (πχ HR)
- η τιμή του εκάστοτε στατιστικού μέτρου
- εάν είναι υπερ-εκφρασμένο ή υπο-εκφρασμένο το lncRNA
- ο μετρητής ετερογένειας I<sup>2</sup>
- λεπτομέρειες για κάθε μετα-ανάλυση
- πόσες έρευνες συνολικά συμπεριλήφθηκαν στην κάθε μετα-ανάλυση
- πόσα άτομα συνολικά αποτέλεσαν τα δείγματα σε όλες τις έρευνες
- η φυλή στην οποία ανήκουν όλα τα άτομα
- η χώρα στην οποία τελέστηκε η μετα-ανάλυση
- το έτος στο οποίο έγινε η μετα-ανάλυση.

Για την στατική ανάλυση επιλέχθηκε το λογισμικό Excel της Microsoft, με το οποίο έγινε περιγραφική στατιστική των δεδομένων που συλλέχθηκαν, καθώς και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης.

Στη συνέχεια, οι συσχετίσεις που προέκυψαν από τις μετα-αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή ενός διμερούς δικτύου lncRNA-ασθένειας, προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω οι σχέσεις μεταξύ τους και επιπλέον να δημιουργηθεί και το μονομερές δίκτυο των lncRNAs τα οποία εμπλέκονται στην ίδια ασθένεια. Για το σκοπό αυτό, αξιοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα του Cytoscape (*Cytoscape: An Open Source Platform for Complex Network Analysis and Visualization*, n.d.; Su et al., 2014) καθώς και το στατιστικό εργαλείο NAP (Network Analysis Profiler) (Theodosiou et al., 2017).



### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Αρχικά έγινε αναζήτηση στην Pubmed στις 3 Μαρτίου 2021 με το ακόλουθο ερώτημα:

*“("long non-coding RNA" OR "long non coding RNA" OR "long noncoding RNA" OR Incrna) AND (meta-analysis OR "meta analysis" OR metaanalysis)”*

Εμφανίστηκαν συνολικά 518 αποτελέσματα. Από αυτά τα 518 ID της Pubmed απορρίφθηκαν τα 236 για τους εξής λόγους:

- οι έρευνες στη μετα-ανάλυση ασχολούνταν με πολυμορφισμούς κι όχι με την έκφραση του γονιδίου του εκάστωτε lncRNA
- η μετα-ανάλυση ήταν μη στατιστικά σημαντική
- η μετα-ανάλυση αφορούσε την έκφραση πολλών lncRNAs ταυτόχρονα και όχι ενός συγκεκριμένου
- διπλές εγγραφές
- έρευνες που δεν ήταν σχετικές με μετα-ανάλυση lncRNA (πχ reviews, GWAs κλπ).

Από τα εναπομείναντα 282 Pubmed Ids προέκυψαν 347 συσχετίσεις (Πίνακας 7) μεταξύ lncRNAs και ασθενειών (λόγω του ότι μια μετα-ανάλυση μπορεί να έχει επιμέρους μετα-αναλύσεις για διάφορα lncRNAs).

Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι ασθένειες με τις οποίες συσχετίστηκαν τα lncRNAs ήταν διάφοροι τύποι καρκίνων. Επειδή μάλιστα πολλές μετα-αναλύσεις ερευνούσαν τη συσχέτιση ενός συγκεκριμένου lncRNA με πολλά είδη καρκίνων, δημιουργήθηκε μια ειδική κατηγορία, η «multicancers» για τις ασθένειες, η οποία όπως δηλώνει και το όνομα της αφορά γενικά πολλαπλά είδη καρκίνων.

Συνολικά καταγράφηκαν 76 διαφορετικά lncRNAs και 23 διαφορετικές κατηγορίες ασθενειών από τις οποίες οι 22 αποτελούν μοναδικές ασθένειες/καρκίνους και η 23<sup>η</sup> αφορά την επιπλέον κατηγορία ασθένειας «multicancers» η οποία όπως προαναφέρθηκε εμπεριέχει πολλούς διαφορετικούς καρκίνους.

Οι πληροφορίες που κρίθηκαν σημαντικές, αποθηκεύτηκαν με μορφή μεταβλητών ως εξής:

- για το όνομα του lncRNA

**lncRNA symbol:** κατηγορική μεταβλητή (76 κατηγορίες)

- για το όνομα της συσχετιζόμενης ασθένειας  
**disease name**: κατηγορική μεταβλητή (23 κατηγορίες)
- για την τιμή p-value  
**p-value**: ποσοτική μεταβλητή
- για το είδος του στατιστικού μέτρου που χρησιμοποιεί η κάθε μετα-ανάλυση  
**statistic met.**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: DOR, HR, OR, RR, SMD, unknown
- για την τιμή του εκάστοτε στατιστικού μέτρου  
**statistic met. value**: ποσοτική μεταβλητή
- για το εάν είναι υπερ-εκφρασμένο ή υπο-εκφρασμένο το lncRNA  
**expression pat.**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: upregulated, downregulated
- για τον μετρητή ετερογένειας  $I^2$   
 **$I^2(\%)$** : ποσοτική μεταβλητή που μετράει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους ερευνών
- για επιπλέον λεπτομέρειες για κάθε μετα-ανάλυση  
**StudyInfo**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: case-control, disease-free survival, distant metastasis, group diagnosis, lymph-node metastasis, overall survival, recurrence-free survival, relapse-free survival, tumor grade, tumor prognosis, tumor stage, unknown
- για το πόσες έρευνες συνολικά συμπεριλήφθηκαν στην κάθε μετα-ανάλυση  
**NumStudies**: ποσοτική μεταβλητή

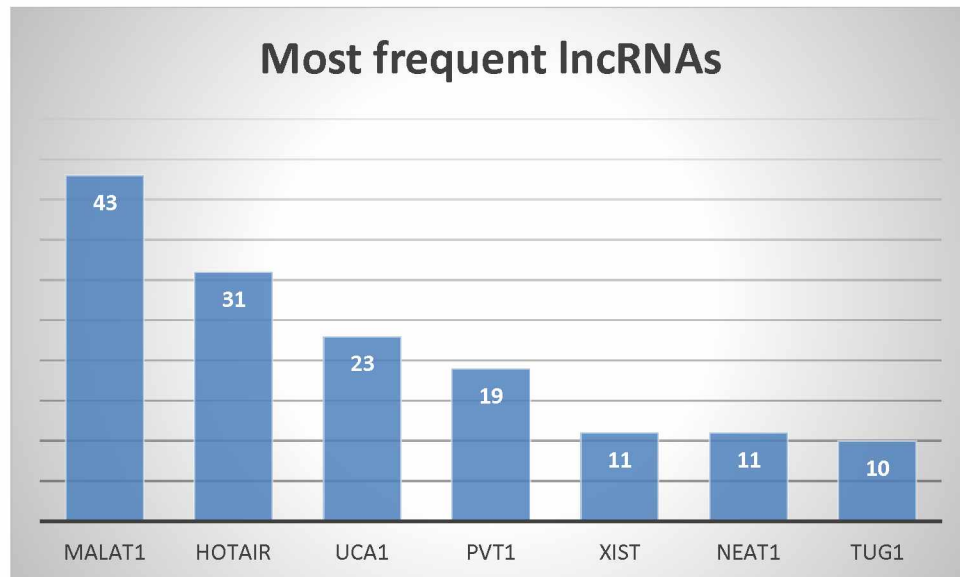
- για το πόσα άτομα συνολικά αποτέλεσαν τα δείγματα σε όλες τις έρευνες  
**NumIndiv**: ποσοτική μεταβλητή
- για τη φυλή στην οποία ανήκουν όλα τα άτομα  
**Race**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: Asian, Caucasian, multiple (για περισσότερες από μια φυλές σε μια μετανάλυση), unknown
- για τη χώρα στην οποία τελέστηκε η μετα-ανάλυση  
**Country**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: China, Greece-Turkey, Iran, Iran-UK, multiple (όταν η μετα-ανάλυση έγινε από επιστήμονες σε περισσότερες από δύο χώρες), unknown, USA-China, USA-UK, Italy-Sweden, USA-Italy, Canada-China, Malawi-China, Egypt-Saudi Arabia
- για το έτος στο οποίο έγινε η μετα-ανάλυση  
**Year**: κατηγορική μεταβλητή  
κατηγορίες: 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Pubmed ID	lncRNA symbol	Disease name	significant	p-value	ttest	statistic met. val	Expression p	I <sup>2</sup> (%)	StudyInfo	NumStud	NumIndiv	Race	Count	Year
62	33398336	FTX	multicancers	yes	0.00700	HR	1.58	upregulated	68.3	overall survival	8	937	Asian	China	2021
63	30147339	GAPLINC	gastric cancer	yes	0.01	HR	1.49	upregulated	0	overall survival	2	123	Asian	China	2018
64	30904361	GAPLINC	multicancers	yes	0.001	HR	1.66	upregulated	0	overall survival	7	879	unknown	China	2019
65	29163187	GAS5	multicancers	yes	0.001	HR	0.51	downregulated	0	overall survival	10	730	multiple	China	2017
66	29029523	GAS5	multicancers	yes	0.001	HR	0.40	downregulated	0	overall survival	8	507	unknown	China	2017
67	26763654	GAS5	multicancers	yes	0.00001	HR	0.38	downregulated	0	overall survival	4	328	unknown	China	2016
68	32908508	GHET1	gastric cancer	yes		HR	2.28	upregulated	0	overall survival	8	553	Asian	China	2020
69	31885739	GHET1	multicancers	yes	0.001	HR	2.40	upregulated	0	overall survival	5	464	Asian	China	2019
70	31251476	GHET1	multicancers	yes		HR	2.30	upregulated	0	overall survival	7	553	Asian	China	2019
71	31227613	GHET1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.59	upregulated	47	overall survival	7	493	Asian	China	2019
72	32653201	GHET1	multicancers	yes	0.00010	HR	2.23	upregulated	0	overall survival	8		unknown	China	2020
73	32280301	GHET1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.02	upregulated	0	overall survival	12	1114	Asian	China	2020
74	32720600	GHET1	multicancers	yes	0.00100	OR	2.83	upregulated	45.6	mph-node metastasis	16		unknown	Iran	2020
75	32658414	GHET1	multicancers	yes	0.00100	HR	2.75	upregulated	0	overall survival	12	920	unknown	unknown	2020
76	32460591	H19	bladder cancer	yes		DOR	26.00	upregulated		group diagnosis	5	348	multiple	China	2020
77	27738631	H19	digestive system cancer	yes	0.001	OR	4.48	upregulated	0	tumor stage	5	345	Asian	China	2016
78	30147339	H19	gastric cancer	yes	0.03	HR	1.51	upregulated	64.1	overall survival	4	643	multiple	China	2018
79	27672656	H19	gastric cancer	yes	0.00001	OR	0.19	downregulated	0	tumor stage	3	238	Asian	China	2016
80	31914026	H19	multicancers	yes	0.00001	HR	1.62	upregulated	90	overall survival	10	1319	Asian	China	2020
81	27825121	H19	multicancers	yes	0.001	HR	1.08	upregulated	38.6	overall survival	10	1234	Asian	China	2016
82	27348443	H19	multicancers	yes	0.001	HR	1.19	upregulated		overall survival			unknown	China	2016

Εικόνα 7: Στιγμιότυπο από το σύνολο δεδομένων.

## 3.2 Στατιστική Ανάλυση

### 3.2.1 Τα lncRNAs με το μεγαλύτερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων

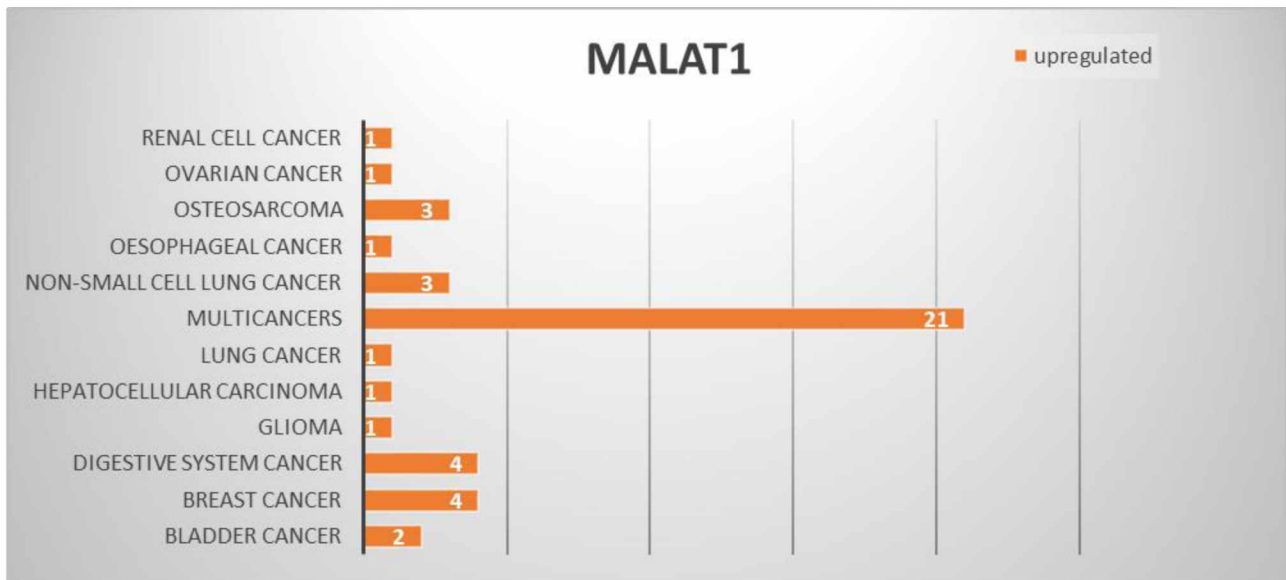


Εικόνα 8: Διάγραμμα των lncRNAs που εμφανίζονται με τις μεγαλύτερη συχνότητα.

Τα lncRNAs με τις περισσότερες συσχετίσεις είναι τα εξής:

#### **MALAT1**

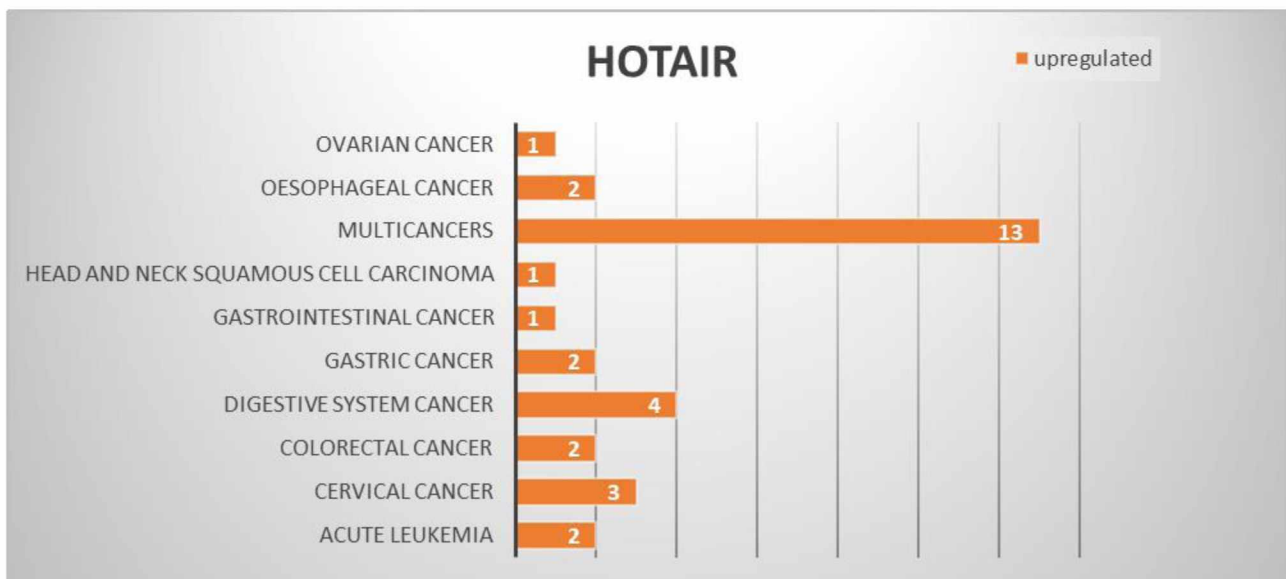
Το MALAT1 είχε τις πιο πολλές συσχετίσεις (43 συνολικά). Βρέθηκε ότι είναι υπερ-εκφρασμένο σε 11 διαφορετικά είδη καρκίνων αλλά και στην κατηγορία multicancers (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του MALAT1.

### **HOTAIR**

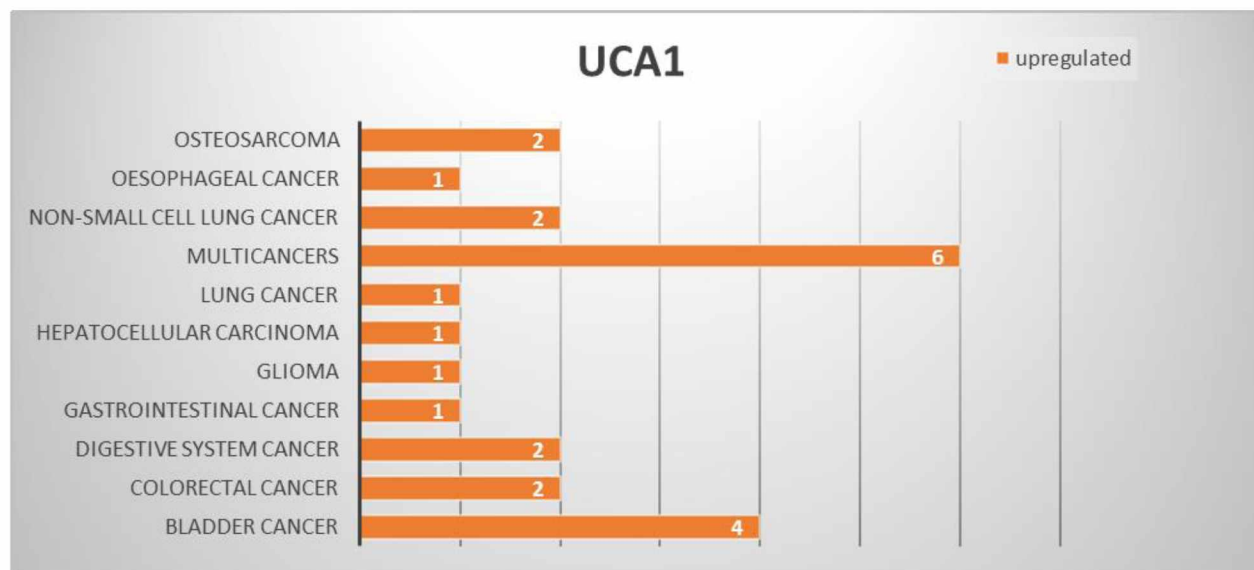
Το HOTAIR έχει 31 συσχετίσεις με 9 είδη ασθενειών και την ειδική κατηγορία multicancers. Σε όλες ήταν υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του HOTAIR.

## UCA1

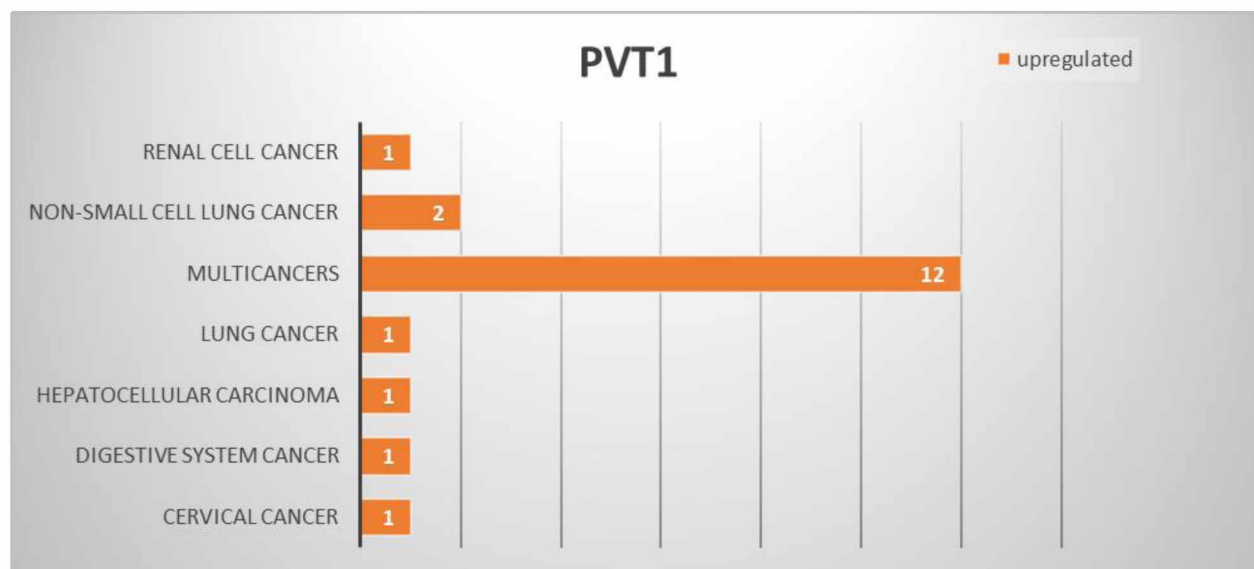
Το UCA1 έχει 23 συσχετίσεις με 11 είδη ασθενειών. Σε όλες είναι υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του UCA1.

## PVT1

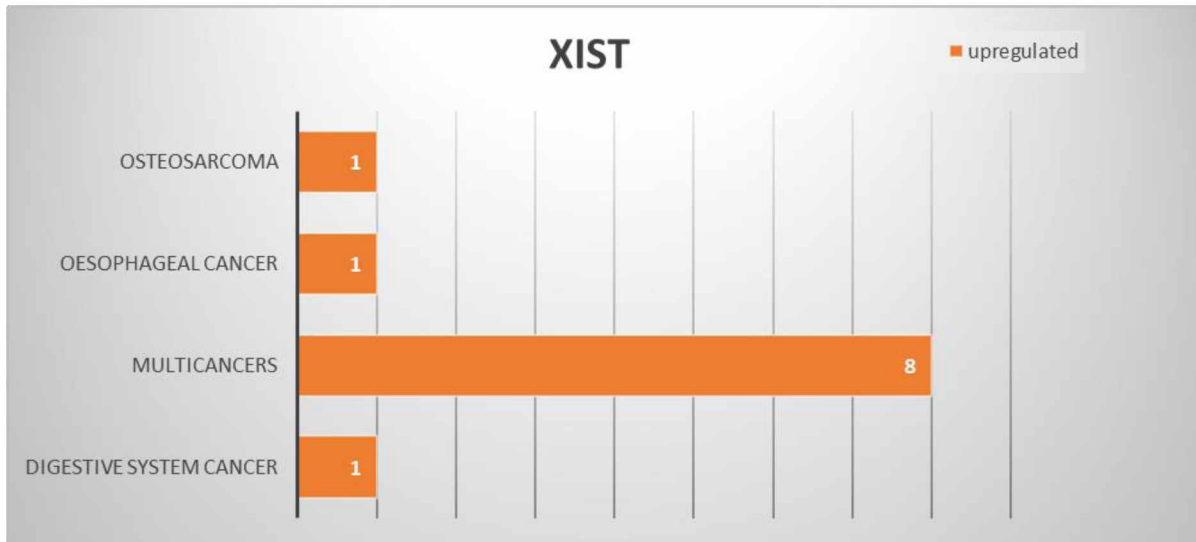
Το PVT1 έχει 19 συσχετίσεις με 7 διαφορετικά είδη ασθενειών. Σε όλες ήταν υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 12).



Εικόνα 12: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του PVT1.

## **XIST**

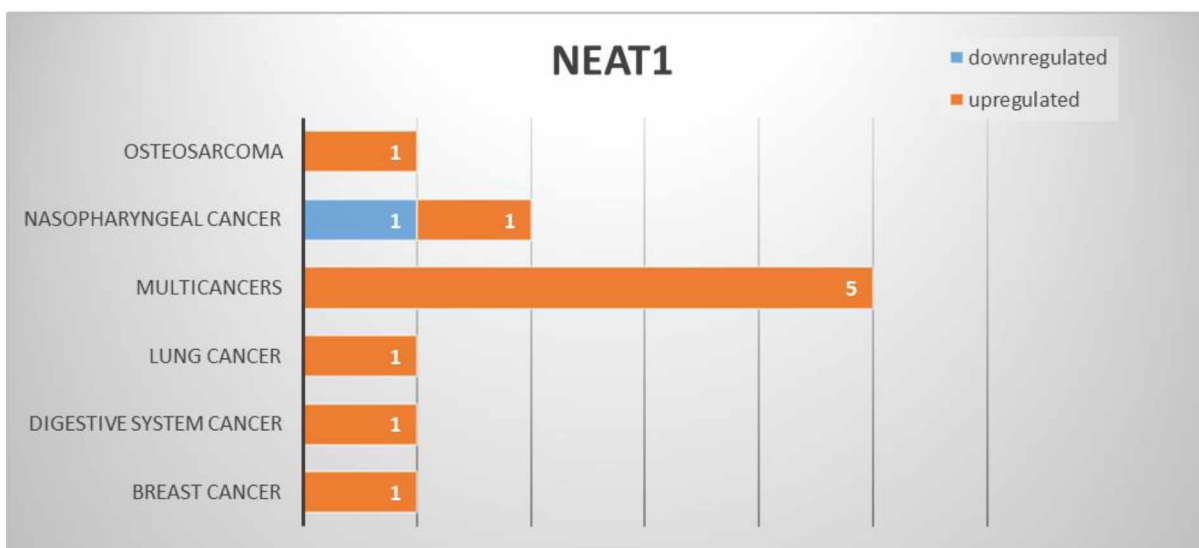
Το XIST έχει 11 συσχετίσεις με 4 είδη ασθενειών. Σε όλες είναι υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 13).



Εικόνα 13: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του XIST.

## **NEAT1**

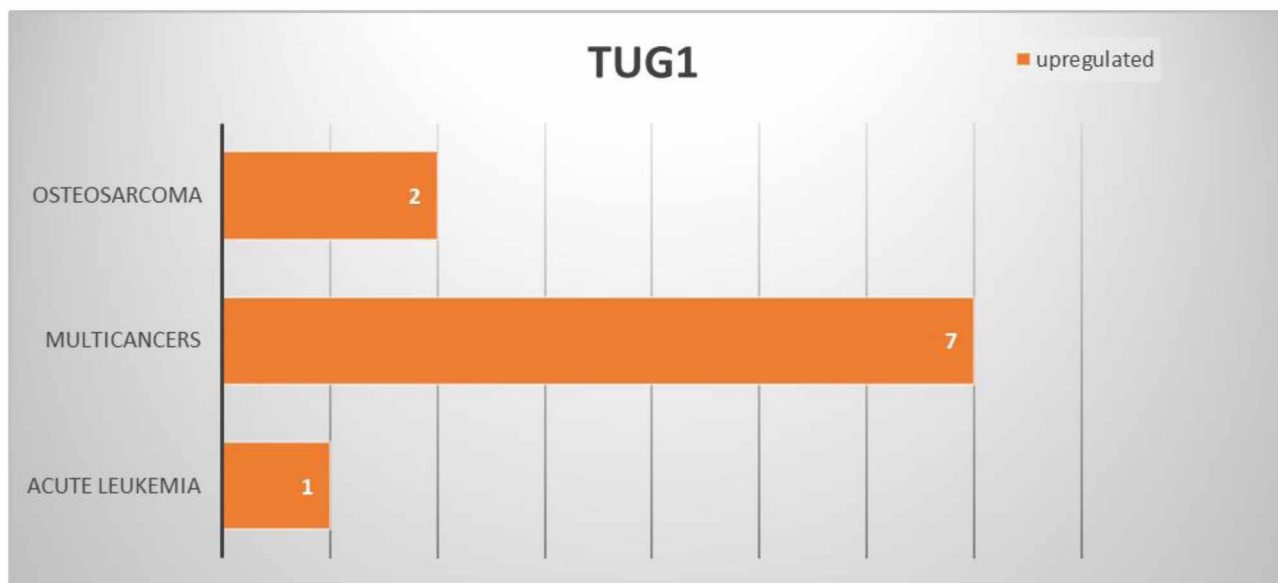
Το NEAT1 έχει 11 συσχετίσεις με 6 είδη ασθενειών. Για τον ρινοφαρυγγικό καρκίνο (nasopharygeal cancer) μια μετα-ανάλυση το βρήκε υπο-εκφρασμένο και μια μετα-ανάλυση το βρήκε υπερ-εκφρασμένο. Σε όλες τις υπόλοιπες συσχετίσεις είναι υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 14).



Εικόνα 14: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του NEAT1.

## TUG1

Το TUG1 έχει 10 συσχετίσεις με 3 ασθένειες. Σε όλες βρέθηκε υπερ-εκφρασμένο (Εικόνα 15).



Εικόνα 15: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων ασθενειών του TUG1.

### 3.2.2 Τα lncRNAs με το μικρότερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα lncRNAs που δεν βρέθηκαν να έχουν μεγάλο αριθμό συσχετίσεων.

Για 25 από τα 76 lncRNAs, καταγράφηκε μόλις μία συσχέτιση με κάποιο είδος ασθένειας. Αυτά είναι τα MIR31HG, TUBA4B, SNHG3, CASC15, LINC-UBC1, CYTOR, NKILA, DLX6-AS1, TINCR, FAM83H-AS1, AK001796, FEZF1-AS1, LOC285194, FTX, MVIH, HOXD-AS1, NORAD, KCNMA1-AS1, SNHG7, LET, TP73-AS1, LINC00341, TUSC7, LINC01297, LINC01627.

Επιπλέον, για τα 14 από τα 76 lncRNAs (LINC01133, SChLAP1, LUCAT1, CASC9, SNHG20, FOXD2-AS1, LINC01296, GAPLINC, PCAT14, HNF1A-AS1, SNHG16, HOXA11-AS, BLACAT1, LINC00460) καταγράφηκαν δύο μόνο συσχετίσεις.

Για 10 lncRNAs (SNHG1, LINC00511, SOX2-OT, CCAT1, ROR, DANCR, SNHG12, GAS5, BANCR, LINC00472) καταγράφηκαν τρεις συσχετίσεις.

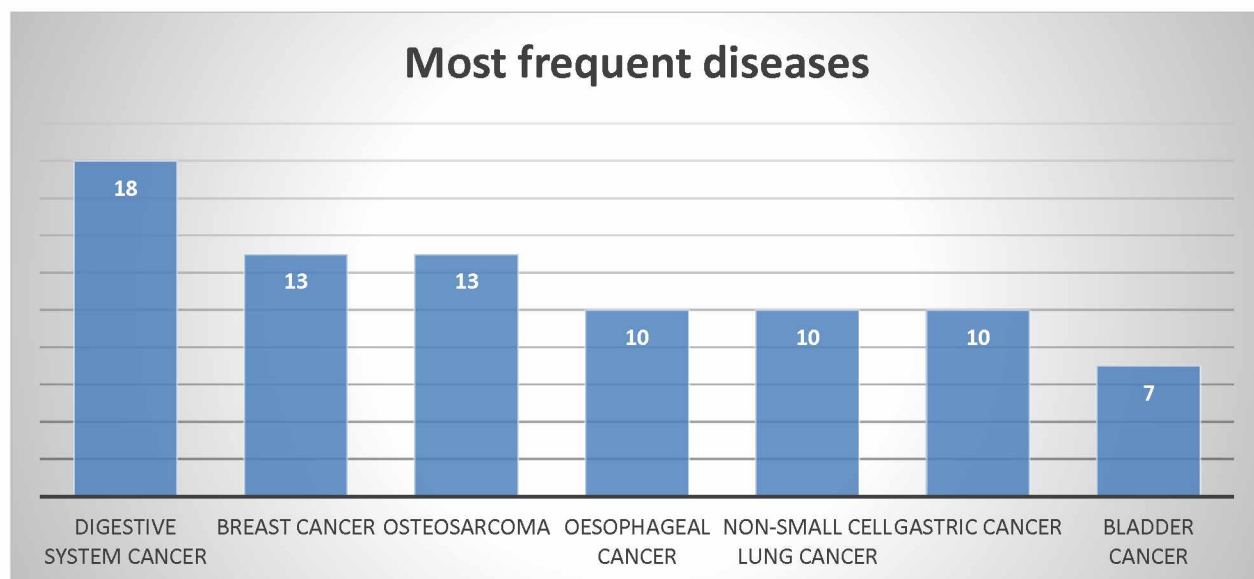


Για 4 lncRNAs (SNHG15, PCAT-1, ANRIL, PANDAR) καταγράφηκαν τέσσερις συσχετίσεις.

Για 8 από τα 76 lncRNAs (ZFAS1, SNHG6, LINC00152, ATB, SPRY4-IT1, BCAR4, AFAP1-AS1, CASC2) καταγράφηκαν πέντε συσχετίσεις.

Συνολικά δηλαδή για 61 από τα 76 lncRNAs καταγράφηκαν το πολύ 5 συσχετίσεις.

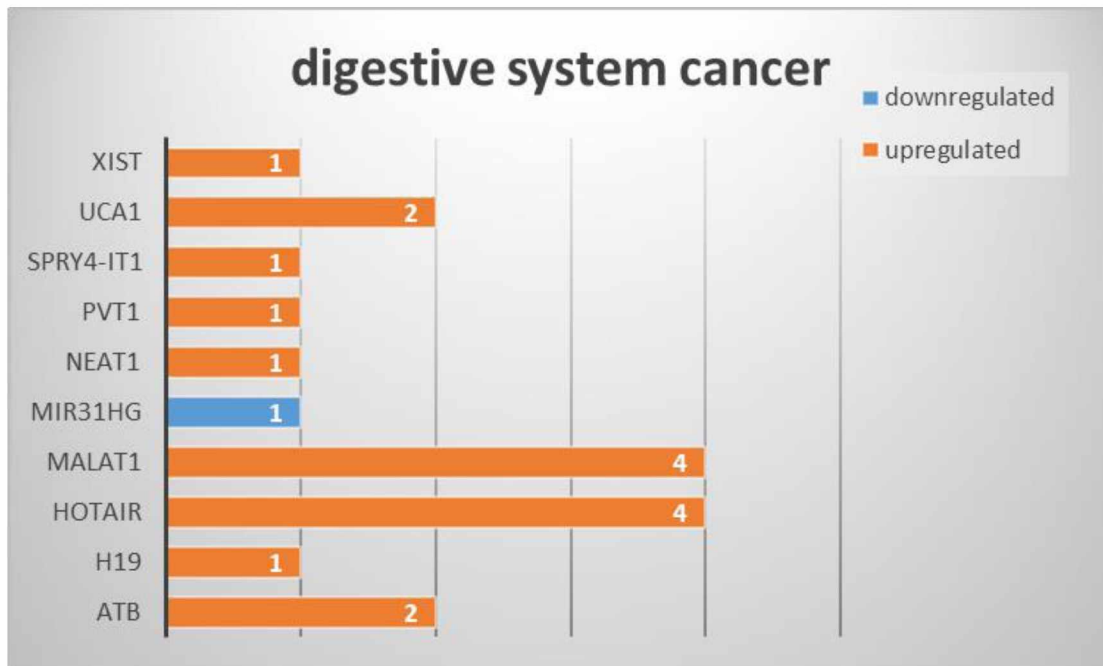
### 3.2.3 Οι ασθένειες με το μεγαλύτερο αριθμό στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων



Εικόνα 16: Διάγραμμα των ασθενειών που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα.

#### **Καρκίνος του πεπτικού συστήματος (digestive system cancer)**

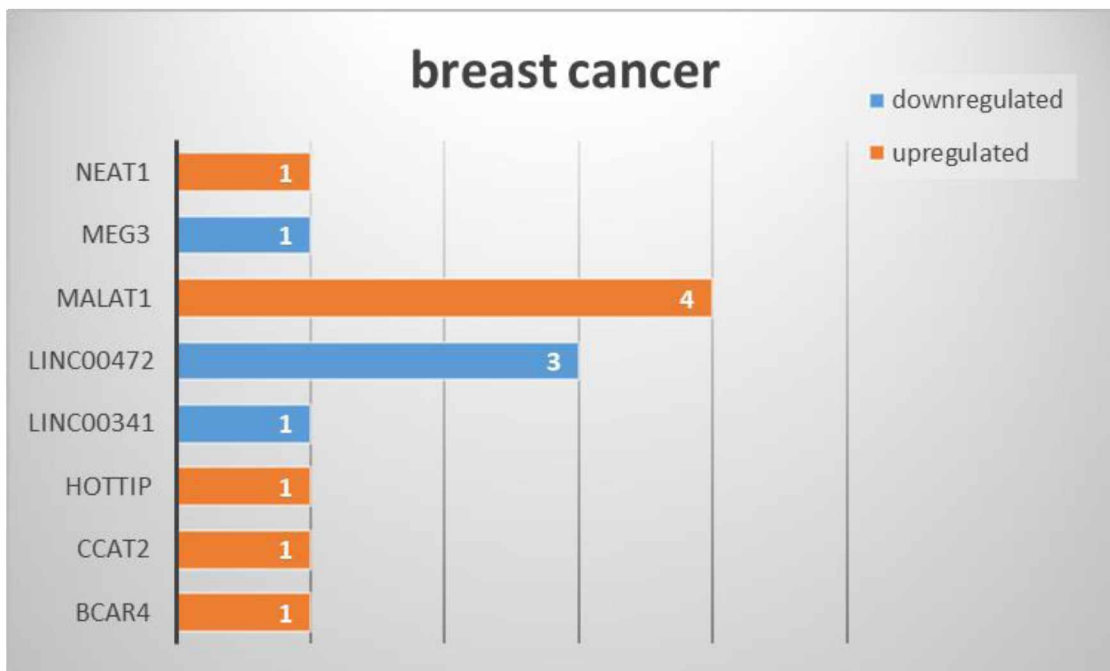
Ο καρκίνος του πεπτικού συστήματος έχει 18 συσχετίσεις με 10 διαφορετικά lncRNAs. Τα 9 βρέθηκαν υπερ-εκφρασμένα και ένα, το MIR31HG ήταν υπο-εκφρασμένο (Εικόνα 17).



Εικόνα 17: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του καρκίνου του πεπτικού συστήματος.

### Καρκίνος του στήθους (breast cancer)

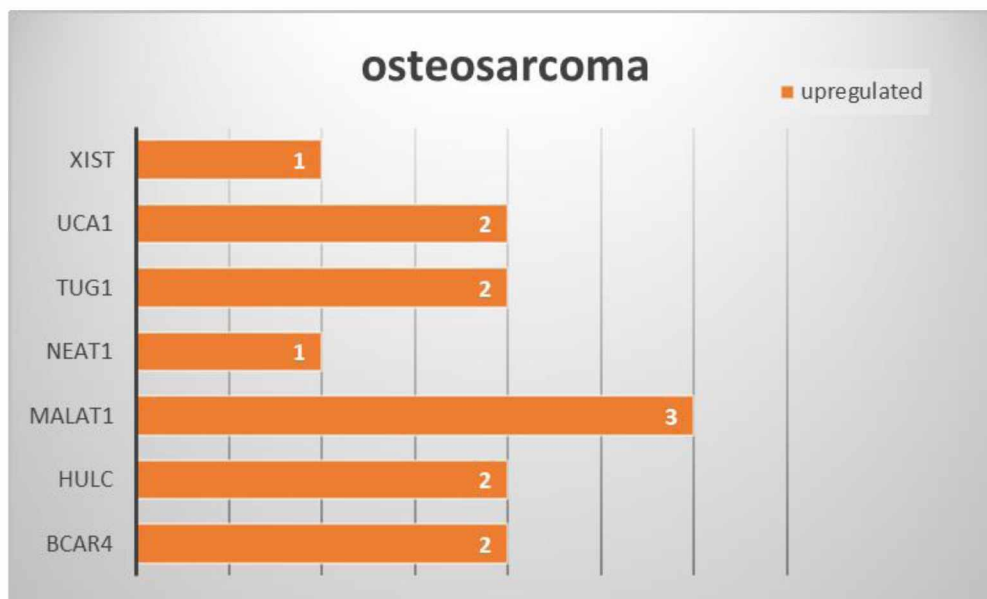
Ο καρκίνος του στήθους έχει 13 συσχετίσεις με 8 διαφορετικά lncRNAs. Τα 5 από αυτά είναι υπερ-εκφρασμένα και τα 3 υπο-εκφρασμένα (Εικόνα 18).



Εικόνα 18: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του καρκίνου του στήθους.

### **Οστεοσάρκωμα (osteosarcoma)**

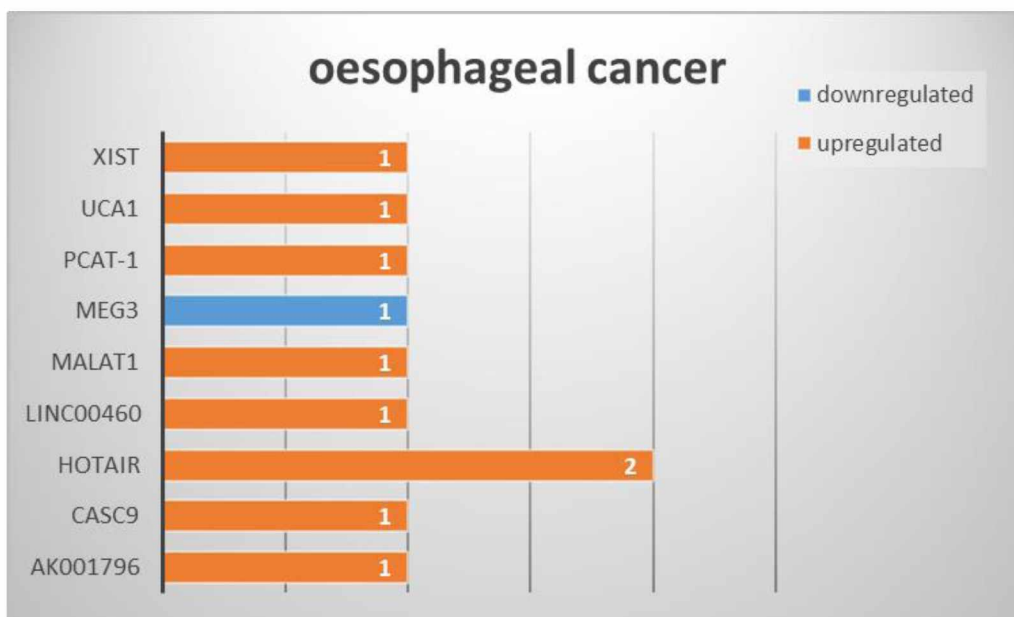
Το οστεοσάρκωμα έχει 13 συσχετίσεις με 7 διαφορετικά lncRNAs, τα οποία είναι όλα υπερ-εκφρασμένα (Εικόνα 19).



Εικόνα 19: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του οστεοσαρκώματος.

### **Καρκίνος του οισοφάγου (oesophageal cancer)**

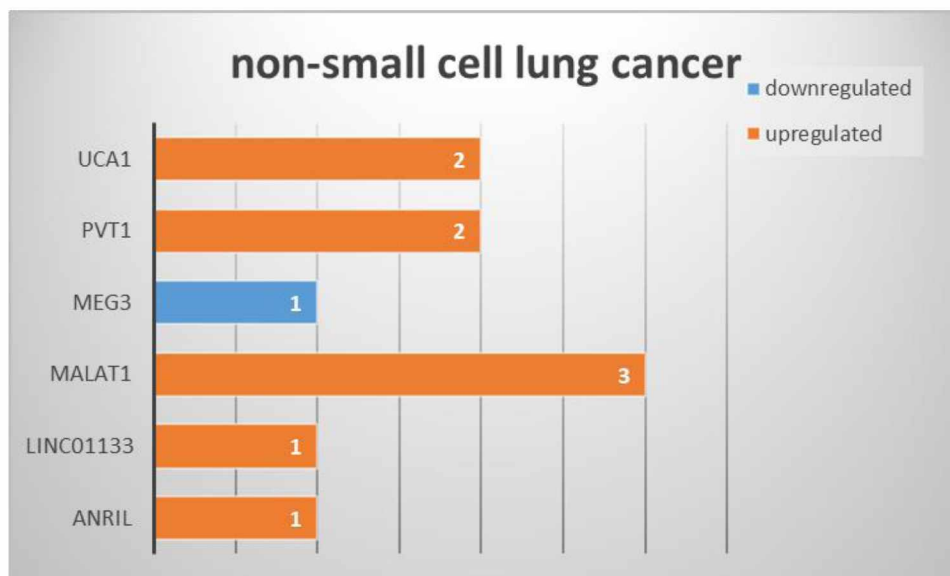
Ο καρκίνος του οισοφάγου έχει 10 συσχετίσεις με 9 διαφορετικά lncRNAs. Τα 8 από αυτά είναι υπερ-εκφρασμένα και ένα είναι υπο-εκφρασμένο (Εικόνα 20).



Εικόνα 20: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του οισοφαγικού καρκίνου.

### **Καρκίνος του πνεύμονα (non-small cell lung cancer)**

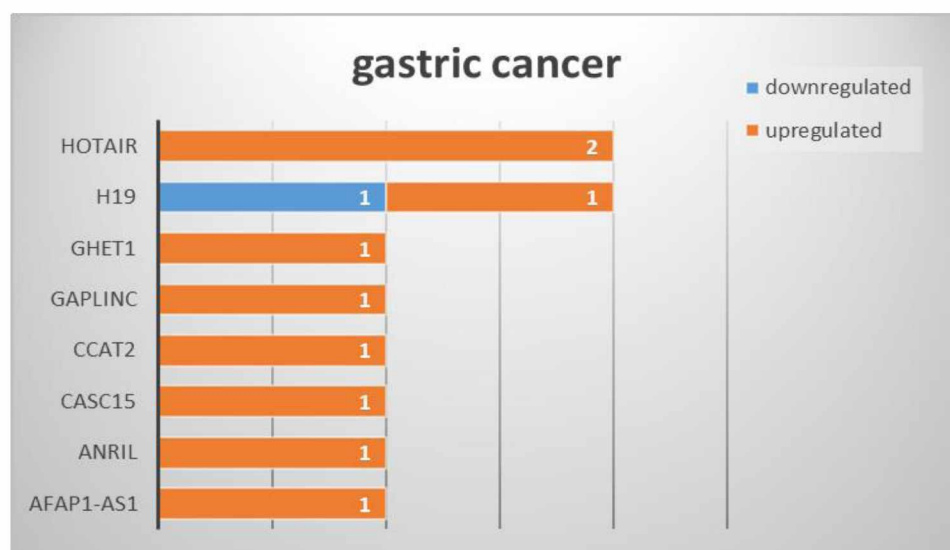
Ο καρκίνος του πνεύμονα έχει 10 συσχετίσεις με 6 διαφορετικά lncRNAs από τα οποία τα 5 είναι υπερ-εκφρασμένα και το 1 είναι υπο-εκφρασμένο (Εικόνα 21).



Εικόνα 21: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του μη-μικρού κυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

### **Γαστρικός καρκίνος (gastric cancer)**

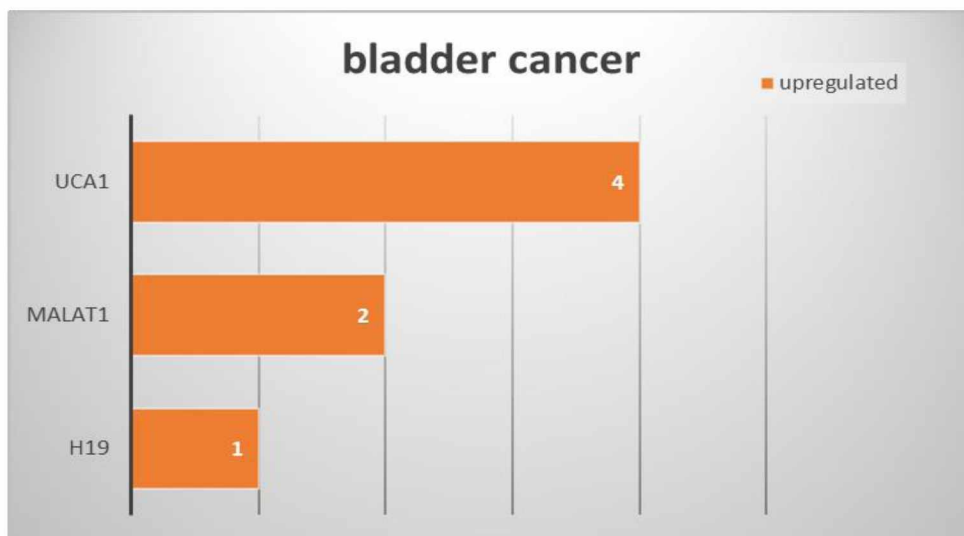
Ο γαστρικός καρκίνος έχει 10 συσχετίσεις με 8 διαφορετικά lncRNAs. Τα 7 από αυτά είναι υπερ-εκφρασμένα ενώ ένα (το H19) βρέθηκε και υπερ-εκφρασμένο και υπο-εκφρασμένο (Εικόνα 22).



Εικόνα 22: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του γαστρικού καρκίνου.

### Καρκίνος της ουροδόχου κύστης (bladder cancer)

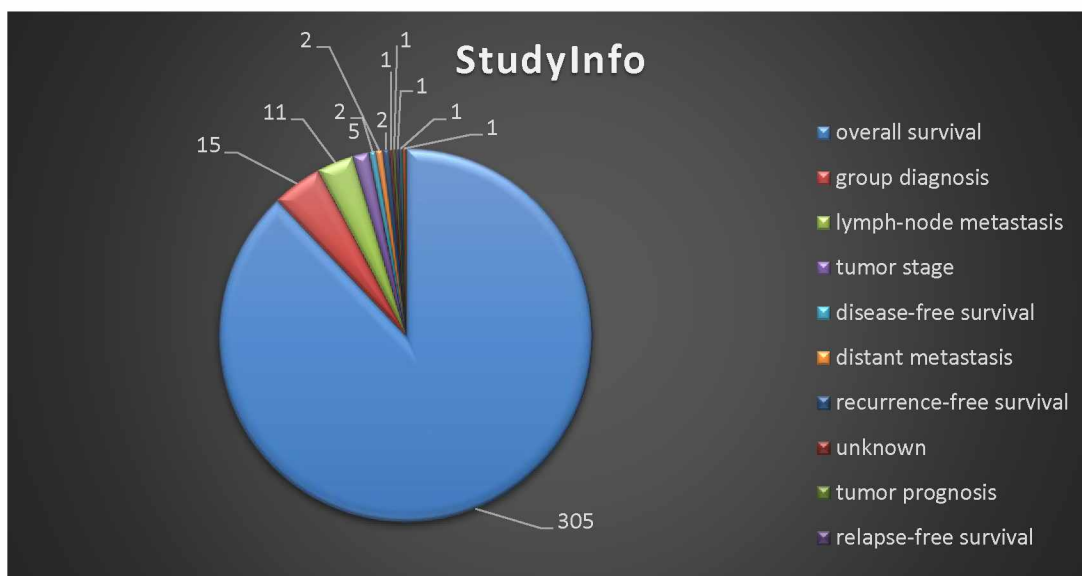
Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης έχει 7 συσχετίσεις με 3 διαφορετικά lncRNAs τα οποία είναι όλα υπερ-εκφρασμένα (Εικόνα 23).



Εικόνα 23: Διάγραμμα των συσχετιζόμενων lncRNAs του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

### 3.2.4 Λεπτομέρειες για τις μετα-αναλύσεις (StudyInfo)

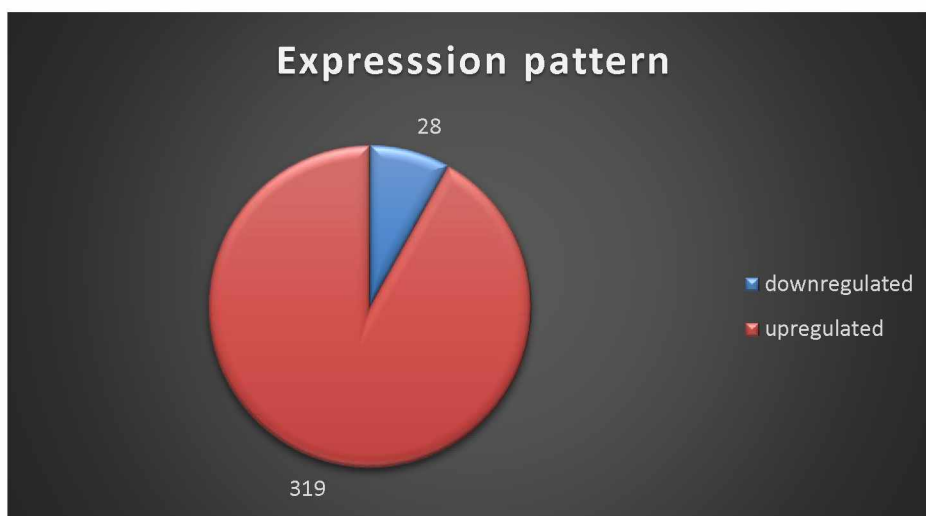
Από τις 347 συσχετίσεις οι 305 αφορούσαν τη συνολική επιβίωση (overall survival) (Εικόνα 24).



Εικόνα 24: Διάγραμμα πίτας σχετικά με τις γενικές πληροφορίες των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν.

### 3.2.5 Το μοτίβο έκφρασης του lncRNA (Expression pattern)

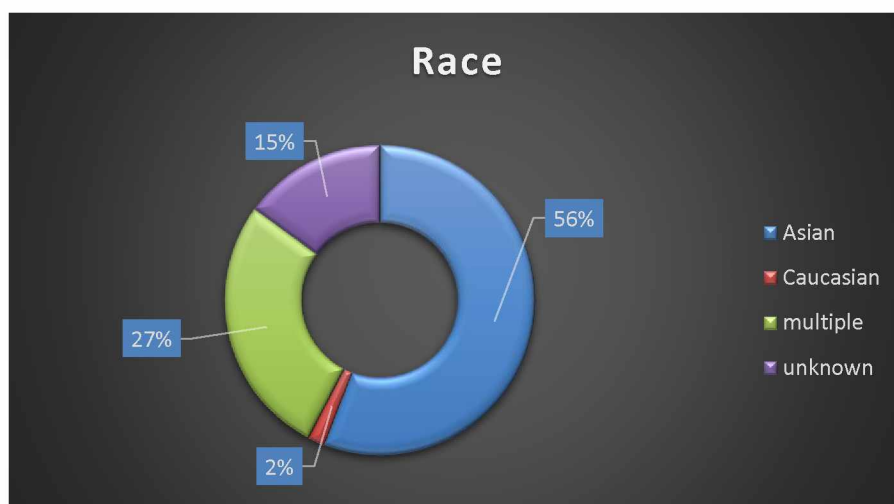
Από τις 347 συσχετίσεις, οι 319 αφορούσαν lncRNAs τα οποία υπερ-εκφράζονται σε ασθένειες και οι 28 lncRNAs τα οποία υπο-εκφράζονται (Εικόνα 25).



Εικόνα 25: Διάγραμμα πίτας σχετικά με το μοτίβο έκφρασης των lncRNAs που προκαλούν ασθένειες.

### 3.2.6 Φυλή (Race)

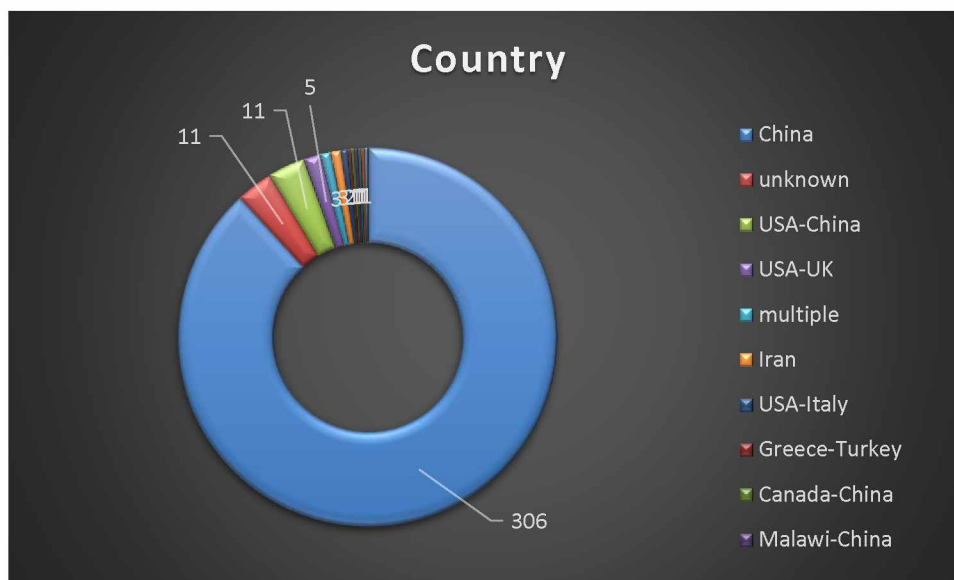
Πάνω από το 50% των ατόμων που πήραν μέρος στις έρευνες των μετα-αναλύσεων ήταν καθαρά Ασιάτες, με μόλις το 2% να είναι καθαρά Καυκάσιοι ενώ το 27% αποτελούνταν από Καυκάσιους και Ασιάτες μαζί. Για το 15% των συσχετίσεων δεν δινόταν πληροφορία για τη φυλή (Εικόνα 26).



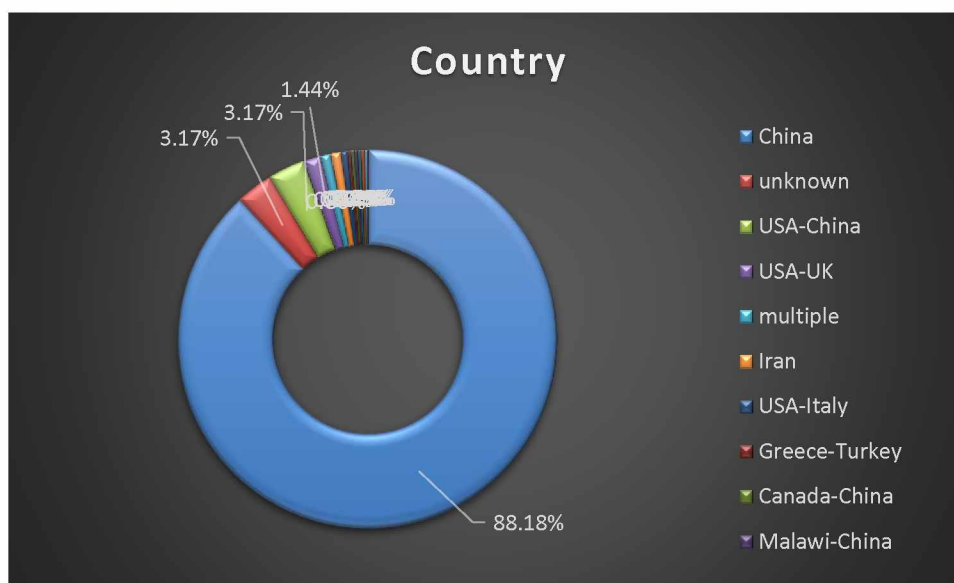
Εικόνα 26: Κυκλικό διάγραμμα σχετικά με τις συχνότητες των φυλών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες.

### 3.2.7 Χώρα (Country)

Στην Κίνα διεξάχθηκε το συντριπτικό ποσοστό του 88.18% των μετα-αναλύσεων (ή αλλιώς 306 από τις 347) ενώ συμμετείχε και σε άλλες μετα-αναλύσεις σε συνεργασία με άλλες χώρες. Πέντε μετα-αναλύσεις μόνο (1.5%) έγιναν με τη συνεργασία Αμερικής και Ηνωμένου Βασιλείου. Για 11 μετα-αναλύσεις (3.17%) δεν δινόταν πληροφορία (Εικόνες 27,28).



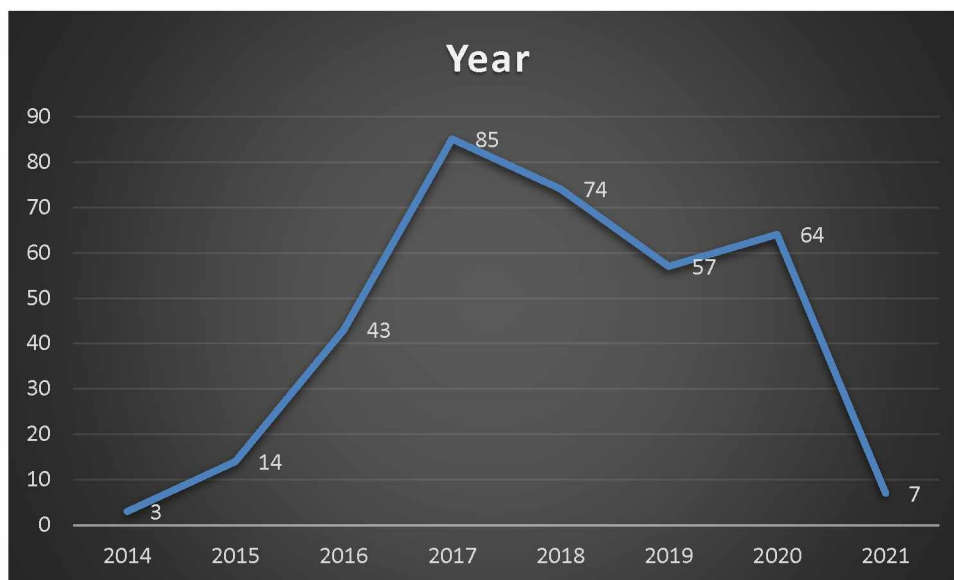
Εικόνα 27: Κυκλικό διάγραμμα σχετικά με τις συχνότητες των χωρών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες.



Εικόνα 28: Κυκλικό διάγραμμα σχετικά με τα ποσοστά των χωρών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες.

### 3.2.8 Έτος δημοσίευσης της έρευνας (Year)

Αναφορικά με τα έτη, το 2017 διεξάχθηκαν οι πιο πολλές μετα-αναλύσεις (85), ενώ το 2018 και το 2020 επίσης είχαν πολλές μετα-αναλύσεις (74 και 64 αντίστοιχα). Για το 2021 η πληροφορία είναι σαφώς ελλιπής, αφού τα δεδομένα συλλέχτηκαν στην αρχή του έτους (3 Μαρτίου 2021) (Εικόνα 29).



Εικόνα 29: Διάγραμμα που αναπαριστά το πλήθος των σχετικών μετα-αναλύσεων που έγιναν τα τελευταία χρόνια ανά έτος.

### 3.2.9 Στατιστική ανάλυση ποσοτικών μεταβλητών

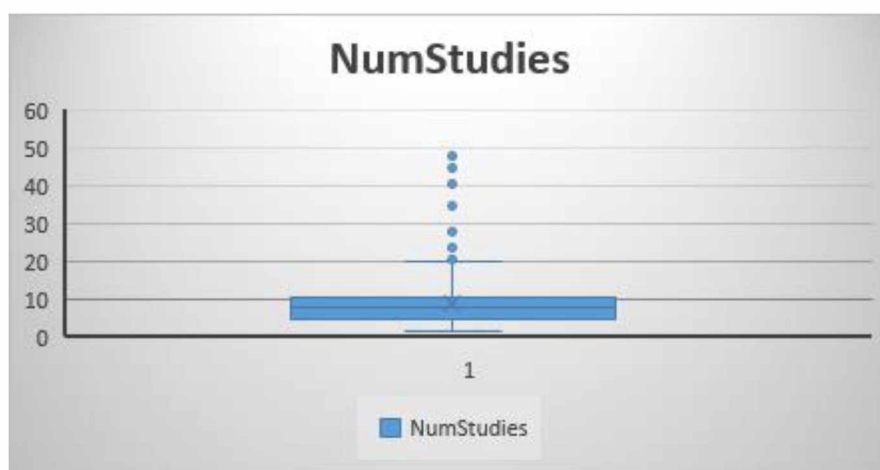
Πίνακας 1: Περιγραφική στατιστική των ποσοτικών μεταβλητών.

Στατιστικό μέτρο	I <sup>2</sup>	Αριθμός μελετών	Αριθμός ατόμων
Αριθμός εγγραφών	318	345	336
Μέση τιμή	27.03	9.01	1048.38
Τυπική απόκλιση	32.63	6.48	1163.85
Διάμεσος	1.25	8	839.50
Ελάχιστη τιμή	0	2	62
Μέγιστη τιμή	100	48	11292



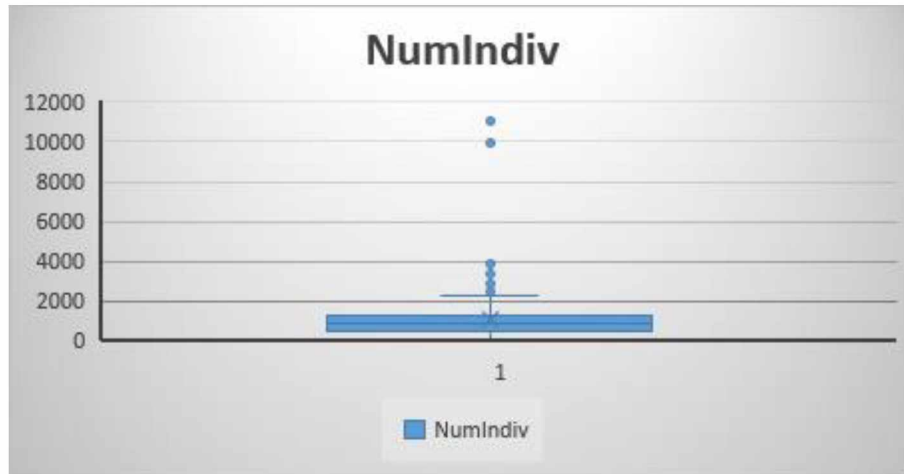
Πληροφορία για το  $I^2$  ήταν διαθέσιμη στις 318 από τις 347 εγγραφές. Ο μέσος όρος του ήταν 27.03 με 32.63 τυπική απόκλιση. Υπήρχαν και έρευνες με καθόλου ετερογένεια ( $I^2=0$ ) αλλά και έρευνες με 100% ετερογένεια ( $I^2=100$ ) (Πίνακας 1).

Οι 345 από τις 347 εγγραφές περιείχαν πληροφορία για το πλήθος των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μετα-ανάλυση. Κατά μέσο όρο υπήρχαν 9.01 έρευνες σε κάθε μετα-ανάλυση, και η τυπική απόκλιση ήταν 6.48. Κάποιες μετα-αναλύσεις χρησιμοποίησαν μόνο 2 έρευνες, ενώ η ανάλυση με τις περισσότερες έρευνες περιείχε 48 διαφορετικές έρευνες. Η διάμεσος βρέθηκε 8 (Πίνακας 1, Εικόνα 30).



Εικόνα 30: Θηκόγραμμα για τον αριθμό των μελετών σε κάθε μετα-ανάλυση.

Οι 336 από τις 347 εγγραφές συγκέντρωσαν πληροφορία για το συνολικό πλήθος των ατόμων από όλες τις έρευνες μιας μετα-ανάλυσης. Κατά μέσο όρο βρέθηκαν 1048 άτομα ανά μετα-ανάλυση ενώ η τυπική απόκλιση ήταν 1163.85. Ο ελάχιστος αριθμός των ατόμων είναι 62 ενώ υπάρχει και μετα-ανάλυση με 11292 άτομα. Η διάμεσος είναι 839.50 για αυτή την μεταβλητή (Πίνακας 1, Εικόνα 31).



Εικόνα 31: Θηκόγραμμα για τον αριθμό των ατόμων που πήραν μέρος σε κάθε μετα-ανάλυση.

### 3.3 Ανάλυση δικτύου

#### 3.3.1 Ανάλυση δικτύου που συμπεριλαμβάνει την κατηγορία multicancers

Έπειτα από την περιγραφική στατιστική, πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση δικτύου. Αρχικά από το σύνολο δεδομένων, απομονώθηκε μια λίστα με όλες τις διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ lncRNA και ασθένειας (76 lncRNAs – 22 ασθένειες + multicancers), καθώς επίσης και τα βάρη των συσχετίσεων, (δηλαδή πόσες φορές ένα μοναδικό lncRNA βρέθηκε να σχετίζεται με μια μοναδική ασθένεια), προκειμένου να παραχθεί διμερές δίκτυο lncRNA-ασθένειας (τύπου γονιδίου-ασθένειας) (Πίνακας 8).

1	lncRNA	disease	weight
2	AFAP1-AS1	gastric cancer	1
3	AFAP1-AS1	multicancers	4
4	AK001796	oesophageal cancer	1
5	ANRIL	gastric cancer	1
6	ANRIL	multicancers	2
7	ANRIL	non-small cell lung cancer	1
8	ATB	digestive system cancer	2
9	ATB	multicancers	3
10	BANCR	gastrointestinal cancer	1
11	BANCR	multicancers	2
12	BCAR4	breast cancer	1
13	BCAR4	multicancers	2
14	BCAR4	osteosarcoma	2
15	BLACAT1	multicancers	2
16	CASC15	gastric cancer	1
17	CASC2	multicancers	5
18	CASC9	multicancers	1
19	CASC9	oesophageal cancer	1
20	CCAT1	Cholangiocarcinoma	1
21	CCAT1	multicancers	2
22	CCAT2	breast cancer	1
23	CCAT2	Cholangiocarcinoma	1

Εικόνα 32: Στιγμιότυπο από τη λίστα με τις συσχετίσεις lncRNA-ασθένειας (με την κατηγορία multicancers) καθώς και τα αντίστοιχα βάρη.

### **Network Analysis Profiler (NAP)**

Κατόπιν, το αρχείο μεταφορτώθηκε στο διαδικτυακό στατιστικό εργαλείο NAP (Network Analysis Profiler) (Theodosiou et al., 2017) από όπου πάρθηκαν γενικές πληροφορίες τοπολογίας σχετικά με το δίκτυο.

Πίνακας 2: Πίνακας με τις γενικές πληροφορίες τοπολογίας του δικτύου lncRNA-ασθενειών (με την κατηγορία *multicancers*) που υπολογίστηκαν από το NAP.

Είδος στατιστικού μέτρου	Τιμή
Αριθμός κόμβων (Number of nodes)	99
Αριθμός ακμών (Number of edges)	157
Πυκνότητα (Density)	0.03
Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering coefficient)	0

Ο αριθμός των ακμών (δηλαδή των διαφορετικών συσχετίσεων) στο δίκτυο με την κατηγορία *multicancers* βρέθηκε 157, ενώ ο αριθμός των κόμβων (lncRNAs και ασθένειες) ισούται με 99, όπως ήταν αναμενόμενο. Επειδή το δίκτυο είναι διμερές, ο συντελεστής ομαδοποίησης βρέθηκε 0. Επιπλέον η πυκνότητα του δικτύου υπολογίστηκε ως 0.03, που σημαίνει πως το δίκτυο είναι πολύ αραιό (Πίνακας 2).

Κατόπιν, από το NAP έγινε δημιουργία του μονομερούς γράφου των lncRNAs προκειμένου να γίνει ξεχωριστά ανάλυση για τις σχέσεις τους. Δεν παράχθηκε μονομερής γράφος για τις ασθένειες παρόλα αυτά, μιας και όλες ήταν καρκίνοι και επομένως η ανάλυση του δικτύου αυτού θα ήταν άσκοπη.

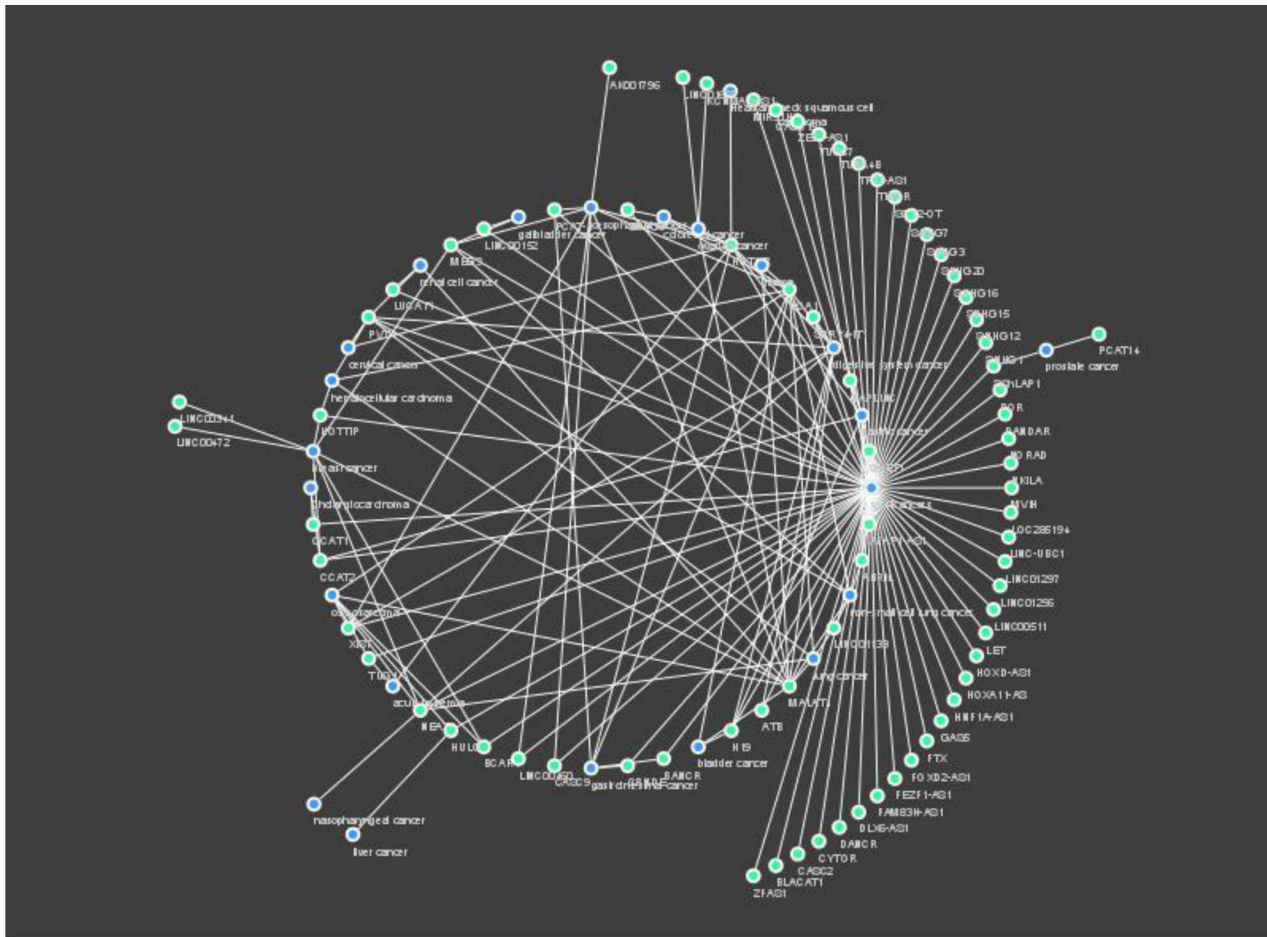
### **Cytoscape**

Στη συνέχεια, αξιοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα του Cytoscape (*Cytoscape: An Open Source Platform for Complex Network Analysis and Visualization*, n.d.; Su et al., 2014), προκειμένου να γίνει μια καλή οπτικοποίηση του δικτύου μεταξύ των lncRNAs και των ασθενειών. Ακόμη επαλείφθηκαν οι πληροφορίες για την τοπολογία, που υπολογίστηκαν από το NAP, μέσω του εργαλείου Network Analyzer του Cytoscape (Πίνακας 3).

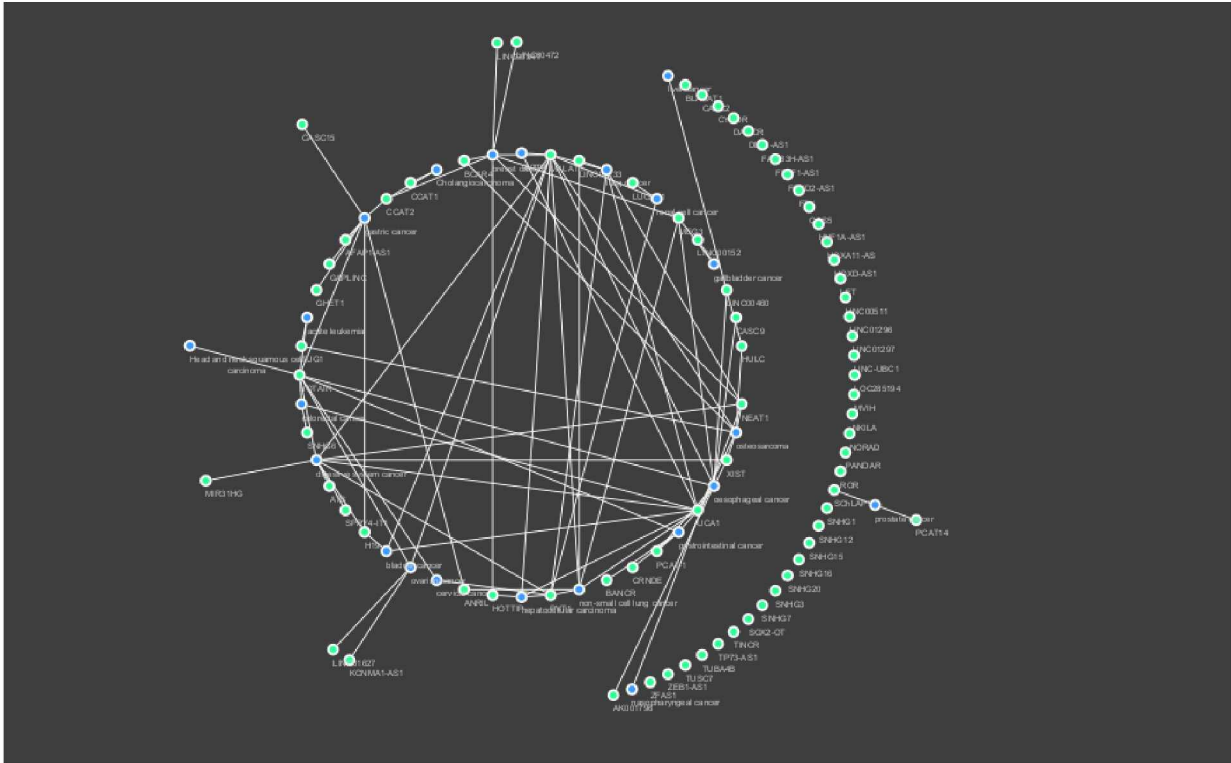
Πίνακας 3: Αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του Network Analyzer του Cytoscape, για το δίκτυο lncRNAs και ασθενειών.

Είδος στατιστικού μέτρου	Τιμή
Αριθμός κόμβων (Number of nodes)	99
Αριθμός ακμών (Number of edges)	157
Μέσος αριθμός γειτόνων (Avg. number of neighbors)	3.17
Διάμετρος δικτύου (Network diameter)	6
Ακτίνα δικτύου (Network radius)	3
Χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού (Characteristic path length)	2.61
Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering coefficient)	0
Πυκνότητα δικτύου (Network density)	0.03
Ετερογένεια δικτύου (Network heterogeneity)	2.17
Συγκέντρωση δικτύου (Network centralization)	0.66
Συνδεδεμένα συστατικά (Connected components)	1

Για την καλύτερη οπτικοποίηση του διμερούς δικτύου, οι κόμβοι με τα lncRNAs χρωματίστηκαν με πράσινο χρώμα, ενώ οι κόμβοι με τις ασθένειες χρωματίστηκαν με μπλε χρώμα. Όλο το δίκτυο παρουσιάζεται με κυκλική διαρρύθμιση (Εικόνα 33). Μέσω αυτής της οπτικοποίησης επαληθεύεται ξανά, πως το δίκτυο αυτό είναι σχετικά αραιό (λαμβάνοντας υπόψη πάντα το πλήθος των κόμβων). Ενδιαφέρον παρουσίασε επίσης, η οπτικοποίηση του διμερούς αυτού δικτύου αφού αφαιρέθηκε η κατηγορία multicancers (Εικόνα 34).



Εικόνα 33: Αναπαράσταση του δικτύου lncRNAs και ασθενειών, με τη βοήθεια του Cytoscape.



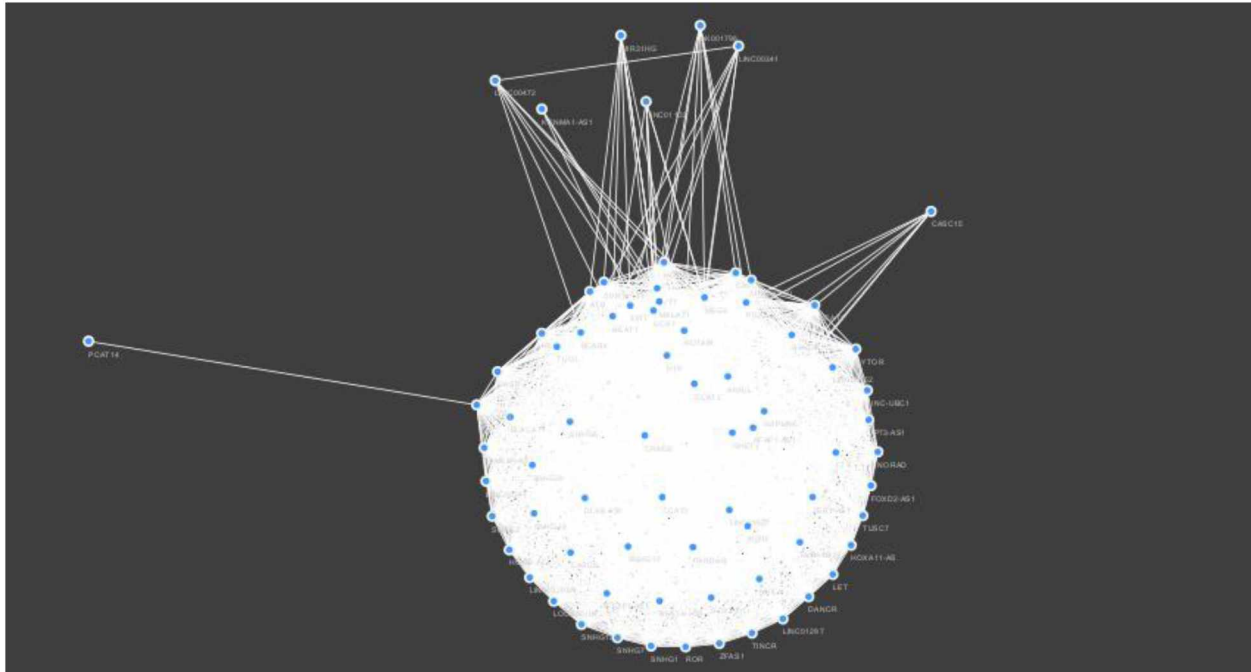
Εικόνα 34: Αναπαράσταση του ίδιου δικτύου lincRNA και ασθενειών, χωρίς την κατηγορία multicancers.

Ακόμη, έγινε οπτικοποίηση και ανάλυση του μονομερούς δικτύου των lincRNAs, που παράχθηκε με τη βοήθεια του NAP. Αυτή τη φορά επειδή η σχέσεις είναι μεταξύ lincRNAs μόνο, δεν χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά χρώματα για τους κόμβους.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του Network Analyzer του Cytoscape, για το μονομερές δίκτυο των lincRNAs (από το διμερές με την κατηγορία multicancers).

Είδος στατιστικού μέτρου	Τιμή
Αριθμός κόμβων (Number of nodes)	76
Αριθμός ακμών (Number of edges)	2260
Μέσος αριθμός γειτόνων (Avg. number of neighbors)	59.47
Διάμετρος δικτύου (Network diameter)	3
Ακτίνα δικτύου (Network radius)	2
Χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού (Characteristic path length)	1.21
Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering coefficient)	0.97

<b>Πυκνότητα δικτύου (Network density)</b>	0.79
<b>Ετερογένεια δικτύου (Network heterogeneity)</b>	0.33
<b>Συγκέντρωση δικτύου (Network centralization)</b>	0.18
<b>Συνδεδεμένα συστατικά (Connected components)</b>	1



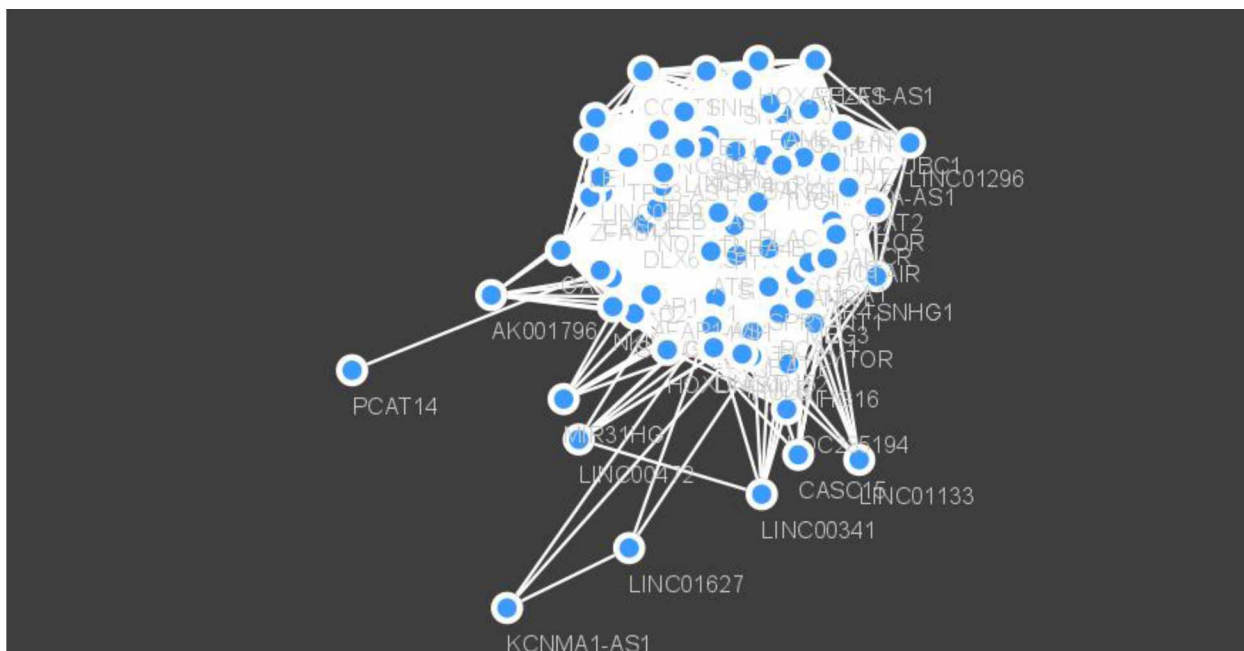
Εικόνα 35: Αναπαράσταση του δικτύου μεταξύ των lncRNAs (από το διμερές με την κατηγορία multicancers) με τη βοήθεια του Cytoscape.

Συνολικά 76 κόμβοι (lncRNAs) αναλύθηκαν και προέκυψαν 2260 ακμές. Ο συντελεστής ομαδοποίησης υπολογίστηκε ως 0.97, ενώ το δίκτυο είναι πολύ πυκνό (πυκνότητα = 0.79). πράγμα που επαληθεύεται και στην εικόνα που προέκυψε (Εικόνα 35). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει πως για μια ασθένεια, εμπλέκονται πολλά γονίδια lncRNA (Πίνακας 4, Εικόνα 35).

### **Αλγόριθμος ομαδοποίησης MCL (Markov Clustering)**

Για την ομαδοποίηση των κόμβων του μονομερούς δικτύου lncRNA-ασθένειας χρησιμοποιήθηκε ένας μη-επιβλεπόμενος αλγόριθμος ομαδοποίησης, ο MCL (Enright et al., 2002), με τη βοήθεια του plugin ClusterMaker στο Cytoscape (Morris et al., 2011; Shannon et al., 2003).





Εικόνα 36: Το μονομερές δίκτυο των lincRNAs (από το διμερές με την κατηγορία multicaners) έπειτα από την εφαρμογή του αλγόριθμου ομαδοποίησης MCL.

Επειδή το δίκτυο είναι πάρα πολύ πυκνό και οι κόμβοι λίγοι σε αριθμό, ο αλγόριθμος ομαδοποίησης MCL δεν φαίνεται να μπορεί να χωρίσει το δίκτυο σε επιμέρους ομάδες (Εικόνα 36). Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε κι έπειτα από την εφαρμογή του αλγορίθμου k-means ανεξάρτητα από τις διάφορες τιμές του k. Συμπεραίνεται έτσι, πως τα lincRNAs είναι ισχυρά εμπλεκόμενα μεταξύ τους, οπότε οποιαδήποτε προσπάθεια να χωριστούν σε ομάδες αποτυγχάνει.

### 3.3.2 Ανάλυση δικτύου που δεν συμπεριλαμβάνει την κατηγορία multicaners

Επειδή το multicaners αποτελεί μια γενική κατηγορία, δημιουργήθηκε και μια δεύτερη λίστα με όλες τις διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ lincRNA και ασθένειας αυτή τη φορά χωρίς όμως την κατηγορία multicaners (76 lincRNAs – 22 ασθένειες), πάλι με τα αντίστοιχα τα βάρη των συσχετίσεων, προκειμένου διαπιστωθεί εάν στην οπτικοποίηση των δύο διμερών δικτύων που θα προκύψουν, θα υπάρξει κάποια σημαντική διαφορά.

1	lncRNA	disease	weight
2	AFAP1-AS1	gastric cancer	1
3	AK001796	oesophageal cancer	1
4	ANRIL	gastric cancer	1
5	ANRIL	non-small cell lung cancer	1
6	ATB	digestive system cancer	2
7	BANCR	gastrointestinal cancer	1
8	BCAR4	breast cancer	1
9	BCAR4	osteosarcoma	2
10	CASC15	gastric cancer	1
11	CASC9	oesophageal cancer	1
12	CCAT1	Cholangiocarcinoma	1
13	CCAT2	breast cancer	1
14	CCAT2	Cholangiocarcinoma	1
15	CCAT2	gastric cancer	1
16	CRNDE	gastrointestinal cancer	1
17	GAPLINC	gastric cancer	1
18	GHET1	gastric cancer	1
19	H19	bladder cancer	1
20	H19	digestive system cancer	1
21	H19	gastric cancer	2
22	HOTAIR	acute leukemia	2
23	HOTAIR	cervical cancer	3

Εικόνα 37: Στιγμιότυπο από τη λίστα με τις συσχετίσεις lncRNA-ασθένειας (χωρίς την κατηγορία *multicancers*) καθώς και τα αντίστοιχα βάρη.

### **Network Analysis Profiler (NAP)**

Κατόπιν, το αρχείο αυτό μεταφορτώθηκε ξανά στο διαδικτυακό στατιστικό εργαλείο NAP (Network Analysis Profiler) (Theodosiou et al., 2017) από όπου πάρθηκαν γενικές πληροφορίες τοπολογίας σχετικά με το δίκτυο.

Πίνακας 5: Πίνακας με τις γενικές πληροφορίες τοπολογίας του δικτύου lncRNA-ασθενειών (χωρίς την κατηγορία *multicancers*) που υπολογίστηκαν από το NAP.

Είδος στατιστικού μέτρου	Τιμή
Αριθμός κόμβων (Number of nodes)	60
Αριθμός ακμών (Number of edges)	90
Πυκνότητα (Density)	0.05
Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering coefficient)	0

Στο δίκτυο αυτό, σε σύγκριση με το δίκτυο που περιείχε την κατηγορία *multicancers* φαίνεται ότι οι ακμές μειώθηκαν κατά πολύ (βρέθηκαν 90 ακμές συνολικά), ενώ ο αριθμός των κόμβων ισούται με 60. Οι 22 από τους 60 αυτούς κόμβους αποτελούν τύπους καρκίνου και οι εναπομείναντες 38, αποτελούν lncRNAs. Αυτό σημαίνει ότι από τα 76 συνολικά lncRNAs που βρέθηκαν συσχετίσεις με ασθένειες, τα 38 συνδέονται γενικά με τον καρκίνο, ενώ τα υπόλοιπα 38 συνδέονται με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Και αυτό το δίκτυο βρέθηκε να είναι πολύ αραιό (η πυκνότητα είναι ίση με 0.05) (Πίνακας 5).

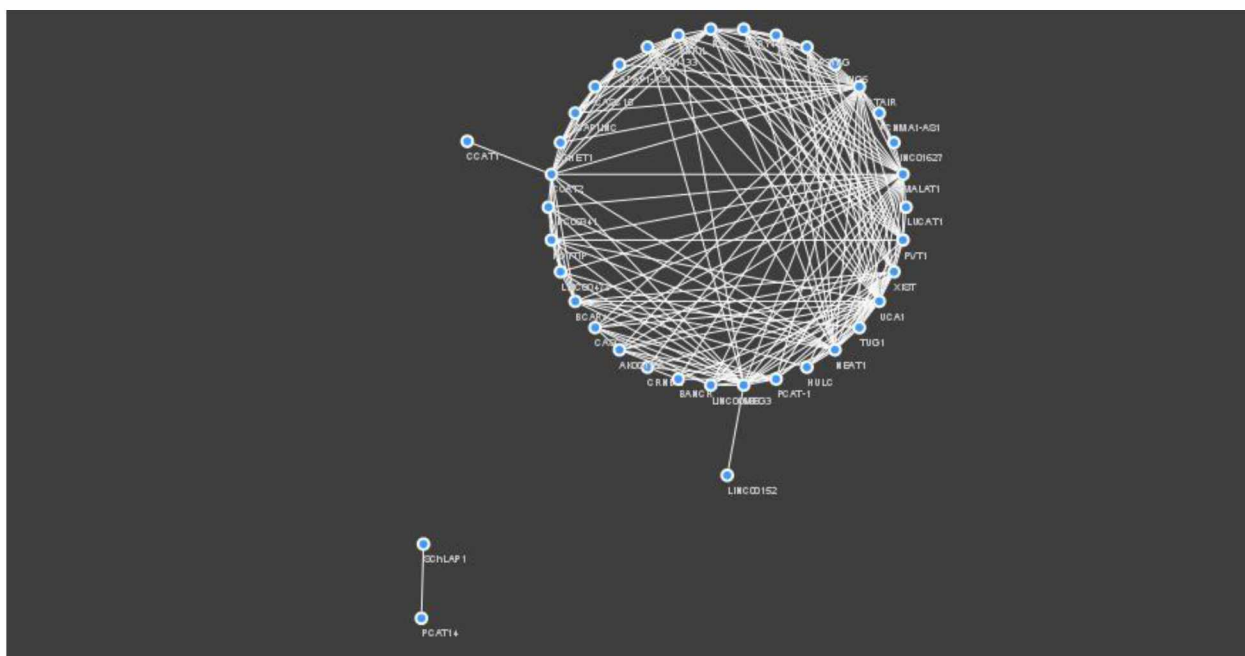
Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας το NAP έγινε πάλι δημιουργία του μονομερούς γράφου των lncRNAs προκειμένου να γίνει ξεχωριστά ανάλυση για τις σχέσεις τους, χωρίς ούτε αυτή τη φορά να παραχθεί μονομερής γράφος για τις ασθένειες.

### **Cytoscape**

Έπειτα, με τη χρήση του Cytoscape (*Cytoscape: An Open Source Platform for Complex Network Analysis and Visualization*, n.d.; Su et al., 2014), έγινε οπτικοποίηση του μονομερούς δικτύου των lncRNAs. Δεν κρίθηκε αναγκαίο να οπτικοποιηθεί το διμερές δίκτυο με τις ασθένειες, μιας και αυτό πραγματοποιήθηκε προηγουμένως απλώς διαγράφοντας τον κόμβο “*multicancers*” στο πρώτο διμερές δίκτυο (Εικόνα 34).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του Network Analyzer του Cytoscape, για το μονομερές δίκτυο των lncRNAs (από το διμερές χωρίς την κατηγορία multicancers).

Είδος στατιστικού μέτρου	Τιμή
Αριθμός κόμβων (Number of nodes)	38
Αριθμός ακμών (Number of edges)	174
Μέσος αριθμός γειτόνων (Avg. number of neighbors)	9.61
Διάμετρος δικτύου (Network diameter)	3
Ακτίνα δικτύου (Network radius)	2
Χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού (Characteristic path length)	1.81
Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering coefficient)	0.77
Πυκνότητα δικτύου (Network density)	0.27
Ετερογένεια δικτύου (Network heterogeneity)	0.67
Συγκέντρωση δικτύου (Network centralization)	0.49
Συνδεδεμένα συστατικά (Connected components)	2

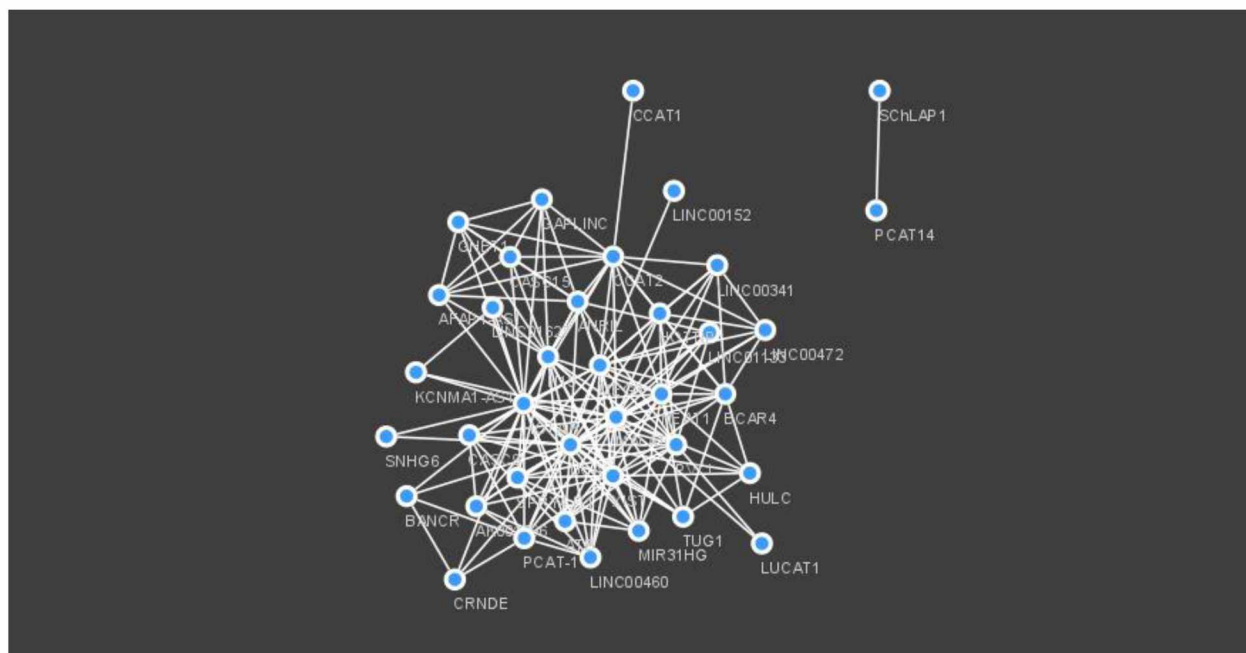


Εικόνα 38: Αναπαράσταση του δικτύου μεταξύ των lncRNAs (από το διμερές χωρίς την κατηγορία multicancers) με τη βοήθεια του Cytoscape.

Από τους 38 κόμβους (lncRNAs) προέκυψαν 174 ακμές (αλληλεπιδράσεις). Το δίκτυο αυτό έχει μέτρια πυκνότητα (είναι ίση με 0.27) και ο συντελεστής ομαδοποίησης βρέθηκε 0.77. Διακρίνονται ακόμη, δύο ασύνδετες μεταξύ τους ομάδες η μία με 36 lncRNAs και η άλλη με μόλις δύο (Πίνακας 6, Εικόνα 38).

### **Αλγόριθμος ομαδοποίησης MCL (Markov Clustering)**

Όπως και πριν, χρησιμοποιείται ο MCL για την ομαδοποίηση των κόμβων του δικτύου lncRNAs (Enright et al., 2002), με τη βοήθεια του plugin ClusterMaker στο Cytoscape (Morris et al., 2011; Shannon et al., 2003).



*Εικόνα 39: Το μονομερές δίκτυο των lncRNAs (από το διμερές με την κατηγορία multicaners) έπειτα από την εφαρμογή του αλγορίθμου ομαδοποίησης MCL.*

Και αυτή τη φορά, δεν παρατηρείται καμία σημαντική διαφορά μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου. Οι δύο ασύνδετες ομάδες συνεχίζουν να υφίστανται, όμως φαίνεται και πάλι πως τα lncRNAs στη μεγάλη ομάδα έχουν τόσο ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, που δεν μπορούν να χωριστούν σε υπο-ομάδες (Εικόνα 39).

## 4. Συμπεράσματα

Τα lncRNAs αποτελούν, όπως μαρτυρά και το όνομά τους, μικρά μόρια RNA τα οποία δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, που όμως συμβάλουν ενεργά στη ρύθμιση όλων των επιπέδων της γονιδιακής έκφρασης. Για το λόγο αυτό οποιαδήποτε μεταβολή στο ρυθμιστικό τους ρόλο, συνδέεται πολλές φορές με εμφάνιση ασθενειών, με την πιο συχνή να είναι ο καρκίνος, πράγμα που έχει αυξήσει σε μεγάλο βαθμό το ενδιαφέρον για την έρευνα τους, τα τελευταία χρόνια.

Στην παρούσα εργασία, έγινε μια συστηματική ανασκόπηση των μετα-αναλύσεων που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τα lncRNAs προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για την έκφραση τους και τη συσχέτισή τους με ασθένειες. Τα πιο συχνά ερευνημένα από αυτά ήταν το MALAT1, το HOTAIR, το UCA1, το PVT1, το XIST, το NEAT1 και το TUGA1. Για όλα με εξαίρεση το NEAT1, βρέθηκε ότι η υπερ-έκφραση τους συνδέεται με αρκετά είδη καρκίνων.

Εκτός από την περιγραφική στατιστική ανάλυση, πραγματοποιήθηκε και μια απλή ανάλυση δικτύου, για καλύτερη οπτικοποίηση των σχέσεων μεταξύ των lncRNAs και των ασθενειών. Το δίκτυο που πρόεκυψε ήταν πολύ αραιό (η πυκνότητα ήταν ίση με 0.03). Στη συνέχεια, από το διμερές δίκτυο, παράχθηκε με τη μέθοδο της προβολής, ένα μονομερές με lncRNAs. Σε αυτό το μονομερές δίκτυο δοκιμάστηκε να γίνει ομαδοποίηση, χωρίς όμως κάποιο ουσιαστικό αποτέλεσμα για το λόγο του ότι το δίκτυο ήταν πολύ πυκνό (η πυκνότητα βρέθηκε ίση με 0.793) και επομένως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των lncRNAs ήταν πολύ ισχυρές. Ακόμη δοκιμάστηκε μια παρόμοια, όμως λίγο ειδικότερη ανάλυση δικτύου, αυτή τη φορά αφαιρώντας τη γενική κατηγορία πολλαπλών καρκίνων, και εστιάζοντας σε πιο συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις lncRNAs-καρκίνων.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί, πως από όλα τα 76 lncRNAs που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την έρευνα, μόνο τα επτά από αυτά ήταν επαρκώς μελετημένα (με 10 μετα-αναλύσεις και πάνω). Όλα τα υπόλοιπα είχαν λίγες μετα-αναλύσεις κάποιες από τις οποίες περιείχαν δύο το πολύ έρευνες (βλ. Πίνακα 7 από το Παράρτημα). Για 25 lncRNAs μάλιστα (32%), καταγράφηκε μια μόνο συσχέτιση (CYTOR, TINCR, TUSC7 κ.α.). Επιπλέον, πολλές μετα-αναλύσεις που εξετάστηκαν, αφορούσαν την έκφραση πολλών lncRNAs ταυτόχρονα με μια συγκεκριμένη ασθένεια, ή όταν αφορούσαν ένα συγκεκριμένο lncRNA μελετούνταν η αλληλεπίδραση του με πολλούς τύπους καρκίνου.

Επομένως, είναι σημαντικό μελλοντικά να δοθεί έμφαση στην έρευνα πάνω σε αλληλεπιδράσεις συγκεκριμένου lncRNA με συγκεκριμένη ασθένεια, προκειμένου να αποκτηθεί πιο ειδική γνώση σε σχέση με τη λειτουργία τους αλλά και τη συμβολή τους ανά τύπο ασθένειας.

Συμπερασματικά, μέσα από αυτή την απλή ανάλυση φαίνεται πόσο αναγκαίο είναι να γίνουν περαιτέρω μελέτες πάνω στην έκφραση των lncRNAs, αλλά και πάνω στους πολυμορφισμούς τους. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η έρευνα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των lncRNAs και των miRNAs, καθώς τα πρώτα φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στην έκφραση των δευτέρων. Όλα τα δεδομένα πάντως δείχνουν πως η έρευνα για την καλύτερη κατανόηση τους, θα οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική αντίληψη, άρα και πιθανή πρόγνωση και αντιμετώπιση σύνθετων ασθενειών όπως ο καρκίνος, αλλά και σε σφαιρικότερη γνώση των κυτταρικών διεργασιών και λειτουργιών. Η διεκπεραίωση αυτού δεν είναι μια απλή διαδικασία, όμως είναι σίγουρο ότι θα αποβεί πολύτιμη στο μέλλον (Paraskevoudoulou & Hatzigeorgiou, 2016; Yoon et al., 2014).

## 5. Βιβλιογραφία

- Alaeddini, A., & Morgansen, K. A. (2016). Optimal disease outbreak detection in a community using network observability. *Proceedings of the American Control Conference, 2016-July*(July), 7352–7357.  
<https://doi.org/10.1109/ACC.2016.7526833>
- Andrade, C. (2020). Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. *The Journal of Clinical Psychiatry, 81*(5), 0–0. <https://doi.org/10.4088/JCP.20F13681>
- Cytoscape: An Open Source Platform for Complex Network Analysis and Visualization.* (n.d.). Retrieved September 1, 2021, from <https://cytoscape.org/>
- Enright, A. J., Dongen, S. Van, & Ouzounis, C. A. (2002). An efficient algorithm for large-scale detection of protein families. *Nucleic Acids Research, 30*(7), 1575.  
<https://doi.org/10.1093/NAR/30.7.1575>
- F, D., J, J., C, S., P, W., H, Y., L, D., J, Z., & K, W. (2018). Functional long non-coding RNAs associated with gastric cancer susceptibility and evaluation of the epidemiological efficacy in a central Chinese population. *Gene, 646*, 227–233.

- <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2017.12.063>
- George, A., Stead, T. S., & Ganti, L. (2020). What's the Risk: Differentiating Risk Ratios, Odds Ratios, and Hazard Ratios? *Cureus*, *12*(8).  
<https://doi.org/10.7759/CUREUS.10047>
- Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J., & Bossuyt, P. M. M. (2003). The diagnostic odds ratio: A single indicator of test performance. *Journal of Clinical Epidemiology*, *56*(11), 1129–1135. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00177-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00177-X)
- Goh, K.-I., & Choi, I.-G. (2012). Exploring the human diseasome: the human disease network. *Briefings in Functional Genomics*, *11*(6), 533–542.  
<https://doi.org/10.1093/BFGP/ELS032>
- Huang, X., Zhang, W., & Shao, Z. (2018). Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Bioscience Reports*, *38*(4).  
<https://doi.org/10.1042/BSR20180365>
- Kontou, P. I., Pavlopoulou, A., Dimou, N. L., Pavlopoulos, G. A., & Bagos, P. G. (2016). Network analysis of genes and their association with diseases. *Gene*, *590*(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.044>
- Lee, Y. H. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *33*(2), 277. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2016.195>
- Morris, J. H., Apeltsin, L., Newman, A. M., Baumbach, J., Wittkop, T., Su, G., Bader, G. D., & Ferrin, T. E. (2011). clusterMaker: a multi-algorithm clustering plugin for Cytoscape. *BMC Bioinformatics* *2011 12:1*, *12*(1), 1–14.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-436>
- Paraskevopoulou, M. D., & Hatzigeorgiou, A. G. (2016). *Chapter 21 Analyzing MiRNA – LncRNA Interactions*. *1402*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3378-5>
- Pavlopoulos, G. A., Kontou, P. I., Pavlopoulou, A., Bouyioukos, C., Markou, E., & Bagos, P. G. (2018). Bipartite graphs in systems biology and medicine: A survey of methods and applications. In *GigaScience* (Vol. 7, Issue 4).  
<https://doi.org/10.1093/gigascience/giy014>
- Pavlopoulos, G. A., Secrier, M., Moschopoulos, C. N., Soldatos, T. G., Kossida, S., Aerts, J., Schneider, R., & Bagos, P. G. (2011). Using graph theory to analyze biological networks. *BioData Mining* *2011 4:1*, *4*(1), 1–27.



- <https://doi.org/10.1186/1756-0381-4-10>
- Pawson, T., & Linding, R. (2008). Network medicine. *FEBS Letters*, 582(8), 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2008.02.011>
- Perkel, J. M. (2018). Visiting “Noncodarnia.” <https://doi.org/10.2144/000114037>, 54(6), 301–304. <https://doi.org/10.2144/000114037>
- PubMed*. (n.d.). Retrieved August 26, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, 13(11), 2498. <https://doi.org/10.1101/GR.1239303>
- Su, G., Morris, J. H., Demchak, B., & Bader, G. D. (2014). BIOLOGICAL NETWORK EXPLORATION WITH CYTOSCAPE 3. *Current Protocols in Bioinformatics / Editorial Board, Andreas D. Baxevanis ... [et Al.]*, 47, 8.13.1. <https://doi.org/10.1002/0471250953.BI0813S47>
- Theodosiou, T., Efstathiou, G., Papanikolaou, N., Kyripides, N. C., Bagos, P. G., Iliopoulos, I., & Pavlopoulos, G. A. (2017). NAP: The Network Analysis Profiler, a web tool for easier topological analysis and comparison of medium-scale biological networks. *BMC Research Notes*, 10(1), 278. <https://doi.org/10.1186/S13104-017-2607-8>
- Thompson & Thompson Genetics in Medicine - 8th Edition*. (n.d.). Retrieved September 1, 2021, from <https://www.elsevier.com/books/thompson-and-thompson-genetics-in-medicine/nussbaum/978-1-4377-0696-3>
- Wang, C., Zhang, Q., Hu, Y., Zhu, J., & Yang, J. (2019). Emerging role of long non-coding RNA MALAT1 in predicting clinical outcomes of patients with digestive system malignancies: A meta-analysis. *Oncology Letters*, 17(2), 2159. <https://doi.org/10.3892/OL.2018.9875>
- Yoon, J.-H., Abdelmohsen, K., & Gorospe, M. (2014). Functional interactions among microRNAs and long noncoding RNAs. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 0, 9. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCDB.2014.05.015>
- Παναγιώτα Κοντού. (2016). *Ανάλυση Δεδομένων Γονιδιακής Έκφρασης και Πολύπλοκων Βιολογικών Δικτύων*.



## 6.Παράρτημα

Πίνακας 7: Το σύνολο δεδομένων που καταγράφηκε από τη βιβλιογραφία.

Pubmed ID	lncRNA symbol	Disease name	significant	p-value	statistic met.	statistic met. value	Expression pat.	I <sup>h</sup> (%)	StudyInfo	NumStudies	NumIndiv	Race	Country	Year
30147339	AFAP1-AS1	gastric cancer	yes	0.01	HR	2.47	upregulated	32.7	overall survival	2	178	Asian	China	2018
29544748	AFAP1-AS1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.02	upregulated	78	overall survival	16	1549	Asian	China	2018
29487718	AFAP1-AS1	multicancers	yes		HR	1.98	upregulated	35.9	overall survival	12	1048	Asian	China	2017
27471399	AFAP1-AS1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.98	upregulated	0	overall survival	8	1017	Asian	China	2016
29254250	AFAP1-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.64	upregulated	78	overall survival	22	3099	multiple	USA-China	2017
32529986	AK001796	oesophageal cancer	yes		HR	3.08	upregulated	0	overall survival	2	225	Asian	China	2020
30147339	ANRIL	gastric cancer	yes	0.01	HR	1.68	upregulated	0	overall survival	2	220	Asian	China	2018
29581867	ANRIL	multicancers	yes	0.0001	HR	2.12	upregulated	0	overall survival	12	1067	Asian	China	2017
27176569	ANRIL	multicancers	yes	0.0001	HR	1.95	upregulated		overall survival	6	519	unknown	China	2016
27833074	ANRIL	non-small cell lung cancer	yes	0.002	HR	2.42	upregulated	0	overall survival	2	155	Asian	China	2016
32307201	ATB	digestive system cancer	yes	0.00100	HR	1.33	upregulated	85	overall survival	8	1227	Asian	China	2020

32791727	ATB	digestive system cancer	yes	0.01000	HR	2.33	upregulated	84	overall survival	8	1026	Asian	China	2020
30121307	ATB	multicancers	yes	0.00001	HR	2.44	upregulated	17	overall survival	8	896	unknown	China	2018
32146004	ATB	multicancers	yes	0.001	HR	1.46	upregulated	72	overall survival	12	1791	Asian	China	2020
28163033	ATB	multicancers	yes	0.00001	HR	2.82	upregulated	0	overall survival	4	413	Asian	China	2016
28009984	BANCR	gastrointestinal cancer	yes	0.008	HR	1.98	upregulated	37	overall survival	3	435	Asian	China	2017
31983132	BANCR	multicancers	yes		HR	1.58	upregulated	57.9	overall survival	11	1240	Asian	China	2019
32907530	BANCR	multicancers	yes	0.00200	HR	1.60	upregulated	60	overall survival	10	1151	Asian	China	2020
31762809	BCAR4	breast cancer	yes		HR	2.23	upregulated	0	overall survival	10	927	multiple	USA-China	2019
31124974	BCAR4	multicancers	yes	0.0001	HR	2.80	upregulated	0	overall survival	7	624	Asian	China	2019
30537165	BCAR4	multicancers	yes	0.00001	HR	1.98	upregulated	0	overall survival	9	1293	multiple	China	2019
30591861	BCAR4	osteosarcoma	yes	0.003	HR	2.58	upregulated	0	overall survival	2	228	Asian	China	2018
29184421	BCAR4	osteosarcoma	yes	0.003	HR	2.60	upregulated	0	overall survival	2	228	Asian	China	2017
31061820	BLACAT1	multicancers	yes	0.000001	HR	1.82	upregulated	59	overall survival	9	774	multiple	China	2019
33180447	BLACAT1	multicancers	yes	0.00010	HR	1.62	upregulated		overall survival	16		unknown	unknown	2020

30147339	CASC15	gastric cancer	yes	0.01	HR	1.99	upregulated	0	overall survival	2	148	Asian	China	2018
30410584	CASC2	multicancers	yes	0.0001	HR	0.43	downregulated	0	overall survival	8	647	Asian	China	2018
30144439	CASC2	multicancers	yes	0.001	HR	0.41	downregulated	39.3	overall survival	11	795	Asian	China	2018
30100741	CASC2	multicancers	yes	0.0001	HR	0.39	downregulated	0	overall survival	5	995	Asian	China	2018
29910638	CASC2	multicancers	yes		HR	0.44	downregulated	0	overall survival	8	663	unknown	China	2018
29694965	CASC2	multicancers	yes	0.001	HR	0.37	downregulated	0	overall survival	8	580	unknown	China	2018
32855732	CASC9	multicancers	yes	0.00001	HR	2.25	upregulated	0	overall survival	5	461	Asian	China	2020
32529986	CASC9	oesophageal cancer	yes		HR	2.10	upregulated	0	overall survival	3	288	Asian	China	2020
30881042	CCAT1	Cholangiocarcinoma	yes	0.001	OR	4.99	upregulated	22.4	tumor stage	2	211	Asian	China	2019
29805767	CCAT1	multicancers	yes	0.001	HR	2.42	upregulated	0	overall survival	7	503	unknown	China	2018
28594897	CCAT1	multicancers	yes		HR	2.34	upregulated	85.2	overall survival	11	1587	multiple	China	2017
30195774	CCAT2	breast cancer	yes	0.03	HR	1.29	upregulated	53	overall survival	5	1111	multiple	USA-China	2018
30881042	CCAT2	Cholangiocarcinoma	yes	0.001	OR	5.29	upregulated	0	tumor stage	2	166	Asian	China	2019
30147339	CCAT2	gastric cancer	yes	0.01	HR	2.17	upregulated	0	overall survival	2	193	Asian	China	2018

29088900	CCAT2	multicancers	yes	0.00001	HR	2.23	upregulated	37.5	overall survival	7		Asian	China	2017
28638466	CCAT2	multicancers	yes	0.00001	HR	2.19	upregulated	28	overall survival	7	819	Asian	China	2017
28623646	CCAT2	multicancers	yes	0.02	HR	1.91	upregulated	38	overall survival	11	1335	Asian	China	2017
28263738	CCAT2	multicancers	yes	0.003	HR	1.53	upregulated	77	overall survival	9	1802	multiple	China	2017
28089750	CCAT2	multicancers	yes	0.00001	HR	2.30	upregulated	48	overall survival	6	725	Asian	China	2017
32908615	CCAT2	multicancers	yes	0.00010	HR	1.15	upregulated		overall survival	20	2192	multiple	China	2020
31296996	CRNDE	gastrointestinal cancer	yes	0.001	HR	1.92	upregulated	61.5	overall survival	8	793	Asian	China	2019
30509091	CRNDE	multicancers	yes	0.00001	HR	1.64	upregulated	31	overall survival	11	1440	multiple	China	2018
30463803	CRNDE	multicancers	yes		HR	1.66	upregulated	31.8	overall survival	6	1361	multiple	China	2018
30008427	CRNDE	multicancers	yes	0.001	HR	2.31	upregulated	10.4	overall survival	11	1281	multiple	China	2018
29501692	CRNDE	multicancers	yes	0.001	HR	2.06	upregulated	0	overall survival	12	1570	multiple	China	2018
31258743	CRNDE	multicancers	yes	0.001	HR	1.46	upregulated	21.8	overall survival	19	3496	multiple	USA-China	2019
29750962	CYTOR	multicancers	yes	0.00001	HR	2.03	upregulated	0	overall survival	8	671	Asian	China	2018
31410056	DANCR	multicancers	yes	0.0001	HR	1.79	upregulated		overall survival	7	667	Asian	China	2019

30910838	DANCR	multicancers	yes	0.00001	HR	1.85	upregulated	24	overall survival	9	982	Asian	China	2019
30881127	DANCR	multicancers	yes		HR	1.85	upregulated	0	overall survival	10	839	Asian	China	2019
32785606	DLX6-AS1	multicancers	yes	0.01000	HR	2.30	upregulated	0	overall survival	8	613	Asian	China	2020
32165862	FAM83H-AS1	multicancers	yes	0.0004	HR	1.63	upregulated	68	overall survival	13	2650	multiple	China	2020
31192939	FEZF1-AS1	multicancers	yes		HR	2.04	upregulated	11.7	overall survival	14	1296	unknown	China	2019
31378453	FOXD2-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.39	upregulated	17	overall survival	10	2227	unknown	China	2019
33140822	FOXD2-AS1	multicancers	yes	0.00100	HR	1.34	upregulated	1.1	overall survival	35	4241	Asian	China	2020
33398336	FTX	multicancers	yes	0.00700	HR	1.58	upregulated	68.3	overall survival	8	937	Asian	China	2021
30147339	GAPLINC	gastric cancer	yes	0.01	HR	1.49	upregulated	0	overall survival	2	123	Asian	China	2018
30904361	GAPLINC	multicancers	yes	0.001	HR	1.66	upregulated	0	overall survival	7	879	unknown	China	2019
29163187	GAS5	multicancers	yes	0.001	HR	0.51	downregulated	0	overall survival	10	730	multiple	China	2017
29029523	GAS5	multicancers	yes	0.001	HR	0.40	downregulated	0	overall survival	8	507	unknown	China	2017
26763654	GAS5	multicancers	yes	0.00001	HR	0.38	downregulated		overall survival	4	328	unknown	China	2016
32908508	GHET1	gastric cancer	yes		HR	2.28	upregulated	0	overall survival	8	553	Asian	China	2020

31885739	GHET1	multicancers	yes	0.001	HR	2.40	upregulated	0	overall survival	5	464	Asian	China	2019
31251476	GHET1	multicancers	yes		HR	2.30	upregulated	0	overall survival	7	553	Asian	China	2019
31227613	GHET1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.59	upregulated	47	overall survival	7	493	Asian	China	2019
32653201	GHET1	multicancers	yes	0.00010	HR	2.23	upregulated		overall survival	8		unknown	China	2020
32280301	GHET1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.02	upregulated	0	overall survival	12	1114	Asian	China	2020
32720600	GHET1	multicancers	yes	0.00100	OR	2.83	upregulated	45.6	lymph-node metastasis	16		unknown	Iran	2020
32658414	GHET1	multicancers	yes	0.00100	HR	2.75	upregulated		overall survival	12	920	unknown	unknown	2020
32460591	H19	bladder cancer	yes		DOR	26.00	upregulated		group diagnosis	5	348	multiple	China	2020
27738631	H19	digestive system cancer	yes	0.001	OR	4.48	upregulated	0	tumor stage	5	345	Asian	China	2016
30147339	H19	gastric cancer	yes	0.03	HR	1.51	upregulated	64.1	overall survival	4	643	multiple	China	2018
27672656	H19	gastric cancer	yes	0.00001	OR	0.19	downregulated	0	tumor stage	3	238	Asian	China	2016
31914026	H19	multicancers	yes	0.00001	HR	1.62	upregulated	90	overall survival	10	1319	Asian	China	2020
27825121	H19	multicancers	yes	0.001	HR	1.08	upregulated	38.6	overall survival	10	1234	Asian	China	2016
27348443	H19	multicancers	yes	0.001	HR	1.19	upregulated		overall survival			unknown	China	2016



27352941	H19	multicancers	yes	0.01	HR	1.16	upregulated	0	overall survival	4	440	unknown	USA-UK	2016
27926484	H19	multicancers	yes	0.002	HR	1.33	upregulated	74	overall survival	8	615	multiple	China	2017
31804362	HNF1A-AS1	multicancers	yes		HR	4.85	upregulated	79.5	overall survival	6	683	Asian	China	2019
30214238	HNF1A-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	3.10	upregulated	80	overall survival	6	670	Asian	China	2018
33346694	HOTAIR	acute leukemia	yes	0.01000	HR	2.64	upregulated	0	overall survival	2	181	Asian	China	2020
29513085	HOTAIR	acute leukemia	yes	0.0001	HR	2.32	upregulated	67.1	overall survival	3	317	Asian	China	2018
29108287	HOTAIR	cervical cancer	yes	0.011	HR	1.94	upregulated	34	overall survival	4	541	Asian	China	2017
28977961	HOTAIR	cervical cancer	yes	0.001	HR	3.93	upregulated	0	overall survival	3	447	Asian	China	2017
27897239	HOTAIR	cervical cancer	yes	0.0001	HR	2.56	upregulated	0	overall survival	3	447	Asian	China	2016
32104724	HOTAIR	colorectal cancer	yes	0.01	HR	2.46	upregulated	20.5	overall survival	6	629	multiple	China	2020
28658310	HOTAIR	colorectal cancer	yes	0.0004	HR	3.43	upregulated	0	overall survival	3	293	multiple	China	2017
29444619	HOTAIR	digestive system cancer	yes	0.001	HR	2.19	upregulated	9.2	overall survival	18	1610	multiple	China	2018
25968902	HOTAIR	digestive system cancer	yes		HR	2.36	upregulated	36.9	overall survival	11	903	multiple	China	2015
25754087	HOTAIR	digestive system cancer	yes	0.001	HR	2.59	upregulated	0	overall survival	11	951	multiple	China	2015

30569489	HOTAIR	digestive system cancer	yes	0.001	HR	2.10	upregulated	0	overall survival	14	2666	multiple	multiple	2018
29155520	HOTAIR	gastric cancer	yes		HR	1.56	upregulated	0	overall survival	8	1448	Asian	China	2017
26964077	HOTAIR	gastric cancer	yes		unknown		upregulated		unknown	10	832	unknown	China	2016
29952959	HOTAIR	gastrointestinal cancer	yes	0.0001	HR	1.93	upregulated	31.2	overall survival	15	1249	unknown	China	2018
29069846	HOTAIR	Head and neck squamous cell carcinoma	yes	0.0001	HR	1.90	upregulated	0	overall survival	4	271	Asian	Italy-Sweden	2017
26109871	HOTAIR	multicancers	yes		HR	1.99	upregulated	73.4	overall survival	7	1036	multiple	China	2015
32030884	HOTAIR	multicancers	yes	0.001	DOR	11.00	upregulated	87	group diagnosis	20	2514	multiple	China	2020
29534577	HOTAIR	multicancers	yes	0.00001	OR	3.18	upregulated	66	lymph-node metastasis	18	1814	Asian	China	2018
28755392	HOTAIR	multicancers	yes	0.00001	OR	3.37	upregulated	60	lymph-node metastasis	8	790	Asian	China	2017
28070051	HOTAIR	multicancers	yes	0.001	HR	2.39	upregulated	0	overall survival	17	1639	multiple	China	2016
27333150	HOTAIR	multicancers	yes	0.00001	HR	2.21	upregulated		overall survival	21	2407	unknown	China	2016
25303230	HOTAIR	multicancers	yes		HR	2.33	upregulated	48.2	overall survival	16	1844	multiple	China	2014
25017366	HOTAIR	multicancers	yes	0.004	OR	2.81	upregulated	69	lymph-node metastasis	8	748	Asian	China	2014

32270696	HOTAIR	multicancers	yes	0.00100	DOR	16.80	upregulated	100	group diagnosis	13	2207	multiple	China	2020
31195674	HOTAIR	multicancers	yes	0.001	HR	2.00	upregulated	50.2	overall survival	45	4206	multiple	Greece-Turkey	2019
25157956	HOTAIR	multicancers	yes		HR	2.22	upregulated	50.8	overall survival	16	1732	Asian	USA-China	2014
27352941	HOTAIR	multicancers	yes	0.00001	HR	2.22	upregulated	49	overall survival	26	3886	unknown	USA-UK	2016
31850700	HOTAIR	multicancers	yes		DOR	14.00	upregulated		group diagnosis	12	927	unknown	unknown	2019
32529986	HOTAIR	oesophageal cancer	yes		HR	2.12	upregulated	0	overall survival	4	408	Asian	China	2020
27810266	HOTAIR	oesophageal cancer	yes	0.00001	HR	2.37	upregulated	0	overall survival	5	510	Asian	China	2016
28118613	HOTAIR	ovarian cancer	yes	0.00001	HR	2.05	upregulated	18	overall survival	4	441	multiple	China	2017
28036281	HOTTIP	breast cancer	yes	0.00001	HR	2.29	upregulated	0	overall survival	5	460	multiple	China	2017
29039502	HOTTIP	hepatocellular carcinoma	yes		DOR	10.45	upregulated	99.93	group diagnosis	7	393	unknown	China	2017
28938659	HOTTIP	multicancers	yes	0.001	HR	2.30	upregulated	0	overall survival	8	752	multiple	China	2017
28781799	HOTTIP	multicancers	yes	0.0001	HR	2.28	upregulated	0	overall survival	6	508	multiple	China	2017
28778381	HOTTIP	multicancers	yes	0.00001	HR	2.16	upregulated	0	overall survival	6	604	multiple	China	2018
27806342	HOTTIP	multicancers	yes	0.00001	HR	2.24	upregulated	0	overall survival	6	604	multiple	China	2017

28164662	HOTTIP	multicancers	yes	0.0001	HR	2.23	upregulated		overall survival	7	602	unknown	unknown	2016
29308050	HOXA11-AS	multicancers	yes		HR	1.86	upregulated	74.8	overall survival	8	1320	multiple	China	2018
28942241	HOXA11-AS	multicancers	yes	0.001	HR	2.02	upregulated	0	overall survival	6	524	Asian	China	2017
30464530	HOXD-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.61	upregulated	0	overall survival	11	1349	Asian	China	2018
29137338	HULC	liver cancer	yes	0.00001	HR	2.12	upregulated	0	overall survival	7	691	multiple	China	2017
29145271	HULC	multicancers	yes	0.01	HR	2.10	upregulated	38.8	overall survival	5	493	Asian	China	2017
29110261	HULC	multicancers	yes		HR	1.89	upregulated	0	overall survival	11	1134	multiple	China	2017
28199963	HULC	multicancers	yes	0.0001	HR	2.00	upregulated	16	overall survival	7	730	multiple	China	2017
28146578	HULC	multicancers	yes	0.02	HR	1.76	upregulated	77	overall survival	9	966	multiple	China	2017
28315877	HULC	multicancers	yes	0.0001	HR	2.44	upregulated	0	overall survival	8	981	multiple	unknown	2017
30591861	HULC	osteosarcoma	yes	0.002	HR	2.67	upregulated	49	overall survival	2	111	multiple	China	2018
29184421	HULC	osteosarcoma	yes	0.006	HR	2.28	upregulated	0	overall survival	2	111	Asian	China	2017
31210304	KCNMA1-AS1	ovarian cancer	yes	0.00000	HR	1.40	upregulated	81	overall survival	5	321	unknown	China	2019
26963750	LET	multicancers	yes	0.0001	HR	0.42	downregulated		overall survival	4	383	unknown	China	2016

31297033	LINC00152	gallbladder cancer	yes		OR	4.64	upregulated	0	lymph-node metastasis	2	75	unknown	China	2019
31801898	LINC00152	multicancers	yes	0.0001	HR	1.98	upregulated	0	overall survival	9	808	multiple	China	2019
29617624	LINC00152	multicancers	yes	0.0001	HR	1.66	upregulated	0	overall survival	10	913	Asian	China	2018
29285514	LINC00152	multicancers	yes		HR	2.05	upregulated	0	overall survival	6	610	Asian	China	2017
29190992	LINC00152	multicancers	yes	0.001	HR	1.99	upregulated	0	overall survival	8	719	unknown	China	2017
28146429	LINC00341	breast cancer	yes	0.01	OR	0.73	downregulated	0	distant metastasis	11	1373	unknown	China	2017
32054779	LINC00460	multicancers	yes		HR	1.57	upregulated	48.1	overall survival	9	1338	Asian	China	2020
32529986	LINC00460	oesophageal cancer	yes		HR	3.49	upregulated	0	overall survival	2	142	Asian	China	2020
30830488	LINC00472	breast cancer	yes	0.002	HR	0.51	downregulated	0	overall survival	3	495	unknown	multiple	2019
26564482	LINC00472	breast cancer	yes	0.00001	OR	0.49	downregulated	0	disease-free survival	9	2276	Caucasian	USA-Italy	2015
25865225	LINC00472	breast cancer	yes	0.007	HR	0.41	downregulated	55	overall survival	3	629	multiple	USA-Italy	2015
33157960	LINC00511	multicancers	yes	0.00010	HR	2.00	upregulated	77	overall survival	13	1053	Asian	China	2020
32713253	LINC00511	multicancers	yes	0.00100	HR	1.93	upregulated	81.9	overall survival	12	1040	Asian	China	2020

32698787	LINC00511	multicancers	yes	0.00100	HR	2.62	upregulated	85.3	overall survival	14	1883	Asian	China	2020
29137343	LINC01133	lung cancer	yes	0.0001	HR	2.53	upregulated	0	overall survival	2	100	Asian	China	2017
27833074	LINC01133	non-small cell lung cancer	yes	0.0007	HR	2.29	upregulated	0	overall survival	2	107	Asian	China	2016
31444240	LINC01296	multicancers	yes		OR	1.78	upregulated	35	overall survival	8	489	Asian	China	2019
31385542	LINC01296	multicancers	yes	0.001	HR	1.89	upregulated	53.6	overall survival	9	720	Asian	China	2019
31169303	LINC01297	multicancers	yes	0.00100	HR	1.11	upregulated	1.4	overall survival	26	11292	multiple	China	2019
31452765	LINC01627	ovarian cancer	yes		HR	1.38	upregulated		overall survival	4	208	multiple	China	2019
32460560	LINC-UBC1	multicancers	yes	0.00100	HR	1.74	upregulated	42.7	overall survival	11	1017	multiple	China	2020
31054796	LOC285194	multicancers	yes	0.007	HR	0.43	downregulated	54.6	overall survival	14	1215	Asian	Iran	2019
32825932	LUCAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.48	upregulated	78	overall survival	10	1237	Asian	China	2020
31577719	LUCAT1	renal cell cancer	yes		HR	1.51	upregulated	0	overall survival	2	154	Asian	China	2019
32460591	MALAT1	bladder cancer	yes		DOR	6.00	upregulated		group diagnosis	5	862	multiple	China	2020
29899709	MALAT1	bladder cancer	yes	0.02000	HR	1.61	upregulated	29.9	overall survival	2	215	Asian	China	2018
27313790	MALAT1	breast cancer	yes	0.003	HR	1.97	upregulated	0	recurrence-free survival	3	252	Caucasian	China	2016

30195774	MALAT1	breast cancer	yes	0.00001	HR	2.78	upregulated	0	overall survival	4	386	Asian	USA-China	2018
29845475	MALAT1	breast cancer	yes	0.01	RR	1.44	upregulated	25	relapse-free survival	9	2007	unknown	multiple	2018
32700729	MALAT1	breast cancer	yes	0.00010	HR	2.06	upregulated	0	overall survival	6	1073	Asian	China	2020
27348442	MALAT1	digestive system cancer	yes	0.0001	HR	1.85	upregulated		overall survival	5	547	unknown	China	2016
26770406	MALAT1	digestive system cancer	yes	0.001	HR	7.68	upregulated	0	overall survival	5	527	multiple	China	2015
27313790	MALAT1	digestive system cancer	yes	0.002	HR	2.16	upregulated	27	overall survival	3	380	Asian	China	2016
30719108	MALAT1	digestive system cancer	yes	0.001	HR	1.62	upregulated	0	overall survival	10	1052	Asian	China	2019
29777909	MALAT1	glioma	yes	0.001	HR	2.32	upregulated	0	overall survival	4	426	unknown	China	2018
29604585	MALAT1	hepatocellular carcinoma	yes	0.001	OR	3.62	upregulated	95.8	overall survival	7	433	multiple	Egypt-Saudi Arabia	2018
27313790	MALAT1	lung cancer	yes	0.04	HR	1.54	upregulated	56	overall survival	6	1235	multiple	China	2016
27313790	MALAT1	multicancers	yes	0.009	HR	1.58	upregulated	79	overall survival	28	3573	multiple	China	2016
27313790	MALAT1	multicancers	yes	0.009	HR	1.57	upregulated	79	overall survival	22	3376	multiple	China	2016
30561226	MALAT1	multicancers	yes		DOR	13.00	upregulated		group diagnosis	12	1535	unknown	China	2018

30093838	MALAT1	multicancers	yes	0.0001	HR	2.30	upregulated	17.2	overall survival	18	1891	multiple	China	2018
27932761	MALAT1	multicancers	yes	0.001	HR	2.08	upregulated	0	overall survival	10	1016	multiple	China	2016
27777857	MALAT1	multicancers	yes		HR	1.91	upregulated	0	overall survival	12	1549	multiple	China	2016
26870366	MALAT1	multicancers	yes	0	HR	2.07	upregulated	0	overall survival	8	1008	multiple	China	2016
26847605	MALAT1	multicancers	yes		HR	1.90	upregulated	0	overall survival	11	1042	multiple	China	2016
26782531	MALAT1	multicancers	yes	0.0001	HR	3.11	upregulated	42	tumor prognosis	12	958	multiple	China	2015
26423854	MALAT1	multicancers	yes		HR	1.95	upregulated	18	overall survival	14	1373	multiple	China	2015
26420912	MALAT1	multicancers	yes	0.001	HR	2.02	upregulated	0	overall survival	7	793	multiple	China	2015
26282005	MALAT1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.90	upregulated		overall survival	9	941	unknown	China	2015
26254614	MALAT1	multicancers	yes	0.01	HR	2.05	upregulated	0	overall survival	8	1033	multiple	China	2015
26221312	MALAT1	multicancers	yes	0.04	OR	2.64	upregulated	82	lymph-node metastasis	5	573	multiple	China	2015
26131129	MALAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.94	upregulated	0	overall survival	8	792	multiple	China	2015
29254244	MALAT1	multicancers	yes		DOR	12.56	upregulated	99.11	group diagnosis	14	1342	multiple	China	2017



26989678	MALAT1	multicancers	yes	0.013	OR	1.94	upregulated	60.5	lymph-node metastasis	8	696	Asian	China	2016
26909935	MALAT1	multicancers	yes		HR	2.14	upregulated	4.3	overall survival	9	1134	multiple	China	2016
26821178	MALAT1	multicancers	yes		HR	1.84	upregulated	80.3	overall survival	14	1378	multiple	China	2016
26159858	MALAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.12	upregulated	56	overall survival	7	826	multiple	China	2015
27352941	MALAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.03	upregulated	0	overall survival	7	1135	unknown	USA-UK	2016
31846184	MALAT1	non-small cell lung cancer	yes		DOR	13.73	upregulated	83.1	group diagnosis	8	1281	unknown	China	2020
27992369	MALAT1	non-small cell lung cancer	yes	0.03	HR	1.66	upregulated	0	overall survival	2		multiple	China	2017
33052949	MALAT1	non-small cell lung cancer	yes	0.00010	HR	2.20	upregulated	73.4	overall survival	10	1250	multiple	China	2020
32529986	MALAT1	oesophageal cancer	yes		HR	1.74	upregulated	79.8	overall survival	4	476	Asian	China	2020
31734255	MALAT1	osteosarcoma	yes	0.001	HR	2.13	upregulated	0	overall survival	8	569	Asian	China	2019
30591861	MALAT1	osteosarcoma	yes	0.0002	HR	2.41	upregulated	0	overall survival	2	208	Asian	China	2018
33639865	MALAT1	osteosarcoma	yes	0.01000	HR	2.15	upregulated	0	overall survival	8	605	Asian	China	2021
27313790	MALAT1	ovarian cancer	yes	0.004	HR	3.98	upregulated	0	overall survival	3	139	Caucasian	China	2016
27527868	MALAT1	renal cell cancer	yes	0.001	HR	2.93	upregulated	0	overall survival	2	156	Asian	China	2016

30195774	MEG3	breast cancer	yes	0.0003	HR	0.47	downregulated	17	overall survival	3	554	Asian	USA-China	2018
31297033	MEG3	gallbladder cancer	yes		HR	0.35	downregulated	62	disease-free survival	2	134	unknown	China	2019
28157702	MEG3	multicancers	yes	0.006	HR	0.67	downregulated	11	overall survival	6	384	Asian	China	2017
30129051	MEG3	multicancers	yes	0.003	HR	0.83	downregulated	67.5	overall survival	13	1733	Asian	Iran- UK	2018
27833074	MEG3	non-small cell lung cancer	yes	0.0001	HR	0.28	downregulated	0	overall survival	2	62	Asian	China	2016
32529986	MEG3	oesophageal cancer	yes		HR	0.46	downregulated	0	overall survival	2	239	Asian	China	2020
32134327	MIR31HG	digestive system cancer	yes		HR	0.51	downregulated	6.9	overall survival	4	419	Asian	China	2020
31031860	MVIH	multicancers	yes	0.001	HR	2.17	upregulated	0	overall survival	6	830	Asian	China	2019
30195774	NEAT1	breast cancer	yes	0.02	HR	1.65	upregulated	0	overall survival	3	228	Asian	USA-China	2018
33550874	NEAT1	digestive system cancer	yes	0.05	HR	1.64	upregulated		overall survival	12		unknown	China	2021
30036873	NEAT1	lung cancer	yes	0.0001	SMD	0.44	upregulated	43.5	case control	11	1841	multiple	China	2018
31213091	NEAT1	multicancers	yes	0.0001	OR	3.35	upregulated	78.2	lymph-node metastasis	8	821	Asian	China	2019
29026116	NEAT1	multicancers	yes	0.001	HR	1.71	upregulated	53.2	overall survival	9	3002	multiple	China	2017

28507281	NEAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.53	upregulated	0	overall survival	13	1496	multiple	China	2017
28255245	NEAT1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.88	upregulated	66.2	overall survival	8	2945	multiple	China	2017
27926523	NEAT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.53	upregulated	0	overall survival	11	1354	Asian	China	2017
29988744	NEAT1	nasopharyngeal cancer	yes	0.01000	HR	0.42	downregulated	0	overall survival	2	201	Asian	China	2018
30618186	NEAT1	nasopharyngeal cancer	yes	0.0001	HR	2.04	upregulated	80	overall survival	3	297	Asian	China	2019
33639865	NEAT1	osteosarcoma	yes	0.03500	HR	1.96	upregulated	0	overall survival	3	199	Asian	China	2021
32851072	NKILA	multicancers	yes		HR	0.81	downregulated	61.5	overall survival	7	767	Asian	China	2020
33016254	NORAD	multicancers	yes	0.00001	HR	1.67	upregulated	48	overall survival	8	517	Asian	China	2020
29066211	PANDAR	multicancers	yes	0.02	HR	1.60	upregulated	82	overall survival	7	1077	Asian	China	2017
31850222	PANDAR	multicancers	yes	0.009	HR	1.72	upregulated	79.4	overall survival	11	1379	Asian	China	2019
30775883	PANDAR	multicancers	yes	0.014	HR	1.77	upregulated		overall survival		1132	unknown	China	2019
30191982	PANDAR	multicancers	yes	0.01	HR	2.01	upregulated	64.75	overall survival	7	1005	Asian	Iran	2018
30508953	PCAT-1	gastrointestinal cancer	yes	0.001	HR	1.04	upregulated	40.6	overall survival	6	961	Asian	unknown	2018
30909662	PCAT-1	multicancers	yes	0.001	HR	1.90	upregulated	81.4	overall survival	5	996	Asian	China	2019

29378170	PCAT-1	multicancers	yes	0.001	HR	1.95	upregulated	0	overall survival	7	886	Asian	China	2018
32529986	PCAT-1	oesophageal cancer	yes		HR	1.77	upregulated	0	overall survival	2	451	Asian	China	2020
29390487	PCAT14	prostate cancer	yes	0.0001	HR	0.66	downregulated	8	overall survival	4	1265	Caucasian	China	2017
28915709	PCAT14	prostate cancer	yes	0.01	HR	0.77	downregulated	0	overall survival	2	1782	Caucasian	China	2017
28977961	PVT1	cervical cancer	yes	0.001	HR	1.84	upregulated	0	overall survival	2	211	multiple	China	2017
28968599	PVT1	digestive system cancer	yes	0.0001	HR	1.86	upregulated	0	overall survival	10	1179	Asian	China	2017
29975928	PVT1	hepatocellular carcinoma	yes		DOR	11.49	upregulated	100	group diagnosis	9	840	multiple	China	2018
29137343	PVT1	lung cancer	yes	0.0001	HR	2.09	upregulated	46.2	overall survival	3	347	Asian	China	2017
31277104	PVT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.64	upregulated	19	overall survival	35	3766	multiple	China	2019
30544468	PVT1	multicancers	yes		HR	1.99	upregulated	0	overall survival	18	2108	Asian	China	2018
30252166	PVT1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.98	upregulated	53	overall survival	12	1876	multiple	China	2018
30083911	PVT1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.08	upregulated	38	overall survival	16	1640	multiple	China	2018
29617692	PVT1	multicancers	yes	0.01	HR	1.31	upregulated	62.5	overall survival	41	9972	multiple	China	2018
29348896	PVT1	multicancers	yes	0.001	HR	1.40	upregulated	0	overall survival	15	1711	multiple	China	2017

29088881	PVT1	multicancers	yes		DOR	17.25	upregulated	93.3	group diagnosis	23		multiple	China	2017
28866116	PVT1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.03	upregulated	0	overall survival	11	1235	Asian	China	2017
26882847	PVT1	multicancers	yes		HR	2.07	upregulated		overall survival	10	939	unknown	China	2016
30147369	PVT1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.32	upregulated	77	overall survival	48	11022	multiple	USA-China	2018
27352941	PVT1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.99	upregulated	0	overall survival	4	420	multiple	USA-UK	2016
29035442	PVT1	multicancers	yes	0.001	HR	1.91	upregulated		overall survival	13	1559	unknown	unknown	2017
27833074	PVT1	non-small cell lung cancer	yes	0.008	HR	2.34	upregulated	62	overall survival	2	190	Asian	China	2016
27992369	PVT1	non-small cell lung cancer	yes	0.00001	HR	3.05	upregulated	0	overall survival	2		Asian	China	2017
31577719	PVT1	renal cell cancer	yes		HR	1.51	upregulated	0	overall survival	2	179	Asian	China	2019
31124961	ROR	multicancers	yes		HR	2.47	upregulated	55.3	overall survival	8	720	Asian	China	2019
30410399	ROR	multicancers	yes	0.001	HR	2.09	upregulated	0	overall survival	9	844	Asian	China	2018
30076198	ROR	multicancers	yes	0.00001	HR	2.88	upregulated	8	overall survival	9	735	Asian	China	2018
27352941	SChLAP1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.98	upregulated	0	overall survival	3	1396	unknown	USA-UK	2016
28915709	SChLAP1	prostate cancer	yes	0.00001	HR	2.54	upregulated	0	recurrence-free survival	4	1598	Caucasian	China	2017

31008944	SNHG1	multicancers	yes	0.001	HR	2.32	upregulated	2.1	overall survival	10	1129	Asian	China	2019
30080819	SNHG1	multicancers	yes	0.001	HR	1.92	upregulated	0	overall survival	8	570	Asian	China	2018
31391030	SNHG1	multicancers	yes	0.01	HR	2.06	upregulated	0	overall survival	10	1145	Asian	China	2019
33294456	SNHG12	multicancers	yes	0.00100	HR	1.81	upregulated	64.6	overall survival	22	1339	Asian	China	2020
33124951	SNHG12	multicancers	yes		HR	1.97	upregulated	0	overall survival	15	900	Asian	China	2020
33031264	SNHG12	multicancers	yes	0.00100	HR	1.94	upregulated	0	overall survival	13	821	Asian	China	2020
33243205	SNHG15	multicancers	yes	0.00100	HR	1.95	upregulated	0	overall survival	11	1087	Asian	China	2020
32733556	SNHG15	multicancers	yes	0.00001	HR	1.96	upregulated	0	overall survival	11	1079	Asian	China	2020
32633324	SNHG15	multicancers	yes	0.00010	HR	2.07	upregulated	65	overall survival	12	1058	Asian	China	2020
32776742	SNHG15	multicancers	yes	0.00100	HR	2.34	upregulated		overall survival	13	1190	unknown	unknown	2020
32677912	SNHG16	multicancers	yes	0.00010	HR	1.87	upregulated	25.8	overall survival	14	1148	Asian	China	2020
31632195	SNHG16	multicancers	yes	0.001	HR	1.87	upregulated	9.2	overall survival	6	435	Asian	USA-China	2019
32118721	SNHG20	multicancers	yes	0.001	HR	2.49	upregulated	5.7	overall survival	15	1149	Asian	China	2020
32675944	SNHG20	multicancers	yes	0.00010	HR	2.47	upregulated	0	overall survival	15	1187	Asian	China	2020

32802874	SNHG3	multicancers	yes		HR	2.53	upregulated	0	overall survival	10	737	Asian	China	2020
32239696	SNHG6	colorectal cancer	yes	0.00010	HR	1.92	upregulated	0	overall survival	13	1073	Asian	China	2020
32000704	SNHG6	multicancers	yes		HR	2.20	upregulated	0	overall survival	13	933	Asian	China	2020
32655318	SNHG6	multicancers	yes		HR	2.06	upregulated	0	overall survival	5	487	Asian	China	2020
32321469	SNHG6	multicancers	yes	0.00100	HR	2.21	upregulated	0	overall survival	13	914	Asian	China	2020
31710436	SNHG6	multicancers	yes	0.0001	HR	1.88	upregulated		overall survival	18	1535	unknown	unknown	2019
33397233	SNHG7	multicancers	yes		HR	1.84	upregulated		overall survival	11	814	unknown	China	2021
29787741	SOX2-OT	multicancers	yes	0.00001	HR	2.06	upregulated	0	overall survival	8	800	unknown	China	2018
28489861	SOX2-OT	multicancers	yes	0.0001	HR	2.44	upregulated	0	overall survival	4	443	Asian	China	2017
32038720	SOX2-OT	multicancers	yes	0.0001	HR	2.03	upregulated	0	overall survival	11	1029	Asian	China	2020
28965279	SPRY4-IT1	digestive system cancer	yes	0.01	HR	1.24	upregulated	62.2	overall survival	5	518	Asian	China	2019
29145271	SPRY4-IT1	multicancers	yes	0.0001	HR	2.12	upregulated	64.5	overall survival	9	962	Asian	China	2017
28410241	SPRY4-IT1	multicancers	yes	0.001	HR	3.20	upregulated	17	overall survival	10	1148	Asian	China	2017
28054316	SPRY4-IT1	multicancers	yes	0.0002	HR	2.18	upregulated	58	overall survival	7	655	Asian	China	2017

33204703	SPRY4-IT1	multicancers	yes	0.00100	HR	1.96	upregulated	70.9	overall survival	17	1650	Asian	China	2020
31447059	TINCR	multicancers	yes	0.038	HR	1.53	upregulated	80.7	overall survival	7		unknown	China	2019
32493915	TP73-AS1	multicancers	yes	0.00100	HR	1.96	upregulated	34.9	overall survival	15	1047	Asian	China	2020
30157490	TUBA4B	multicancers	yes	0.0001	HR	0.75	downregulated	59.1	overall survival	23	2879	multiple	unknown	2018
33346694	TUG1	acute leukemia	yes	0.01000	HR	2.49	upregulated	0	overall survival	2	259	Asian	China	2020
29029461	TUG1	multicancers	yes	0.001	OR	4.22	upregulated	42.2	distant metastasis	4	523	Asian	China	2017
28671045	TUG1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.63	upregulated	87.8	overall survival	12	1303	unknown	China	2017
29245996	TUG1	multicancers	yes	0.01	HR	1.37	upregulated	85	overall survival	9	1078	unknown	China	2017
29145271	TUG1	multicancers	yes		HR	1.05	upregulated	83.3	overall survival	8	962	Asian	China	2017
28977959	TUG1	multicancers	yes		HR	1.41	upregulated	77.1	overall survival	7	714	multiple	China	2017
28548946	TUG1	multicancers	yes	0.006	HR	2.06	upregulated	85.4	overall survival	8	840	multiple	China	2017
30549987	TUG1	multicancers	yes	0.009	OR	1.80	upregulated		lymph-node metastasis	24	2117	unknown	unknown	2018
29184421	TUG1	osteosarcoma	yes	0.001	HR	2.98	upregulated	0	overall survival	2	120	Asian	China	2017
33639865	TUG1	osteosarcoma	yes	0.01000	HR	1.64	upregulated	0	overall survival	5	294	Asian	China	2021



28938655	TUSC7	multicancers	yes	0.001	HR	0.34	downregulated	0	overall survival	7	598	Asian	China	2017
28415640	UCA1	bladder cancer	yes	0.001	DOR	27.10	upregulated	100	group diagnosis	6	1140	multiple	China	2017
28038452	UCA1	bladder cancer	yes		DOR	0.83	upregulated		group diagnosis	6	1110	multiple	China	2017
32460591	UCA1	bladder cancer	yes		DOR	18.00	upregulated		group diagnosis	12	1646	multiple	China	2020
28639914	UCA1	bladder cancer	yes	0	DOR	36.00	upregulated	87	group diagnosis	7	1241	multiple	China	2017
31770217	UCA1	colorectal cancer	yes	0.00001	HR	2.25	upregulated	0	overall survival	7	775	Asian	China	2019
28658310	UCA1	colorectal cancer	yes	0.0001	HR	2.12	upregulated	0	overall survival	4	345	Asian	China	2017
28380443	UCA1	digestive system cancer	yes	0.001	HR	1.89	upregulated	0	overall survival	14	1364	Asian	China	2017
31612385	UCA1	digestive system cancer	yes		HR	2.07	upregulated	0	overall survival	15	1427	multiple	China	2019
30598708	UCA1	gastrointestinal cancer	yes	0.00001	HR	2.42	upregulated	0	overall survival	5	359	Asian	China	2018
29777909	UCA1	glioma	yes	0.001	OR	3.84	upregulated	0	tumor grade	2	144	unknown	China	2018
30017333	UCA1	hepatocellular carcinoma	yes	0.01	OR	4.06	upregulated	0	tumor stage	3	263	Asian	China	2018
29137343	UCA1	lung cancer	yes	0.001	HR	1.49	upregulated	0.3	overall survival	2	172	Asian	China	2017
30918102	UCA1	multicancers	yes	0.0008	HR	2.05	upregulated	48	overall survival	36	3146	multiple	China	2019

28488546	UCA1	multicancers	yes	0.00001	OR	2.13	upregulated	40	lymph-node metastasis	10	848	Asian	China	2017
28423704	UCA1	multicancers	yes	0.001	HR	1.85	upregulated	0	overall survival	19	1587	Asian	China	2017
27713161	UCA1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.65	upregulated	35	overall survival	12	986	Asian	China	2017
27517147	UCA1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.71	upregulated	0	overall survival	14	1111	Asian	China	2016
27329842	UCA1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.81	upregulated	19.1	overall survival	10	778	Asian	China	2016
27833074	UCA1	non-small cell lung cancer	yes	0.001	HR	1.49	upregulated	0	overall survival	2	112	Asian	China	2016
27992369	UCA1	non-small cell lung cancer	yes	0.002	HR	1.49	upregulated	0	overall survival	2		Asian	China	2017
32529986	UCA1	oesophageal cancer	yes		HR	1.96	upregulated	11.9	overall survival	3	256	Asian	China	2020
29184421	UCA1	osteosarcoma	yes	0.0002	HR	2.72	upregulated	0	overall survival	2	286	Asian	China	2017
30591861	UCA1	osteosarcoma	yes	0.0002	HR	2.70	upregulated	0	overall survival	2	286	Asian	China	2018
29752340	XIST	digestive system cancer	yes		HR	1.81	upregulated	44.1	overall survival	11	884	Asian	China	2018
30653128	XIST	multicancers	yes	0.005	OR	2.14	upregulated	67	overall survival	11	884	multiple	China	2019
30341910	XIST	multicancers	yes	0.001	HR	1.76	upregulated	95.8	overall survival	13	1428	Asian	China	2019
29577911	XIST	multicancers	yes	0.001	HR	2.62	upregulated	42.3	overall survival	10	858	Asian	China	2018

29556138	XIST	multicancers	yes	0.02	HR	1.54	upregulated	86.3	overall survival	15	1209	Asian	China	2018
29307668	XIST	multicancers	yes	0.0001	HR	2.61	upregulated	52.9	overall survival	8	740	Asian	China	2018
31404342	XIST	multicancers	yes	0.001	OR	2.32	upregulated	45.7	lymph-node metastasis	15	1128	Asian	China	2019
31566056	XIST	multicancers	yes	0.0003	HR	1.82	upregulated	79	overall survival	11	994	Asian	Canada-China	2019
29568404	XIST	multicancers	yes	0.00001	HR	1.88	upregulated	0	overall survival	6	648	Asian	USA-China	2017
32529986	XIST	oesophageal cancer	yes		HR	1.78	upregulated	53.3	overall survival	2	267	Asian	China	2020
33639865	XIST	osteosarcoma	yes	0.01000	HR	1.79	upregulated	0	overall survival	4	299	Asian	China	2021
31027073	ZEB1-AS1	multicancers	yes		HR	2.16	upregulated	0	overall survival	19	1632	Asian	China	2019
30405838	ZEB1-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.94	upregulated	0	overall survival	10	812	Asian	China	2018
30026848	ZEB1-AS1	multicancers	yes	0.00001	HR	2.45	upregulated	0	overall survival	8	614	Asian	China	2018
29906419	ZEB1-AS1	multicancers	yes		HR	2.20	upregulated	0	overall survival	8	586	Asian	China	2018
29885321	ZEB1-AS1	multicancers	yes	0.00001	HR	1.59	upregulated	45	overall survival	9	722	unknown	China	2018
29778540	ZEB1-AS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.86	upregulated	0	overall survival	8	692	Asian	China	2018
32756112	ZEB1-AS1	multicancers	yes	0.00010	HR	2.24	upregulated	0	overall survival	7	642	Asian	Malawi-China	2020

30544408	ZFAS1	multicancers	yes		HR	1.97	upregulated	0	overall survival	8	802	Asian	China	2018
29245995	ZFAS1	multicancers	yes	0.001	HR	2.13	upregulated	0	overall survival	7	674	Asian	China	2017
29163829	ZFAS1	multicancers	yes	0.0001	HR	1.58	upregulated	0	overall survival	8	747	Asian	China	2017
29137442	ZFAS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.94	upregulated	0	overall survival	9	841	Asian	China	2017
28977885	ZFAS1	multicancers	yes	0.001	HR	1.87	upregulated	0	overall survival	8	978	Asian	China	2017

*Πίνακας 8: Η λίστα με τις αλληλεπιδράσεις lncRNAs και ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της κατηγορίας multicancers.*

<b>lncRNA</b>	<b>disease</b>	<b>weight</b>
AFAP1-AS1	gastric cancer	1
AFAP1-AS1	multicancers	4
AK001796	oesophageal cancer	1
ANRIL	gastric cancer	1
ANRIL	multicancers	2
ANRIL	non-small cell lung cancer	1
ATB	digestive system cancer	2
ATB	multicancers	3

BANCR	gastrointestinal cancer	1
BANCR	multicancers	2
BCAR4	breast cancer	1
BCAR4	multicancers	2
BCAR4	osteosarcoma	2
BLACAT1	multicancers	2
CASC15	gastric cancer	1
CASC2	multicancers	5
CASC9	multicancers	1
CASC9	oesophageal cancer	1
CCAT1	Cholangiocarcinoma	1
CCAT1	multicancers	2
CCAT2	breast cancer	1
CCAT2	Cholangiocarcinoma	1
CCAT2	gastric cancer	1
CCAT2	multicancers	6
CRNDE	gastrointestinal cancer	1
CRNDE	multicancers	5
CYTOR	multicancers	1

DANCR	multicancers	3
DLX6-AS1	multicancers	1
FAM83H-AS1	multicancers	1
FEZF1-AS1	multicancers	1
FOXD2-AS1	multicancers	2
FTX	multicancers	1
GAPLINC	gastric cancer	1
GAPLINC	multicancers	1
GAS5	multicancers	3
GHET1	gastric cancer	1
GHET1	multicancers	7
H19	bladder cancer	1
H19	digestive system cancer	1
H19	gastric cancer	2
H19	multicancers	5
HNF1A-AS1	multicancers	2
HOTAIR	acute leukemia	2
HOTAIR	cervical cancer	3
HOTAIR	colorectal cancer	2

HOTAIR	digestive system cancer	4
HOTAIR	gastric cancer	2
HOTAIR	gastrointestinal cancer	1
HOTAIR	Head and neck squamous cell carcinoma	1
HOTAIR	multicancers	13
HOTAIR	oesophageal cancer	2
HOTAIR	ovarian cancer	1
HOTTIP	breast cancer	1
HOTTIP	hepatocellular carcinoma	1
HOTTIP	multicancers	5
HOXA11-AS	multicancers	2
HOXD-AS1	multicancers	1
HULC	liver cancer	1
HULC	multicancers	5
HULC	osteosarcoma	2
KCNMA1-AS1	ovarian cancer	1
LET	multicancers	1
LINC00152	gallbladder cancer	1

LINC00152	multicancers	4
LINC00341	breast cancer	1
LINC00460	multicancers	1
LINC00460	oesophageal cancer	1
LINC00472	breast cancer	3
LINC00511	multicancers	3
LINC01133	lung cancer	1
LINC01133	non-small cell lung cancer	1
LINC01296	multicancers	2
LINC01297	multicancers	1
LINC01627	ovarian cancer	1
LINC-UBC1	multicancers	1
LOC285194	multicancers	1
LUCAT1	multicancers	1
LUCAT1	renal cell cancer	1
MALAT1	bladder cancer	2
MALAT1	breast cancer	4
MALAT1	digestive system cancer	4
MALAT1	glioma	1



MALAT1	hepatocellular carcinoma	1
MALAT1	lung cancer	1
MALAT1	multicancers	21
MALAT1	non-small cell lung cancer	3
MALAT1	oesophageal cancer	1
MALAT1	osteosarcoma	3
MALAT1	ovarian cancer	1
MALAT1	renal cell cancer	1
MEG3	breast cancer	1
MEG3	gallbladder cancer	1
MEG3	multicancers	2
MEG3	non-small cell lung cancer	1
MEG3	oesophageal cancer	1
MIR31HG	digestive system cancer	1
MVIH	multicancers	1
NEAT1	breast cancer	1
NEAT1	digestive system cancer	1
NEAT1	lung cancer	1
NEAT1	multicancers	5

NEAT1	nasopharyngeal cancer	2
NEAT1	osteosarcoma	1
NKILA	multicancers	1
NORAD	multicancers	1
PANDAR	multicancers	4
PCAT-1	gastrointestinal cancer	1
PCAT-1	multicancers	2
PCAT-1	oesophageal cancer	1
PCAT14	prostate cancer	2
PVT1	cervical cancer	1
PVT1	digestive system cancer	1
PVT1	hepatocellular carcinoma	1
PVT1	lung cancer	1
PVT1	multicancers	12
PVT1	non-small cell lung cancer	2
PVT1	renal cell cancer	1
ROR	multicancers	3
SChLAP1	multicancers	1
SChLAP1	prostate cancer	1

SNHG1	multicancers	3
SNHG12	multicancers	3
SNHG15	multicancers	4
SNHG16	multicancers	2
SNHG20	multicancers	2
SNHG3	multicancers	1
SNHG6	colorectal cancer	1
SNHG6	multicancers	4
SNHG7	multicancers	1
SOX2-OT	multicancers	3
SPRY4-IT1	digestive system cancer	1
SPRY4-IT1	multicancers	4
TINCR	multicancers	1
TP73-AS1	multicancers	1
TUBA4B	multicancers	1
TUG1	acute leukemia	1
TUG1	multicancers	7
TUG1	osteosarcoma	2
TUSC7	multicancers	1

UCA1	bladder cancer	4
UCA1	colorectal cancer	2
UCA1	digestive system cancer	2
UCA1	gastrointestinal cancer	1
UCA1	glioma	1
UCA1	hepatocellular carcinoma	1
UCA1	lung cancer	1
UCA1	multicancers	6
UCA1	non-small cell lung cancer	2
UCA1	oesophageal cancer	1
UCA1	osteosarcoma	2
XIST	digestive system cancer	1
XIST	multicancers	8
XIST	oesophageal cancer	1
XIST	osteosarcoma	1
ZEB1-AS1	multicancers	7
ZFAS1	multicancers	5

