

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OVER KANSERLERİNDE
PERİTONEAL METASTAZ SÜRECİNDE
MEZENKİMAL-EPİTELİYAL
TRANZİSYONUN
MOLEKÜLER MEKANİZMASI**

NURİ YILDIRIM

TEMEL ONKOLOJİ
DOKTORA TEZİ

İZMİR-2017

TEZ KODU: DEU.HSI.PHD-2013970090

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OVER KANSERLERİNDE
PERİTONEAL METASTAZ SÜRECİNDE
MEZENKİMAL-EPİTELYAL
TRANZİSYONUN
MOLEKÜLER MEKANİZMASI**

TEMEL ONKOLOJİ
DOKTORA TEZİ

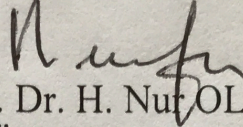
NURİ YILDIRIM

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Yasemin BASKIN

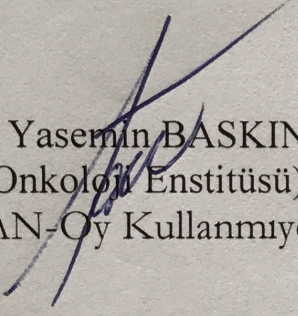
(Bu araştırma TÜBİTAK “Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı”
(TÜBİTAK 1001) tarafından 214S334 no ile B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-13941 karar numarası ve
23.01.2015 tarihli karar ile desteklenmiştir. 30.11.2015 tarihinde COST (European Cooperation in Science
and Technology) DiMoPEX CA 15129 numaralı “Diagnosis, Monitoring and Prevention of exposure-
Related Noncommunicable Diseases” projeleri arasına seçilmiştir.)

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2013970090

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onkoloji Anabilim Dalı, Temel Onkoloji Doktora programı öğrencisi Nuri YILDIRIM "Over Kanserlerinde, Peritoneal Metastaz Sürecinde Mezenkimal-Epityyal Transizisyonun Moleküler Mekanizması" konulu Doktora tezini 19/06/2017 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

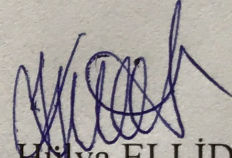


Prof. Dr. H. Nuri OLGUN
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)
BAŞKAN

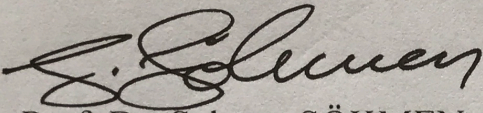


Prof. Dr. Yasemin BASKIN
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)

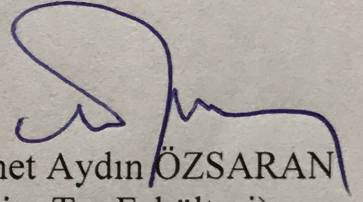
(DANIŞMAN-Oy Kullanmıyor)



Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)
ÜYE

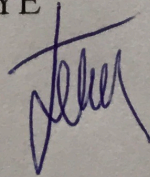


Prof. Dr. Selman SÖKMEN
(DEÜ Tıp Fakültesi)
ÜYE



Prof. Dr. Ahmet Aydın ÖZSARAN
(Ege Üniv. Tıp Fakültesi)
ÜYE

Prof. Dr. Mustafa Coşan TEREK
(Ege Üniv. Tıp Fakültesi)
ÜYE



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	5
1.2. Araştırmanın Amacı	5
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.Over Kanserleri.....	6
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.2. Over Kanserinde Etiyoloji.....	6
2.1.2.1. Üreme İle İlişkili Özellikler.....	6
2.1.2.2. Menstrüel Faktörler ve Jinekolojik Cerrahi	6
2.1.2.3. Hormonal Risk Faktörleri.....	7
2.1.2.4. Endometriozis.....	7
2.1.2.5. Obezite.....	8
2.1.2.6. Aile Öyküsü.....	8
2.1.3. Overin Embryolojisi ve Anatomisi.....	10
2.1.4. Histoloji.....	11
2.1.4.1. Epitelyal Kökenli Over Tümörleri.....	11
2.1.4.2. Germ Hücreli Tümörler.....	12
2.1.4.3. Seks-kord Stromal Tümörler.....	13
2.1.4.3.1. Granulosa-Stromal Hücre Tümörleri.....	13
2.1.4.3.2. Sertoli-Leydig Hücreli Tümör, Androblastom.....	14

2.1.4.4. Diğerleri.....	14
2.1.5. Over Kanserlerinde Prognoz ve Evreleme.....	14
2.1.6. Over Kanserlerinde Tanı	18
2.1.6.1. Tümör Belirteçleri.....	18
2.1.6.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	20
2.1.7. Tedavi.....	21
2.2. Over Kanser Gelişiminin Moleküler Genetik Temeli	22
2.3. Over Kanserinde Metastazın Moleküler Mekanizması ve Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon.....	26
2.3.1. Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon ve Over Kanseri.....	27
2.3.1.1. Over Kanserinde EMT ile İlişkili Sitokin ve Büyüme Faktörleri.....	28
2.3.1.2. Apoptozis ve Anoikis Rezistansı.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Tipi	30
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	30
3.3. Araştırmanın Örneklemi	30
3.4. Çalışma Materyali	30
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	30
3.6. Veri Toplama Araçları.....	30
3.6.1. Örneklerin Toplanması.....	30
3.7. Deney Aşamaları.....	31
3.7.1. RNA İzolasyonu.....	31
3.7.2. mRNA Transkriptom Analizleri.....	33
3.8. Verilerin Analizi.....	47
3.8.1. mRNA Transkriptomik Veri Analizi.....	47
3.8.2. Sıcaklık Haritası (Heat Map) Analizi	47
3.8.3. Biyolojik Fonksiyon Analizi.....	47
3.9. Araştırmanın sınırlılıkları	47

3.10. Etik Kurul Onayı	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Primer Tümör Hücresi ve Peritoneal İmplant Hücresi Arasındaki mRNA Ekspresyon Analizi.....	48
4.2. Primer Tümör Hücresi ve Asit Sıvısındaki Malign Hücre Arasındaki mRNA Ekspresyon Analizi.....	50
4.3. Peritoneal İmplant Hücresi ve Asit Sıvısındaki Malign Hücre Arasındaki mRNA Ekspresyon Analizi.....	51
4.4. Biyoinformatik Analizler.....	52
4.4.1. Gen Ontoloji Analizleri.....	53
4.4.1.1. Protein Deubiquitinasyon Süreci (GO: 0016579).....	53
4.4.1.2. Ubiquitin Bağımlı Protein Katabolizması Süreci (GO: 0006511).....	53
4.4.1.3. Apoptozis Süreci (GO: 0006915).....	54
5. TARTIŞMA.....	55
5.1. Primer Tümör ve Peritoneal İmplant Hücreleri Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri.....	58
5.2. Primer Tümör Hücresi ve Asit Sıvısından Elde Edilen Malign Hücre Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri.....	59
5.3. Peritoneal İmplant Hücresi ve Asit Sıvısından Elde Edilen Malign Hücre Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri.....	60
5.4. Gen Ontoloji Analizleri.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EKLER	80
8.1. EK-1: Primer Tümör ve Asit Sıvısından Elde Edilen Hücreler Arasındaki İstatistiksel Olarak Anlamlılık Gösteren Gen Ekspresyon Farklılıkları.....	80
8.2. EK-2: Peritoneal İmplant ve Asit Sıvısından Elde Edilen Hücreler Arasındaki	

İstatistiksel Olarak Anlamlılık Gösteren Gen Ekspresyon Değişimleri.....	103
8.3. EK-3: Etik Kurul Onayı	121
8.4. Proje Destekleri.....	122
8.4.1. EK-4: “Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı” (TÜBİTAK 1001).....	122
8.4.2. EK-5: COST (European Cooperation In Science and Technology).....	123
8.5. Özgeçmiş.....	124



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Tip I Over Kanserlerinde Görülen Gen Değişiklikleri ve Sıklıkları	23
Tablo 2. Yüksek Dereceli Seröz Over Karsinomlarında Görülen Genetik Değişiklikler ve Sıklıkları.....	25
Tablo 3. Over Kanseri ile İlişkili Metastatik Supresor Genler ve Önerilen Mekanizmalar.....	26
Tablo 4. Poly-A RNA Kontrol Dilüsyon.....	34
Tablo 5. Total RNA/Poly-A RNA Kontrol Karışımı.....	35
Tablo 6. Tek Zincir Master Miks Hazırlık Tablosu.....	36
Tablo 7. Çift Zincir Master Miks Hazırlığı.....	37
Tablo 8. IVT Master Miks.....	37
Tablo 9. 2nd-Cycle ss-cDNA Master Miks.....	40
Tablo 10. Fragmentasyon Master Miks.....	43
Tablo 11. Labeling Master Miks.....	44
Tablo 12. Tek Probe Array için Hibridizasyon Kokteyli Hazırlanması.....	45
Tablo 13. Probe Array Kartuş Hacimleri.....	45
Tablo 14. Çalışmada Yer Alan Olguların Klinik ve Patolojik Verileri.....	48
Tablo 15. İki Hücre Grubu Arasındaki İstatistiksel Olarak Anlamlılık Gösteren mRNA Ekspresyonları.....	50
Tablo 16. Gen Ontoloji Analizi-Protein Deubiquitinasyon Süreci.....	53
Tablo 17. Gen Ontoloji Analizi-Ubiquitin Bağımlı Protein Katabolizması Süreci.....	53
Tablo 18. Gen Ontoloji Analizi-Apoptozis Süreci.....	54
Tablo 19. DUB Enzimlerini Kodlayan Genler Ve Tümör Metastaz Süreçleri İle İlişkisi.....	63
Tablo 20. Apoptozda Rol Oynayan Bazı Mediatorler Ve Bunlarla İlişkili DUB Enzimleri.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. İç Genital Organların Anatomisi	11
Şekil 2. RNA İzolasyon İş Akış Şeması.....	33
Şekil 3. Affymetrix Array Şekli ve Dizaynı	46
Şekil 4. Yüksek Dereceli Seröz Over Karsinomunun Mikroskopik Görünümü.....	49
Şekil 5. Primer Tümör ve Peritoneal İmplant Hücreleri Arasındaki mRNA Transkriptom Analizine Ait Sıcaklık Haritası	49
Şekil 6. Primer Tümör ve Asit Sıvısındaki Malign Hücreler Arasındaki mRNA Transkriptom Analizine Ait Sıcaklık Haritası.....	51
Şekil 7. Peritoneal İmplant ve Asit Sıvısındaki Malign Hücre Arasındaki mRNA Transkriptom Analizine Ait Sıcaklık Haritası.....	52
Şekil 8. Biyoinformatik Analizlerin Akışı.....	52
Şekil 9. Over Tümörü Hücresinin EMT ve MET Süreci ile İlişkisi.....	57

KISALTMALAR

EMT: Epitelyal-mezenkimal tranzisyon

MET: Mezenkimal-epitelyal tranzisyon

WHI: World Health Initiative

DNA: Deoxy-ribo nukleik asid

LDH: Laktat dehidrogenaz

AFP: Alfa fetoprotein

hCG: human koryonik gonadotropin

FIGO: International Federation of Obstetrics and Gynecology

CEA: Karsinoembryonik antigen

VEGF: Vaskuler endotelyal growth factor

USP: Ubiquitin specific protease

ml: Mililitre

μl: Mikrolitre

mm: Milimetre

μm: Mikrometre

mM: Milimolar

μM: Mikromolar

Dk: Dakika

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübeleriyle tüm eğitim süreci boyunca hep destek olan, çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Yasemin Baskın'a;

Kıymetli öneri ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren saygıdeğer Onkoloji Enstitüsü müdürümüz Prof. Dr. Nur Olgun'a, Temel Onkoloji Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma ve Onkoloji Enstitüsü idari personeline;

Çalışma sürecimiz boyunca her zaman desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım Dr. Gizem Çalıbaşı ve Msc. Tuğba Uysal'a;

Tez İzleme Kurulu'nda ve Tez Jürisi'nde bulunarak çok değerli önerilerini paylaşan ve vakitlerini ayıran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hülya Ellidokuz ve Prof. Dr. Selman Sökmen'e;

Araştırmanın yapılması sürecinde ve çalışma hayatım içerisinde her zaman desteklerini gördüğüm Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. A. Aydın Özşaran ve Prof. Dr. Coşan Terek'e;

Her koşulda yanımda olduklarını sonsuz anlayışları, destekleri ve sevgileriyle bana hissettiren eşime, oğluma ve aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum....

Dr. Nuri YILDIRIM

İzmir, Haziran 2017

ÖZET

Nuri YILDIRIM, MD

Yazışma Adresi: Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İZMİR

Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Erken dönemde herhangi belirti ya da bulgusu olmadığı için hastaların dörtte üçü, tanı anında ileri evrede saptanır. Hastalığın en önemli yayılım yolu dökülme ve bunu takip eden intraabdominal peritoneal disseminasyondur. Dökülme ve intraperitoneal yayılımında, epitelyal fenotipte olan malign hücrelerin mezenkimal fenotipe dönüşmesi olarak ifade edilen epitelyal-mezenkimal tranzisyonun (EMT) ve peritoneal doğal sıvı akış dengesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Hücre-hücre bağlantıları zayıflayan malign hücreler, hareket serbestisi kazanmakta; peritoneal yüzeylerden kaynaklanan asit sıvısının batın içindeki hareketi ile implante olacağı bölgelere daha kolay göç edebilmektedir.

Bu çalışmada, hedef popülasyon olarak, en sık görülen epitelyal over karsinomu alttipi olan, genellikle peritoneal yayılım yapma özelliğine ve takip sürecinde büyük oranda nüks etme riskine sahip seröz epitelyal over karsinomu olguları seçilmiştir. Bu olgularda, primer tümör dokusu, buradan asit sıvısına geçen malign hücre grubu ve periton üzerinde implante olmuş metastatik tümör dokularında transgenomik mRNA ekspresyonları değerlendirilmiş; böylece epitelyal fenotipten mezenkimal fenotipe, ardından tekrar epitelyal fenotipe dönüşen hücrelerdeki genetik değişiklikler gen ekspresyonu düzeyinde ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Primer tümör dokusu ile metastaz dokusu arasında 7 gende; primer tümör dokusu ile asit sıvısından elde edilen hücreler arasında 1041 gende; metastaz dokusu ile asit sıvısından elde edilen hücreler arasında 648 gende istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p \text{ değeri} \leq 0,05$). Bu bağlamda, kanser hücresinin ardıl EMT-MET dönüşümleri ile ilk baştaki epitelyal fenotipine geri dönerek metastatik odakları oluşturması, primer tümör ile metastatik tümör arasındaki ekspresyon değişikliklerinin az olmasına açıklık getirmektedir. Primer tümör ile metastaz dokusundan elde edilen tümör hücreleri arasında apoptozun inhibisyonunda etkili olan

VTRNA1-1 ve over kanserlerinde kötü prognostik etki gösteren MCAM ekspresyonlarında belirgin artışlar saptanmıştır. Primer tümör ile asit sıvısından elde edilen tümör hücreleri arasında da SNORD gen ailesi üyelerinde, over kanserinde proliferasyon ve metastazda etkili olduğu gösterilen MALAT1, hücresel transformasyon ve tümörojenisitede etkili olan MUC1 genlerinde belirgin ekspresyon artışları saptanmıştır (p değeri $\leq 0,05$).

Metastaz sürecinde etkili olduğu ortaya konulan genlerin ve bunlarla ilişkili moleküler mekanizmaların, yolakların ortaya konulması, biyobelirteç teminini ve terapötik hedeflerin aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: epitelyal-mezenkimal tranzisyon, genomik, metastaz, mezenkimal-epitelyal tranzisyon, mRNA, over kanseri

ABSTRACT

Nuri YILDIRIM, MD

Corresponding Address: Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, IZMIR

Ovarian cancer is the most lethal cancer in gynecological malignancies. At the time of the diagnosis three quarters of the patients are at advanced stages, because of unclear symptoms at early stages of the disease. The most important dissemination pathway of the disease is spillage and subsequent intraabdominal peritoneal dissemination. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) , which is expressed as the transformation of epithelial phenotype of malignant cells to mesenchymal phenotype and peritoneal fluid flow are thought to play a role in spillage and intraperitoneal spread. Malignant cells with weak cell-cell interactions gain freedom of movement and with the help of the ascites, which is originated from the peritoneal surfaces, they easily migrate to intraabdominal implantation sites.

In this study, the most common epithelial ovarian carcinoma subtype, serous epithelial ovarian carcinoma cases with characteristics of peritoneal spreading and risk of recurrence in the follow-up period were selected. In these cases, transgenomic mRNA expressions were evaluated in primary tumor cell, metastatic tumor tissues implanted on the peritoneum, and tumor cells in the ascites, thus attempting to reveal genetic alterations in the level of gene expression, from the epithelial phenotype to the mesenchymal phenotype, followed by the epithelial phenotype again.

There was a statistically significant difference in terms of gene expressions between primary tumor and metastatic tissue in 7 genes; among the cells obtained from primary tumor tissue and ascites in 1041 genes and between the metastatic tissue and the cells obtained from the ascites in 648 genes ($p \leq 0,05$). In this context, cancer cells return to the original epithelial phenotype by successive EMT-MET transformations to form metastatic foci, suggesting that expression changes between the primary tumor and the metastatic implant are small. Significant increases were observed in VTRNA1-1, which is effective in inhibiting apoptosis, and MCAM expressions, which have poor prognostic effect in over-cancer, among tumor cells

obtained from primary tumor and metastatic tissue. Among the tumor cells obtained from the primary tumor and ascites, significant expression differences were found in SNORD gene family, in MALAT1, which have been shown to be effective in proliferation and metastasis of the ovarian cancer and in the MUC1 genes, that are effective in cellular transformation and tumorigenesis (p value $\leq 0,05$).

The introduction of genes that are found to be effective in the metastatic process and their associated molecular mechanisms and pathways, will provide biomarkers and illuminate therapeutic targets.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, genomic, metastasis, mesenchymal-epithelial transition, mRNA, ovarian cancer



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Over kanseri, kadın kanserleri arasında endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmesine rağmen, en ölümcül jinekolojik malignitedir. Burada en önemli sorun, erken dönemde tanı konulamaması, hastalığın yaygın intraabdominal metastazlarla seyretmesi ve ileri dönemde de büyük oranda nüks etmesidir. Over kanserlerinde büyük çoğunluğu, epitelyal over kanserleri, bunlar içerisinde de seröz over karsinomları oluşturmaktadır. Bu olgularda tedavinin temelini, cerrahi ve sitotoksik kemoterapötik ajanlar oluşturmaktadır. Yakın dönemde, hedefe yönelik ajanlar için çalışmalar hız kazanmıştır; ancak bu alanda halen kullanımda olan tek ajan vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibisyonu yapan bevacizumab'tır. Ayrıca, devam eden çalışmalara rağmen, over kanserine bağlı mortalitede hiçbir azalma kaydedilememiştir. Buna ek olarak, remisyona giren hasta grubunda bile 2 yıl içinde %50'ye varan oranda rekürrens saptanması, hastalık ile ilgilenen hekimleri ve hastayı zor durumda bırakmaktadır. Günümüzde, over kanserinin etiyolojisi net olarak ortaya konulamamış olup, üzerinde durulan bazı teoriler mevcuttur. Son dönemde, distal tubal epitelden dökülen intraepitelyal hücrelerin over karsinomuna yol açtığı yönündeki görüşler ağırlık kazanmıştır. Bunun yanı sıra, metastaz sürecinde rol oynayan moleküler mekanizmalar da halen aydınlatılamamıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, yüksek dereceli seröz over tümörlerinin metastaz sürecinde rol oynayabilecek genetik değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Epitelyal over karsinomlarında en sık görülen metastaz yapma şekli olan peritoneal yayılımı rolü olan epitelyal-mezekimal / mezenkimal-epitelyal tranzisyon süreçlerinde, over kanser hücresinde ortaya çıkan genetik değişikliklerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Over kanserinde, EMT ve metastaz sürecinde etkin olan mRNA profillerinin belirlenmesinin hedeflendiği bu çalışma tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu süreçte gen ekspresyonlarındaki değişiklikler hakkında bilgi sahibi olunarak, çok parametrelili olan metastaz ve EMT mekanizmasına yönelik yeni ajanlarla kanserin yönetimi desteklenebilir ve bu süreçte yeni biyobelirteçler ortaya konularak erken tanıda bir avantaj sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVER KANSERLERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Over kanserleri, jinekolojik kanserler arasında endometrium karsinomundan sonra ikinci sıklıkta görülür (1). Ancak jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır (2). Dünya genelinde, kadınlar arasında over kanseri görülme insidansı 6,1/100. 000 iken; ülkemizde 6,3/100.000'dir (3). Kadınlar arasında yaşam boyu görülme riski 1/54-1/70'dir. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda meme, kolorektal, akciğer, endometrium, tiroid, serviks ve melanomu takiben sekizinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde de benzer durumda, kadın kanserleri arasında sekizinci sırada yer almaktadır (3).

2.1.2. Over Kanserlerinde Etiyoloji

2.1.2.1. Üreme ile ilişkili özellikler: Gravida azalmış, over kanseri riski ile ilişkilidir (4,5). Nulligravida ile karşılaştırıldığında tek bir gebeliği olan kadınlarda relatif risk 0.6-0.8'dir. Her ek gebelik riski %10-%15 azaltmaktadır. En etkili olan term doğumlar olarak gözükmek ile birlikte artan inkomplet gebelik sayısı ile birlikte de risk azalmaktadır (6,7). Over kanseri riskinin infertilite öyküsünün kötü bir etkisi mi olduğu ya da gebeliğin tek başına koruyucu etkisi mi olduğu belli değildir. İnfertil kadınlarda daha yüksek risk olması anormal endokrin faktörlere bağlanmaktadır (8). Fertilite ilaçları ile over kanseri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (9). Fertilite ilaçlarından çok subfertilite ve infertilitenin over kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Laktasyon ve parite etkisinden bağımsız olarak over kanseri riskinde anlamlı azalma olmaktadır (11). Laktasyon yapılan her ay için over kanseri relatif riski %2 azalmaktadır. Laktasyon ile ilgili olarak over kanseri azalmasına yol açan neden ovulasyonun baskılanması ve azalmış gonadotropin düzeyleri olarak düşünülmüştür.

2.1.2.2. Menstrüel faktörler ve jinekolojik cerrahi. Birçok çalışmada histerektomi ya da tuba ligasyonu ile azalmış risk saptanmıştır (12,13). Bu hastaların riskleri cerrahi

geçirmeyen hastalardan %30-%40 daha düşüktür. Cerrahi işlem anormal görülen overlerin çıkarılması için bir şans sağlamaktadır ama bu durum tek başına koruyucu etkiyi açıklamamaktadır. Bir hipotez olarak kısmi olarak damarlanmanın azalması ve azalmış over işlevi ileri sürülmüştür (14). Bazı çalışmalarda doğal menopozun ileri yaşta olması artmış over kanser ile ilişkili bulunurken (15) bazı çalışmalarda bu ilişki ortaya konamamıştır (16). Menopozal yaşlardan sonra yaşa özgü insidans eğrilerinin belirgin düzleşmesi erken ve geç menopozun over kanser riskinde çok az etkisi olduğunu göstermektedir.

2.1.2.3. Hormonal risk faktörleri. Tüm epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinde azalma bulunmuştur (5, 15). On yıldan uzun süre kullanımda koruyucu etki %80'e ulaşmaktadır. Koruyuculuk son kullanımdan yıllar sonra da sürmektedir (16). Düşük doz oral kontraseptifler de yüksek doz oral kontraseptifler kadar over kanserinden korunmada etkilidir (17). Postmenopozal hormon replasman tedavisi ile over kanseri riski artmaktadır, bu risk östrojen ve progesteron içeren kombine tedaviler için de geçerlidir (18). WHI klinik çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan %58 over kanseri riski artışı bulunmuştur (19). Milyon Kadın Çalışması'nda ekzojen hormon kullanımı ile seröz tümör riskinde artış ortaya konmuştur (20).

2.1.2.4. Endometriozis. Endometriozis gerçek bir premalign durum olmamasına karşın bazı endometriozisi olan olgular kanser için risk taşımaktadır. Berrak hücreli over kanserlerinde endometriozis prevalansı %39, endometrioid over kanserlerinde %21'dir. Epidemiyolojik çalışmalarda endometriozis tanısı alan olgularda over kanseri gelişimi riski genel popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur (odds oranı 1.46) ve endometriozis ile berrak hücreli, endometrioid ve düşük dereceli over kanserleri arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (21).

Endometrioziste kanser hücrelerine benzer genetik değişiklikler gösterilmiştir. Endometriozis kistleri monoklonaldır. Over kanserine bitişik saptanan endometrioiz odaklarında PTEN gen mutasyonları bulunmuştur Her iki durumda da östrojen fazlalığı, progesteron eksikliği, immünolojik yanıt, yangısal ortam ve angiogenez gibi ortak süreçler bulunmaktadır. Endometrioiz olgularında over kanseri gelişimini

önleyebilmek için ultrasonografi ya da manyetik rezonans inceleme ile mural nodül açısından izlem yapılması gereklidir. Endometriozis cerrahisinde odaklar tamamen çıkarılmalı ve histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Bazı olgularda tek taraflı salpingo-ooforektomi ile kanser gelişimi riski azaltılabilir. Hormonal tedaviler ile endometriozis yinelemesinin azaltılması da over kanseri riskini azaltacaktır (22).

2.1.2.5. Obezite. Over kanseri epidemiyolojisi ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen 47 çalışmanın ve 25.000'den fazla olgunun incelenmesi sonucu her beş birim vücut kitle indeksi artışı ile over kanserinde %5 risk artışı ortaya çıkmaktadır. Bu risk borderline over tümörlerinde %29, endometrioid over tümörlerinde %8, seröz over tümörlerinde %12 bulunmuş ve seröz over kanserlerinde risk artışı saptanmamıştır (23).

2.1.2.6. Aile öyküsü. Over kanserinde aile öyküsü en güçlü risk faktörüdür. Etkilenen yakınların sayısı ve tanı anındaki yaşı hangi aile üyesinin etkilendiğinden daha önemlidir. En yüksek risk 2 ya da daha fazla yakını etkilenen ya da yakını 50 yaşından küçük tanı alan olgularda en fazladır. Over kanseri olgularının %5-%10'nunda birinci derece yakını over kanseri olan vardır. İki gendeki (BRCA1 ve BRCA2) otozomal dominant kalıtılan mutasyonlar ailesel over kanseri ile güçlü olarak ilişkilidir (24). Genel kadın popülasyonunda yaşam boyu over kanseri gelişmesi riski %2 iken, aile öyküsü pozitif olan ya da BRCA1/2 mutasyonu olan kadınlarda risk sırasıyla %9.4 ve %15-%50'dir (24,25). Bu artışlara karşın BRCA1/2 mutasyonları ailesel over kanseri olan olguların artmış riskinin üçte birini açıklamaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları aynı riski oluşturmamaktadır; BRCA1 mutasyonları yaşam boyu %40-%50 risk oluştururken BRCA2 mutasyonları %20-%30 risk oluşturur. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları meme-over kanseri sendromu ve 'site-specific' over kanser sendromu ile ilişkilidir; bu iki durum aynı hastalığın devamı niteliğindedir (26). BRCA1 taşıyıcılarında over kanseri riski 40 yaşına kadar %2-%3'dür; ancak, BRCA2 taşıyıcıları için risk 50 yaşından sonra ortaya çıkar (27). Epitelyal over kanserlerinin en az %10'u kalıtsaldır ve bunların çoğu BRCA gen mutasyonları sonucu ortaya çıkar (28). BRCA mutasyonu taşıyıcılarında ortaya çıkan semptomatik over malignitelerinin çoğu ileri evrede yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Risk azaltıcı salpingo-ooforektomi yapılan

olgularda da genelde in situ ya da invasiv yüksek dereceli seröz karsinomlar saptanır. BRCA1 ve BRCA 2 tümör baskılayıcı genler olarak sınıflandırılırlar. DNA tamirinde ve hücre döngüsü kontrolünde karmaşık işlevleri vardır. BRCA mutasyonları sonucu hücrede DNA tamir hataları oluşur. P53 gibi koruyucu proteinler varlığında DNA’ında ciddi hatalar oluşan hücre apoptozise uğrar. Hücrede aynı zamanda P53 mutasyonları da oluşursa, DNA hataları sebat eder ve tümör gelişimi ortaya çıkar (29). Profilaktik yapılan salpingo-ooforektomi materyallerinin incelenmesinde tubada over seröz karsinomları için öncü lezyon olabilecek erken seröz karsinomlar saptanmıştır. Seröz tubal intraepitelyal karsinom olarak adlandırılan bu lezyonlar seröz karsinomların en erken bulgusudur.

BRCA1 v BRCA2 mutasyonu için şu durumlarda tarama önerilmektedir:

1. Kişisel meme ve over kanseri birlikteliği öyküsü
2. Kişisel over kanseri öyküsü ile birlikte yakın akrabasında over kanseri ya da premenopozal meme kanseri öyküsü
3. Elli yaş altı kişisel meme kanseri öyküsü ve yakın akrabasında herhangi bir yaşta over kanseri ya da erkek meme kanseri öyküsü
4. Yakın akrabasında bilinen BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonu (30).

Yüksek dereceli seröz karsinomlar BRCA gen mutasyonları ile ilişkili olabilir ve genetik test yapılması düşünülebilir. İnvaziv tuba karsinomu %30 BRCA gen mutasyonları ile ilişkilidir (31). BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının sıklığı genel popülasyonda çok düşüktür, tüm meme kanseri olgularının %5-%7’si, tüm over karsinomlarının %10-%12’si BRCA1 mutasyonlarına bağlıdır (30) ve toplum taramasının maliyeti yüksek görünmektedir. Genel olarak bir kanser türünden korunmak için tanınabilir öncü lezyonlarının uzun süre non-invasiv kalması gereklidir. Seröz over kanserleri çok hızlı bir şekilde peritona yayılır. Over kanseri taramasında kullanılan transvajinal sonografi ve CA125 ölçümünün pozitif prediktif değeri düşüktür. Risk azaltıcı (profilaktik) salpingo-ooforektomi BRCA mutasyonu taşıyıcılarında standart tedavidir. Bu girişim ile pelvik kanser gelişimi %80-%90 azalmaktadır. Salpingo- ooforektomi materyallerinde over yüzeyi yanında tüm tubanın ve fimbrial ucun ayrıntılı patolojik incelenmesi gereklidir. Profilaktik

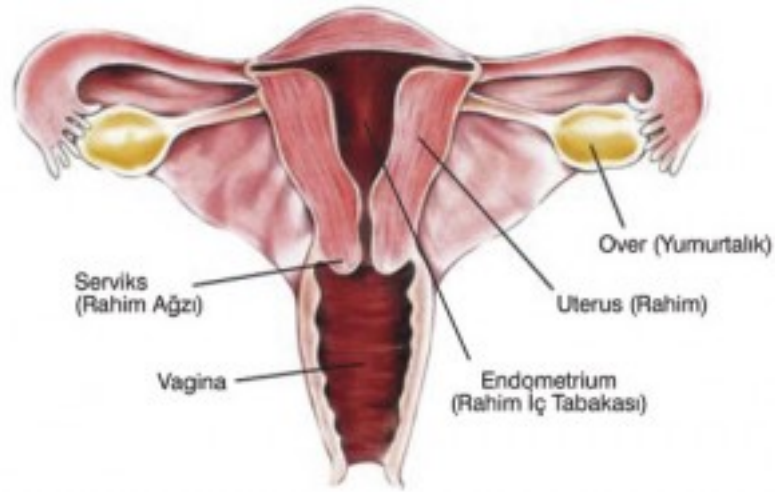
cerrahinin 40 yaşından sonra ya da fertilitesi tamamlandıktan sonra yapılması önerilmektedir (26).

Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal karsinom) çok sayıda kanser gelişimini arttıran otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Çoğu olguda DNA mismatch tamir genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6) mutasyon vardır. Yaşam boyu %10 over karsinomu gelişim riski vardır. Over kanserlerinin %85'i berrak hücreli, %10'u endometrioid ve %5'i andiferansiye tümörlerdir (30). Genç kadınlarda görülen over berrak hücreli karsinomları özellikle Lynch sendromu ile ilişkilidir. Elli yaşından genç olgulardaki over kanserlerinin %10'u Lynch sendromu ile ilişkilidir ve %60'ı berrak hücreli karsinomlardır (30).

2.1.3. Overin Embriyolojisi ve Anatomisi

Overler, embriyolojik olarak peritonun mezotel tabakasının kalınlaşması ile oluşan genital katlantıdan ve mesonefrik bazı yapılardan kaynaklanır. Embriyonik hayatın 5-6. haftasında yolk sac'tan genital katlantıya göç eden primordial germ hücreleri overin yapısına katılır. Ardından tıpkı erkek fetus'ta olduğu gibi gubernakulum denen yapı ile birlikte pelvise doğru göçü başlar. Ancak dişi fetuslarda, gonadlar uterusun fundus düzeyine kadar iniş gösterirler.

Overler, uterusun fundusuna ligamentum ovarii proprium ile bağlı halde bulunan 1x2x3 cm boyutlarında, endokrin özellikte, sağ ve sol olmak üzere iki adet bulunan temel üreme organlarıdır. Aynı zamanda üreme fonksiyonunu sağlayan gonad hücrelerini de barındırırlar. Batın yan duvarına tutunmalarını sağlayan infundibulopelvik ligamanlar overlerin arter, ven, lenfatik ve sinir yapılarını içerirler. Ovaryan arterler doğrudan abdominal aortadan çıkarken, venleri sağda inferior vena cava'ya, solda sol renal vene drene olur. Lenfatikler, arter ve venleri izler. Dış kısmı korteks, iç kısmı medulla olarak adlandırılır. Korteks tek katlı küboidal özellikte epitel tabakası ile örtülüdür.



Şekil 1. İç genital organların anatomisi

2.1.4. Histoloji

Over tümörleri, over içerisinde köken aldıkları dokuya göre sınıflandırılırlar. Buna göre temelde korteksi saran epitelden, stromal hücrelerden ve germinal hücrelerden köken alırlar.

2.1.4.1. Epitelyal Kökenli Over Tümörleri

Over kökenli tümörlerin yaklaşık %90'ı epitel kaynaklıdır (32). Çölomik epitelden ya da mezotelden köken alır. Herhangi bir onkojenik ajan maruziyetinde ya da genetik olarak onkogeneze yatkınlık durumlarında neoplastik transformasyon olur (33).

Epitelyal over kanserleri kadın kanserlerinin %4'ünü, tüm genital kanserlerin ise %20-25'ini oluşturur (34). Genel olarak perimenopozal ve postmenopozal kadınların hastalığıdır. %80-90'ı 40 yaş üzerinde görülmektedir. %1'den azı 20 yaş altında görülür. Ortanca yaş 63'tür, yaşın artmasıyla görülme sıklığı artar. İnsidans 40-45 yaş grubunda 15.7/100,000 ile başlar ve 65-85 yaşlarında en yüksek insidansa ulaşır. Hastaların 1/3'ünden fazlası 65 yaş ve üstündedir. İleri evre tümörler yaşlı kadınlarda daha sıktır ve 65 yaş üstü 5 yıllık sağ kalım 65 yaş altındakinin yaklaşık yarısıdır (35). Epitelyal over tümörleri, histolojik özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılırlar:

- **Seröz Tümörler:** Seröz over tümörleri en sık görülen epitelyal tümör türüdür. Hücreler morfolojik olarak endosalpingeal hücrelere benzerler. Benign, borderline (düşük malign potansiyelli) ve malign türleri vardır.
- **Musinöz Tümörler:** Epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %8-10'unu oluştururlar (34). Musin salgılayan hücrelerden oluşurlar ve çok büyük boyutlara kadar ulaşabilirler. Pseudomiksoma peritonei tablosu, musin salgılayan tümör varlığında tüm pelvisin ve karın boşluğunun musinle dolu olmasıdır. Morfolojik olarak endoservikal hücrelere benzerler. Benign, borderline (düşük malign potansiyelli) ve malign türleri vardır.
- **Endometrioid Tümörler:** Epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %8-10'unu oluştururlar. Yapı olarak endometrial hücrelerle benzeşirler. Benign, borderline (düşük malign potansiyelli) ve malign türleri vardır.
- **Brenner Tümörleri:** Mesanenin değişici (tranzisyonel) epiteline benzer yapıdadır.
- **Berrak Hücreli Tümörler:** Tubulo-kistik, papiller, retiküler ve solid tipleri vardır. Morfolojik olarak müllerian kanal epiteline benzer.
- **Miks Epitelyal Tümör**
- **Undiferansiye Tümör (anaplastik)**
- **Diğer:** Mesotelyoma

2.1.4.2. Germ Hücreli Tümörler

Overin primordial germ hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir, tüm over neoplazmalarının %20-25'ini oluşturmakla birlikte, tüm malign over neoplazmalarının %3'ünü oluşturur (36). Yaşamın ilk 20 yılındaki over tümörlerinin %70'i germ hücre orijinlidir ve bunların üçte biri maligndir (33,34,36). Alt tipleri şunlardır:

- **Disgerminoma:** Germ hücreli malign tümörlerin en sık rastlanan tipidir, yaklaşık %30-40'ını oluşturur (36,37). Plasental alkale fosfat ve LDH salgılaması, %10-15 oranında çift taraflı olması ve

radoterapiye duyarlı olması tipik özelliklerindendir.

- **Yolk Sak (Endodermal Sinüs) Tümör:** Primitif yolk sak'tan kaynaklanır, çoğunlukla tek taraflıdır, AFP salgılaması tipiktir.
- **Teratom:** Birden fazla germ yaprağından köken tümörlerdir. Matür teratom benign olup, immatür teratom malign özellik taşır.
- **Poliembriyoma:** Çok nadir görülür, erken embriyonik evredeki yapılardan oluşur. Genç, menarş öncesi kızlarda erken puberte yakınmalarına yol açabilir, hCG ve AFP salgılayabilir (37,38).
- **Monodermal Teratom:** Tek germ yaprağından kaynaklanan ve bazen işlevsel olabilen dokulardan oluşur (struma ovarii).
- **Embriyonel Karsinom:** Çok nadir görülür, overin koryokarsinomundan sito/sinsityotrofoblastların görülmemesi ile ayırt edilir. Erken yaşta görülür ve erken puberte bulgularına yol açabilir (39).
- **Overin Koryokarsinomu:** Overin nongestasyonel koryokarsinomudur (40), genellikle 20 yaşın altında görülür.
- **Miks Germ Hücreli Tümör:** Yukarıda bahsedilen germ hücreli tümörlerin birden fazlasının bir arada görülmesi durumudur. Bir seride, bu tümörde en sık eşlik eden tip %80 disgerminom, %70 EST, %53 immatür teratom, %20 koryokarsinom ve %16 embriyonal karsinomdur (37).

2.1.4.3. Seks Kord Stromal Tümörler

Overin stromasında yer alan hücrelerden köken alırlar ve tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluşturur (34,41,42).

2.1.4.3.1. Granulosa-stromal hücre tümörleri

- **Granulosa hücreli tümör:** Östrojen ve inhibin salgılar, %5'i prepubertal geri kalan kısmı üreme ve postmenopozal dönemde görülür. Malignite potansiyelleri azdır.
- **Tekoma**

- **Fibroma**
- **Diğer**

2.1.4.3.2. Sertoli-Leydig Hücreli Tümör, Androblastom

Çoğunlukla 30-40'lı yaşlarda görülür, malignite potansiyelleri düşüktür, nadir olarak az diferansiye tipleri görülür (41). Klinik olarak virilizasyon bulgularının yanı sıra oligo/amenore, meme atrofisi, akne, hirsutismus, kliteromegali, seste kalınlaşma ve saç çizgisinde gerileme (erkek tipi saç dökülmesi) görülebilir (41).

2.1.4.4. Diğerleri

- **Lipoid Hücreli Tümör:** Overe komşu adrenal kortikal hücrelerden kaynaklandığı düşünülür. Virilizasyon, obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi bulgulara yol açar.
- **Sarkomlar:** Overin malign miks mezodermal sarkomlarına son derece nadir rastlanılır, çoğu heterotrop olup %80 postmenopozal dönemde görülür.
- **Metastatik Tümörler:** Over tümörlerinin %5-6'sı diğer organlardan metastaz yapan tümörlerdir ve en sık kadın genital traktusundan, memeden ve gastrointestinal sistemden kaynaklanır (43). Metastaz direk yolla, hematogen ya da lenfatik yolla ya da transçöломik yolla olabilir.
- **Karsinoid:** Metastatik tümörlerin %2'den azı karsinoiddir ve bu olguların %4'ünde karsinoid sendrom görülür (44).
- **Lenfoma ve Lösemi:** Tutulum genellikle bilateralidir. Hodgkin hastalığı olanlarda tutulum %5 görülür, Burkitt lenfomada tutulum siktir (45).

2.1.5. Over Kanserlerinde Prognoz ve Evreleme

Primer peritoneal kanser ve primer tuba kanseri nadir görülen kanserlerdir, ancak over kanserleri ile benzerlikleri oldukları için aynı evreleme sistemi kullanılır. Evreleme sisteminin iki amacı vardır. Birincisi merkezler arasında hastaların

karşılaştırılabilirliğini sağlayan standart terminolojinin oluşturulması; ikincisi hastalık ve tümörlerin özel tedaviler gerektiren prognostik gruplara yerleştirilmesidir (46). Over kanseri cerrahi ve patolojik olarak evrelendirilmektedir.

Yakın zamanda birçok çalışma over kanserindeki kavramları değiştirmiştir. Over kanserlerinin %90'ı karsinomdur (malign epitelyal tümör) ve en az 5 alt gruba ayrılır: Yüksek dereceli seröz karsinom (%70), endometrioid karsinom (%10), berrak hücreli karsinom (%10), müsinöz karsinom (%3) ve düşük dereceli seröz karsinom (%3). Bu tümör tipleri ışık mikroskobu ile tanınabilir; epidemiyolojik ve genetik risk faktörleri, öncü lezyonları, yayılım tarzı, onkogenezdaki moleküler olaylar, kemoterapiye yanıt ve prognoz açısından farklı hastalıklardır (47). Tedavi planlamasında histopatolojik tanının büyük önemi vardır. Evrelemede mutlaka histolojik tip belirtilmelidir (46).

Yüksek dereceli seröz karsinomlar genellikle ileri evrede tanı alır; kromozomal instabilite oluşturan TP53 mutasyonları ve BRCA anormallikleri vardır. Düşük dereceli seröz karsinomlar daha az görülür, sıklıkla seröz borderline bileşen içerirler ve KRAS ve BRAF mutasyonları taşırlar. Over kanseri FIGO evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır (48):

Evre I: Tümör overlere ya da tubalara sınırlıdır.

- . IA: Tümör bir overe (kapsül salim) ya da tubaya sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler bulunmaz.
- . IB: Tümör her iki overe (kapsüller salim) ya da tubalara sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler bulunmaz.
- . IC: Aşağıdakilerden herhangi biri ile birlikte tümör bir ya da her iki overe ya da tubaya sınırlıdır:
 - . IC1: Cerrahi dökülme
 - . IC2: Cerrahiden önce kapsülün rüptüre olması ya da over ya da tuba yüzeyinde tümör
 - . IC3: Peritoneal yıkama ya da assit sıvısında malign hücreler

Evre I over kanserinde hastalık overlere ve peritoneal sıvı/yıkamaya sınırlıdır. Tümör rüptürü ya da tümör hücreleri tarafından yüzey tutulumu varsa IC olur. Over yüzey tutulumunda over yüzeyinde ekzofitik papiller tümör vardır. Nadiren düzgün over yüzeyinde bir tabaka neoplastik epitel olabilir. Keskin diseksiyon gerektiren ya da diseksiyonda tümör rüptürüne neden olan dens adezyonlar evre artışına neden olmaz. Dens adezyonlarda histolojik olarak tümör hücreleri gösterilirse olgu Evre II'ye yükselir. Evre I tümörlerde histolojik derece prognozu etkiler; diferansiyasyon derecesi hastalıksız sağkalımın en önemli göstergesidir. Cerrahi işlem sonrasındaki over tümörü rüptürünün prognoza etkisi tartışmalı olmakla birlikte, overlere sınırlı malign over tümörü primer cerrahisinde rüptürden kaçınılmalıdır. Kapsül rüptürü ve pozitif sitolojik yıkamalar birbirlerinden bağımsız, kötü hastalıksız sağkalımı gösteren faktörlerdir.

Evre II: Tümör bir ya da her iki overi ya da tubaları pelvik yayılım (pelvik kenar altında) tutar ya da primer peritoneal kanser

- . IIA: Yayılım ve/veya uterus, overler, tubalar üzerinde implantlar
- . IIB: Diğer pelvis içi intraperitoneal dokulara yayılım

Evre II over kanseri tüm over kanserleri içinde %10 olan, heterojen ve tanımlanması zor olan bir grubu içerir. Over ve tuba dışı pelvik organlara yayılım ya da metastaz olarak tanımlanır. Pelvis içi organlara yayılmış, ancak metastaz yapmamış tümörleri ve pelvik peritona metastaz yapmış tümörleri içerir. Sigmoid kolon pelviste olduğu için tutulumu evre II kabul edilir. Tüm evre II olgularda adjuvan kemoterapi gereklidir. Evre II'de direkt yayılım ve metastaz ayrımı yapılmalıdır.

Evre III: Tümör bir ya da her iki overi, tubayı tutar ya da primer peritoneal kanserdir. Sitolojik ya da histolojik olarak pelvis dışındaki peritonda tutulum vardır ve/veya retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz vardır.

Evre IIIA1: Sadece retroperitoneal lenf düğümlerinde tutulum (sitolojik ya da histolojik olarak kanıtlanmış)

IIIA1(i) : En büyük çapı 10 mm'e kadar olan metastaz

IIIA1(ii): En büyük çapı 10 mm'den büyük olan metastaz

IIIA2: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan

mikroskopik pelvis dışı (pelvik kenar üzerinde) peritoneal tutulum

IIIB: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışında en geniş çapı 2 cm'e kadar olan makroskopik peritoneal metastaz

IIIC: Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışına en geniş çapı 2 cm'den büyük olan peritoneal metastaz (tümörün karaciğer ya da dalak kapsülüne her iki organın parankimal tutulumu olmadan yayılmasını içerir).

Yüksek dereceli seröz over kanserlerinin çoğu (%84) evre IIIC olarak karşımıza çıkar. Bu tümörler karakteristik olarak omentum, ince ve kalın bağırsak yüzeyleri, mezenter, parakolik boşluklar, diyafram, karaciğer ve dalağın peritoneal yüzeylerini içeren pelvik ve abdominal peritonu tutar. Olguların 2/3'ünde assit eşlik eder. Lenf düğümü örnekleme ya da diseksiyonu yapılan ileri evre olguların çoğunda (%78) lenf düğümü metastazları bulunur. Evre I görünen olguların %9'unda lenf düğümü metastazı ortaya çıkmaktadır. Over kanserlerinin %10'nundan azı pelvis dışına sadece retroperitoneal lenf düğümü tutulumu ile ilerler; bu olgularda karın içi peritoneal tutulumu göre sağkalım daha iyidir.

Evre IV: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz

Evre IVA: Pozitif sitolojisi olan plevral efüzyon

Evre IVB: Parankimal metastazlar ve karın dışı organlara metastazlar (inguinal lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri)

Evre IV karın dışı metastazı olan ve parankimal karaciğer/dalak metastazı olan olguları içerir. Over kanserlerinin %12-%21'i evre IV olarak başvurmaktadır. Transmural bağırsak infiltrasyonu ve umbilikal depozit evre IVB kabul edilir. Renal damarlar üzerindeki makroskopik ve pozitif lenf düğümlerinin evre III ya da evre IV kabul edilmesi konusu tartışmalıdır. Tümörün omentumdan dalak ya da karaciğere yayılımı (evre III), izole parankimal karaciğer ve dalak metastazlarından (evre IV) ayrılmalıdır.

2.1.6. Over Kanserlerinde Tanı

Tanıda ilk yapılması gereken ayrıntılı bir öykü, sonrasında da ayrıntılı bir sistemik ve pelvik muayenedir. Öyküde infertilite, endometriozis, aile öyküsü gibi durumlar over kanseri riskini artırır. Fizik muayenede batında distansiyon, ele gelen kitle ayrıncı tanıda over kanserini düşündürmelidir. Pelvik muayenede ise düzensiz sınırlı, fikse, nodularite içeren kitle varlığı yine ön planda over malignitesini akla getirmelidir. Daha sonra laboratuvar incelemelerine geçilir.

2.1.6.1. Tümör Belirteçleri:

Belirli bir tümör veya çevresindeki dokular tarafından salgılanan ve dolaşımda ölçülebilir miktarda bulunan biyolojik maddelerdir. İdeal bir tümör belirtecinden sadece tümör tarafından üretilmesi, ölçülebilir seviyelerde salgılanması, tümör kitlesi ile değersel bağlantı göstermesi ve düşük maliyetli olması beklenmektedir. Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz yoktur.

Adneksiyal kitlelerde, özellikle overe ait patolojilerde en sık kullanılan tümör belirteci glikoprotein yapıda bir antijen olan, OC 125 monoklonal antikoruna bağlanan CA 125'tir. Çöломik epitel, amnion sıvısı, periton, plevra, perikarda ve bronşial ve servikal salgılarda bulunur. Malign durumlarda artış daha belirgin olurken diğer bazı fizyolojik ya da patolojik durumlarda da artış görülebilir. Normal değeri 35 U/ml'nin altı olup, sağlıklı yetişkinlerin %1'inde, enfeksiyon durumlarının %6'sında, jinekoloji dışı nedenlerin %28'inde, epitelyal over tümörlerinin ise %80'inde yüksek bulunur (49). Ancak erken evre epitelyal over tümörlerinin %50'sinde yükselir. CA125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü; pelvik/adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavinin izlemi, negatif "ikincil bakış" laparotomi yönünden öngörüde bulunulması ve tedavi sonrası yinelemenin belirlenmesidir. CA125'i yükselten malign jinekolojik durumlar epitelyal over kanseri, disgerminom, tuba kanseri, sertoli-leydig hücreli tümör, granulosa hücreli tümör ve endometrium kanseri; jinekolojik olmayan malign durumlar pankreas, akciğer, meme, karaciğer ve kolon kanseri ile plevra ve periton metastazlarıdır. CA125 benign durumlarda da yükselebilir. Bunlar arasında jinekolojik olarak endometriosis, adenomyozis, myoma

uteri, gebelik, ektopik gebelik, pelvik yangısal hastalık ve menstruasyon sayılabilir. Diğer sebepler ise pankreatit, siroz, peritonit, periton tüberkülozu, radyasyon maruziyeti ve geçirilmiş laparotomi sayılabilir.

AFP, normalde fetal dolaşımında bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP'nin artması beklenmez. Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır (50). Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP seviyesi ile tümör evresi arasında ilişki vardır. Cerrahi öncesi ve sonrasında AFP düzeylerinin izlemi cerrahi tedavinin yeterliliğini, tıbbi tedavinin etkinliğini, metastazların var olup olmadığını ve yineleme varlığını göstermektedir. Bu iki nadir tümör dışında AFP seviyeleri primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artabilir (49).

hCG trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlıdır.

CEA over, mide ya da kolonun musinöz kanserlerinde yüksek bulunur.

Lizofosfatidik asit (LPA) fosfolipid yapıda basit bir moleküldür. Epitelyal over kanserli olgularda overe sınırlı hastalığı olanların %90'ında, ileri evre (evre II ve üstü) olanların ise tümünde kan seviyeleri artmıştır (51). LPA seviyelerindeki bu artış, overin epitelyal kanserleri ile sınırlı gözükmemektedir. Ayrıca, over kanserli olguların assit sıvılarında da saptanmaktadır. Over kanseri patofizyolojisinde LPA metabolizmasında değişiklikler olduğu ve bu nedenle düzeylerinin arttığına inanılmaktadır. LPA reseptörlerinin de over kanseri tedavisinde hedefe yönelik geliştirilecek ilaçlar açısından önemli olabileceği belirtilmektedir (52).

Laktat dehidrogenaz izoenzim-1 (LDH-1) diğer 5 izoenzim arasında en özgül tümör belirtecidir, overin germ hücreli tümörlerinde, özellikle de disgerminomda %95 pozitiflik görülür (53).

2.1.6.2. Görüntüleme Yöntemleri:

Adneksiyal kitlelerde, tanı koymadaki etkinliği, kullanım kolaylığı ve maliyeti nedeniyle ilk seçilen yöntem ultrasonografi'dir. Daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle de transvajinal sonografi, transabdominal sonografiye göre daha üstündür. Ultrasonografi, adneksiyal kitlenin varlığının saptanmasında önemlidir. Boyut, kıvam ve kontürü hakkında bilgi verir. Diğer pelvik yapılarla ilişkiyi belirler. Biyopsi ya da aspirasyon için yardımcı olabilir. Ultrasonografi, over boyutlarının belirlenmesi, kist cidarı ve septaları hakkında önemli ipuçları vermektedir. Malign tümörlerin daha çok solid olduğu, düzensiz ve papiller yapıların oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Bu yüzden, over kistlerinin ve tümörlerinin ultrasonografi (USG) görüntülerindeki bazı özellikler overdeki lezyonun malign olma olasılığının yüksek olduğunu gösterebilir.

Sassone ve ark'ı (54) 1991 yılında, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gri skala" transvajinal USG ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. Skorlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %37, negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur. Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır. Daha sonra DePriest ve ark (55) bu skorlama sistemini modifiye etmiştir; burada septanın özellikleri değerlendirmeye alınmamış olup tümörün volüm ve morfolojisi birlikte değerlendirilmiştir. Bu skorlama sisteminde %89, pozitif prediktif değer %49 bulunmuştur.

Malignite Risk İndeksi'nde ultrasonografi ile saptanan over morfolojisi serum CA125 değerleri ve menopozal durumla birleştirilmektedir. Over kanserlerinde maligniteyi tahmin eden en iyi model malignite risk indeksidir (56). Sınır değer olarak 200 kullanıldığında adneksiyal kitlelerde cerrahi öncesi duyarlılık %78, özgüllük %87'dir.

Son yıllarda overlerin renkli doppler ile incelenmesi, over kanserinin erken tanısında yeni bir ufuk açmıştır. Tümör nedeniyle oluşan yeni damarların tunica

mediası yoktur. Yeni oluşan damarlar tümörün merkezindedir. Ancak tümörün periferinde mikroskobik arteriovenöz şantlar vardır. Tüm bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar. Tümör damarlarındaki akım yüksektir (> 20 cm/sn). Rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nın 1 den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (57). Ayrıca diyastol akım paterninde normalde olan çentiğin kaybolması da malignite lehine bir bulgudur. Transvajinal renkli Doppler USG ile malign over lezyonlarını saptayabilmenin duyarlılığı % 80-94 arasında değişmektedir (57).

Bilgisayarlı tomografi (BT), over kanserinin evrelemesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için seçilen yöntemdir (58). İzlem amaçlı kullanılabilir.

Manyetik rezonans incelemenin (MRI) yüksek yumuşak doku kontrastı, direkt multiplanar inceleme imkanı, damarların kontrast kullanmadan görüntülenebilmesi ve gebelerde kullanılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. Ayrıca evreleme ve izlem amaçlı kullanılabilir.

Metabolik görüntüleme, tekrarlayan hastalığı saptamada BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı saptamada başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir (59).

2.1.7. Tedavi

Over kanserinin standart tedavisi cerrahi evrelemedir. Orta hat insizyon sonrasında operasyon öncesi batin yıkama sıvısı ya da assit örneği alınarak sitolojik inceleme için ayrılır. Sonrasında standart evreleme cerrahisi için total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve multipl periton biyopsileri yapılır. Operasyon sonrası nihai patoloji sonucuna göre erken evre (overe sınırlı hastalık) ve düşük histolojik dereceli olgularda izlem önerilebilir. Ancak over dışına çıkmış hastalıkta standart adjuvan tedavi seçeneği olarak kemoterapi uygulanmalıdır. Bugün için epitelyal over kanserlerinde kabul görmüş standart kemoterapi rejimi paklitaksel/karboplatin kombinasyonudur. Haftalık

ya da üç haftalık dozlar şeklinde uygulanabilir.

Günümüzde over kanserinde, cerrahi sırasında kalan rezidü tümör dokusu ile kötü sağkalım sonuçları arasında doğrudan bir ilişki olduğu kanıtlandığından, maksimal sitoredüktif cerrahi önem kazanmıştır. Bu çerçevede hastanın vital fonksiyonlarına zarar vermemek kaydıyla, gerekli organ rezeksiyonları (dalak, kolon, segmental ince barsak rezeksiyonu, segmental karaciğer rezeksiyonu, vs...) da uygulanmaktadır.

İleri evre olgularda, hastanın maksimal cerrahiyi tolere edemeyeceği öngörülürse ya da optimal sitoredüksiyon sağlanamayacağının öngörüldüğü yaygın hastalıkta, neoadjuvan kemoterapi denilen, operasyon öncesi kemoterapi tedavisi seçeneği uygulanabilir. 3-6 kür kemoterapi sonrası hastaya cerrahi uygulanır.

Yukarıda bahsedilen standart yaklaşımın dışında, özellikle genç yaşta, fertilitate arzusu olan ve erken evre olgularda fertilitate koruyucu yaklaşım söz konusu olabilir. Hastalığın tek overe sınırlı olduğu olgularda, karşı over ve uterus korunarak hastanın fertilitatesinin devamı sağlanabilir.

2.2. OVER KANSER GELİŞİMİNİN MOLEKÜLER GENETİK TEMELİ

Over kanserlerinde sağkalım son 50 yılda değişmemiştir. Tarama çalışmalarında başarı sağlanamamasının nedeni hastalığın gelişim sürecinde premalign bir dönemin bulunmaması ve erken evrede hastalığın tespitinin güç olmasıdır. Over kanseri patogenezinin ortaya konması, tarama ve ilaçla korunma çalışmalarında başarı sağlanmasına neden olacaktır. Over kanserlerinin çoğunun yüksek dereceli seröz karsinom olduğu ve over yüzey epitelinden köken alan kortikal inklüzyon kistlerinden geliştiği kavramı değişikliğe uğramıştır (60). Morfolojik ve moleküler genetik çalışmalar sonucu epitelyal over kanserleri iki sınıfa ayrılmıştır.

Tip 1 tümörler düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. Bu tümörler daha yavaş seyir izlemekte ve KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A ve PPP2R1A gibi ileti yolaklarını bozan mutasyonlarla ilişkili bulunmaktadır. Bu moleküler değişiklikler,

benignenden değişik derecelerde atipi (borderline tümörler) içeren, non-invasiv ve invasiv düşük dereceli karsinoma ilerleyen morfolojik değişikliklere yol açmaktadır (61).

Tablo 1. Tip I over kanserlerinde görülen gen değişiklikleri ve sıklıkları (Kaynak 67’den modifiye edilmiştir.)

Gen değişiklikleri	Düşük dereceli seröz kanser	Berrak hücreli karsinom	Endometrioid	Müsinöz
Mutasyonlar				
<i>BRAF</i>	%16-38	%1	%24	%0-23
<i>KRAS</i>	%19-35	%1-7	<%1	%50-68
<i>PIK3CA</i>	%11	%25-33	%12	%14
<i>PTEN</i>	%20	%0-5	%14-31	%3
<i>ARID1A</i>	-	%46-57	%30	%9
<i>CTNNB1</i>	-	%0-3	%23-24	%5
<i>CDKN2A</i>	-	-	-	%19
<i>TP53</i>	-	-	-	%52-57
Kopya sayısı alterasyonları				
<i>ERBB2</i> (HER2*; gain)	-	%14	-	%12-19

*HER2: human epidermal growth factor receptor 2

Tip II tümörler yüksek dereceli seröz, yüksek dereceli endometrioid, andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomları içermektedir. Bu tümörler agresif davranır, genellikle ileri evrede karşımıza çıkar ve over kanserlerindeki yüksek ölüm oranının ana nedenini oluştururlar. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan olgularda yapılan profilaktik salpingo-ooforektomi materyallerinin incelenmesinde, over dokularında lezyon bulunmazken tubanın fimbrial ucundan köken alan noninvasiv (%10-%15 olguda) ve invasiv karsinomlar bulunmuştur. Tuba’da saptanan non-invasiv karsinoma ‘seröz tubal intraepitelyal karsinom’ adı verilmiştir. Pelvik yüksek dereceli seröz karsinomların %61’inin seröz tubal intraepitelyal karsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Seröz tubal intraepitelyal karsinomlar epitel tabakalanması, nükleer atipi, nükleer polarite kaybı, nükleer pleomorfizm ve silli hücre kaybı ile karakterizedir. Olguların %80’inde yaygın TP53 ekspresyonu (‘p53 signature’) ve yüksek proliferatif indeks (Ki67>%40) vardır. Lezyonlarda γ H2AX ekspresyon

fazlalığı çift sarmal DNA kırıklarının ve genetik instabilitenin göstergesidir (62). Seröz tubal intraepitelyal karsinomlarda yüksek dereceli seröz over karsinomlarına benzer TP53 mutasyonları olması (63), karsinogenezde daha erken bir moleküler değişiklik olan kısa telomerazların bulunması (64), seröz intraepitelyal karsinomların over kanserinde öncü lezyon olduklarını göstermektedir. Seröz tubal intraepitelyal karsinomlar, yüksek dereceli seröz karsinomların %60'ında bulunmaktadır. Kalan olgularda kökenin, kortikal inklüzyon kistlerinin içini döşeyen fimbria/tuba epiteline benzeyen müllerian epitel kökenli silli ve sekretuar epitelin olabileceği öne sürülmüştür (65). Bir diğer konu tuba'da ortaya çıkan karsinomun neden daha çok overde geliştiğidir. Bu konuda karsinom hücrelerinin over epiteline implante olduktan sonra bitişik stromal hücrelerin aktive olması ve steroid hormonlar sentezlemesi şeklinde bir teori vardır (60). Over kanseri patogenezindeki yenilikler, hastalığın erken tanısında da gelişmeler sağlayabilir. Servikal sıvı bazlı sitolojik taramada servikte biriken nadir tümör hücrelerindeki somatik mutasyonlar genetik inceleme ile taranmıştır. 22 over kanseri olgusunun %41'inde hastanın tümörü saptanabilmiştir. (66). Yüksek dereceli ve düşük dereceli seröz karsinomların adjuvan tedavileri de farklılık göstermektedir. Düşük dereceli seröz karsinomlarda hastalık over dışına yayıldığında yavaş büyüdükleri için kemoterapi daha az etkilidir. İleri evre düşük dereceli seröz karsinomlarda BRAF inhibitörleri ve MAPK inhibitörleri üzerinde çalışılmaktadır (60).

Over kanserini açıklayan yeni teorilere karşın, genetik riski olan olgularda korunma için etkinliği gösterilmiş olan çift taraflı salpingo-ooforektomi önerilmektedir. Tuba ligasyonu yerine çift taraflı salpenjektomi yapılması ya da benign nedenle yapılan histerektomilerde çift taraflı salpenjektomi yapılmasının yararı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (62). Over kanseri taramasında tam bir başarı sağlanamaması primer korunmanın önemini arttırmaktadır. Over kanserinde oral kontraseptifler ile riskin azaldığı geniş epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (66).

Tablo 2. Yüksek dereceli seröz over karsinomlarında görülen genetik değişiklikler ve sıklıkları (Kaynak 67’den modifiye edilmiştir.)

Gen	Mutasyon Sıklığı (%)	Kopya sayısı alterasyonu sıklığı (%)
<i>TP53</i>	96	0.9
<i>BRCA1</i>	12	0.6
<i>BRCA2</i>	11	2
<i>MYC</i>	0	31
<i>MECOM</i>	0.6	22
<i>CCNE1</i>	0	20
<i>PRKCI</i>	0.6	19
<i>EIF5A2</i>	0	18
<i>PIK3CA</i>	0.6	17
<i>NOTCH3</i>	0.9	11
<i>KRAS</i>	0.6	11
<i>RAB25</i>	0	7
<i>AKT2</i>	0	6
<i>AURKA</i>	0	3
<i>PIK3R1</i>	0.3	2
<i>AKT1</i>	0	3
<i>ERBB2</i>	0.9	2
<i>KIT</i>	2	1
<i>FGF1</i>	0	1
<i>EGFR</i>	2	0.4
<i>BRAF</i>	0.6	5
<i>PTEN</i>	0.6	6
<i>RB1</i>	2	7
<i>NF1</i>	4	6
<i>ETV4</i>	0	0.5
<i>FOXM1</i>	0	5
<i>LSR</i>	0	8
<i>CD9</i>	0.3	6
<i>RAB11FIP4</i>	0	3
<i>FGFRL1</i>	0	3

2.3. OVER KANSERİNDE METASTAZIN MOLEKÜLER MEKANİZMASI VE EPİTELYAL MEZENKİMAL TRANZİSYON

Malignite günümüzde en önemli ölüm sebeplerinden biridir ve hastaların önemli bir kısmı metastatik hastalığın komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir. Tümör hücresinin metastazı, çok basamaklı bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkar; burada a) interselüler adezyonların azalması ve tümör hücresinin solid tümörden ayrılması, b) lenfatik ya da kan damarlarının invazyonu, c) dolaşımda immünolojik mekanizmalardan kaçış, d) endotel hücrelerine adezyon, e) lenfatik ya da kan damarlarından ekstrasvazasyon, f) proliferasyon ve anjiogenezin sağlanması basamakları izlenir.

Over kanserinde metastaz, hematojen ya da lenfatik yoldan daha çok, intraperitoneal yayılım şeklinde olur. Intraperitoneal yayılım, diğer yollara göre daha kolay oluşur ve bu nedenle hastalığa erken dönemde tanı konulması daha zor olmaktadır. Tümör mikroçevresi içerisinde büyüme faktörleri ve sitokinler, epitelyal-mezenkimal tranzisyonu (EMT) indükleyerek, tümör hücresinin motilite ve invazyon kabiliyeti kazanmasına neden olurlar. Son çalışmalarda, tümör kök hücrelerinin de EMT'yi indüklediği üzerinde durulmaktadır. Bu kompleks süreç içinde bazı genlerin fonksiyon kaybına uğrayarak, indirekt olarak karsinogeneze katkı sağladığı ortaya konulmuştur. Bu genler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Over kanseri ile ilişkili metastatik supresor genler ve önerilen mekanizmalar (Kaynak 68'den modifiye edilmiştir.)

Metastatik supresor genler	Mekanizması
<i>Nm23</i>	Ras sinyal inhibisyonu, migrasyon
<i>KISS1 (kisspeptins)</i>	G-protein coupled reseptor (GPCR) ligandı
<i>KISS1R</i>	G-protein coupled reseptor, hücre kolonizasyonu
<i>KAI1</i>	Endotelial DARC (Duffy antigen/receptor for chemokines) üzerinden apoptosis indüksiyonu, invazyon
<i>E-cadherin</i>	Hücre-hücre interaksyonu, EMT, invazyon
<i>OGR1</i>	GPCR sinyal iletimi, migrasyon, kolonizasyon
<i>BRMS1</i>	SIN3: HDAC kompleksi interaksyonu ile transkripsiyon regülasyonu; PtdIns (4,5)P2 down-regülasyonu, kolonizasyon
<i>MKK</i>	Stress-activated MAPK sinyal iletimi, EMT, invazyon

2.3.1. Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon ve Over Kanseri

Epitel hücreleri birbirlerine özelleşmiş adezyon kompleksleri ile bağlı halde bulunur ve apikal-bazal polariteye sahiptir. Bunun aksine, mezenkimal hücreler bu bağlantıları kaybetmiş ve motilite yeteneği kazanmıştır; iğsi şekil almışlardır ve ileri-geri polariteye sahiptirler. Epitel hücreleri, EMT denen çok basamaklı bir sürecin ardından mezenkimal hücrelere dönüşebilirler. Bu hibrid hücreler, hem epitelyal hem de mezenkimal özellikler göstererek metastaz kabiliyeti kazanırlar.

EMT ilk kez 1982’de Hay ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (69). Ardından bu sürecin bazı fizyolojik gelişim basamakları için de çok önemli olduğu ortaya konulmuştur. Örneğin embriyonik dönemde gastrulasyon safhasında, tek epitel tabakasından farklı doku katmanları oluşumunda EMT’nin çok önemli bir basamak olduğu gösterilmiştir.

EMT, üç alt kategoriye ayrılmıştır. Buna göre tip I, embriyogenez döneminde; tip II, inflamasyon ve doku hasarı durumlarında onarım ve remodeling sürecinde; tip III ise tümör progresyonunda rol oynayan EMT olarak tanımlanmıştır (70).

EMT’nin moleküler mekanizmaları ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup, bu süreçte epitelyal intermediate filamanları kodlayan genlerin ekspresyonunda azalma, vimentin ve matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonlarında da artma tariflenmiştir. Diğer kilit nokta ise EMT’ye uğrayan hücrelerde E-cadherin ekspresyonunda azalma ve N-cadherin ekspresyonundaki artıştır (71-73).

E-cadherin, 120 kDa ağırlığında kalsiyum-bağımlı hücre-hücre adezyonunda görevli transmembran bir glikoproteindir. Aktin sito-iskeletine katenin proteinleri ile bağlanır. E-cadherin’in azalmış ekspresyonunun bir çok malignitede metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72,74). E-cadherin ekspresyonundaki azalma ile metastaz ilişkisi, ekstraselüler matriksteki integrin aracılı bağlantıların regülasyonu ile açıklanabilir. Over kanser hücre hatlarında yapılan bir çalışmada, siRNA ile E-cadherin down-regülasyonu, EGFR/FAK/ERK-MAPK yolağı üzerinden α_5 -integrin mRNA artışına sebep olarak kanser hücrelerinin mezotel hücrelerine yapışmalarına yol açmıştır (75). E-cadherin down regülasyonu, over kanserinde yüksek grade, peritoneal yayılım ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuş, ayrıca borderline ve malign olgularda benign olgulara göre daha fazla down-regülasyon gösterilmiştir (76).

2.3.1.1. Over Kanserinde EMT ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörleri

Literatürde over kanserinde EMT ile ilişkisi olduğu gösterilmiş bazı sitokin ve büyüme faktörleri mevcuttur. Transforming growth factor- β (TGF- β) bu sitokinler arasında yer alır. Melanom, kolorektal kanser gibi kanserlerin yanı sıra, over kanserinde de TGF- β 'nın aşırı eksprese edildiğine dair yayınlar mevcuttur (77-79). Meme epitel hücrelerine TGF verildikten sonra epitelyal belirteçler olan E-cadherin, ZO-1, desmoplakin I/II düzeylerinde azalma ve mezenkimal bir belirteç olan fibronektin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (80). Vergara ve ark. TGF- β ile tedavi edilen SKOV3 over kanseri hücre hattında, cofilin-1 ve profilin-1 ekspresyonlarında artışın yanı sıra, hücre iskeletinin yapısında değişiklik ve hücre duvarında protrüzyon formasyonu saptamışlardır (81).

Epidermal growth faktör (EGF) ve reseptörü (EGFR), malign over tümörlerinin %70'inde eksprese edilir ve seröz histoloji, kötü prognoz ve kemorezistans ile ilişkilidir. Ahmed ve ark, over yüzey epitel hücrelerinde EGF stimülasyonunun fibroblast benzeri morfolojiyi indüklediğini göstermişlerdir (82). EGF ilişkili EMT'nin kanser metastazı ile ilişkisi de gösterilmiştir. Bu bağlamda, SKOV3 hücrelerinin motilitesinde artış ve nötrofil gelatinase-assosiyeli lipocalin (NGAL) ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (82). Ayrıca EGF'nin, pro-MMP-2/9 ekspresyonunda artış ve ERK ve integrin-linked kinase (ILK) yollarının aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir.

Hepatocyte growth factor (HGF), MAPK, PI3K ve AKT yollarını aktive eden bir moleküldür. p70^{S6K} aktivasyonu üzerinden EMT'ye sebep olabilir. CaOV-3 ve SKOV-3 hücrelerinin yapısal olarak aktif p70^{S6K} ile transfeksiyonu sonucu, hücrelerde Snail ekspresyon artışı ile birlikte fibroblast benzeri görünüm ortaya çıkmıştır (83).

Endothelin-1 (ET-1), vazokonstriktör bir peptiddir ve ET-1 mRNA, metastatik over tümörlerinin tamamında saptanabilmektedir. Aynı zamanda over kanseri olgularının asit sıvılarında da yüksek oranda saptanabilmekte ve VEGF düzeyleri ile korele bulunmaktadır. HEY over kanseri hücre hatlarında, ET-1'in Snail up-regülasyonunu indüklediği ve glikojen sentaz kinaz-3 β inhibisyonu yolu ile β -catenin nükleer translokasyonunu artırdığı gösterilmiştir (84).

Son olarak bone morphogenetic protein 4 (BMP4), TGF ailesine üye bir moleküldür ve over yüzey epitel hücrelerinde eksprese olur. BMP4 primer over kanseri hücrelerinde aktin liflerin re-organizasyonu, Snail ve Slug up-regulasyonu ve E-cadherin down-regulasyonu üzerinden EMT'ye katkıda bulunur. BMP4 verilen hücrelerde, artmış integrin reseptörü, ekstraselüler matriks protein, fokal adezyon protein (FAP) geni ekspresyonu ile karşılaşılmaktadır (85).

2.3.1.2. Apoptosis ve Anoikis Rezistansı

Epitel hücrelerinde, komşu hücreler ve ekstraselüler matriks ile olan ilişki, büyüme ve hücresel fonksiyonların devamlılığı açısından önemlidir. Normal epitel hücreleri, komşu hücre ya da ekstraselüler matriks ile ilişkisi bozulursa “anoikis” denilen özel bir apoptozis sürecine girerler. Tümör hücreleri, metastaz yapabilmek için farklı yollarla anoikis sürecini inhibe ederler. Over kanser hücrelerinde RAB25 aşırı ekspresyonu, anoikis rezistansı ile ilişkili bulunmuştur (86). Sood ve ark. çalışmasında norepinefrin ve epinefrinin FAK aracılı sinyal yolağı üzerinden over kanseri hücrelerinde anoikisi inhibe ettiğini göstermişlerdir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı bir araştırma olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Eylül 2015- Haziran 2017 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü laboratuvarları ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışma overin primer, ileri evre, yüksek dereceli, seröz papiller karsinomu nedeniyle opere edilen olgularda yapılmıştır. Operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi almış olgular, nihai patoloji sonucu over karsinomu dışı ya da overin seröz papiller histolojisi dışında saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Evre I hastalar, batin içi yayılım olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca germ hücreli ya da stromal over tümörlü ya da metastatik over tümörlü (Krukenberg vb.) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Bu çalışmada, overin primer yüksek dereceli seröz papiller karsinomu nedeniyle opere edilen olgulardan alınan primer tümör dokusu, asit sıvısı ve peritoneal implant dokuları kullanılmıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bu çalışma over kanser metastazı açısından tanımlayıcı bir çalışma olduğu için over kanser metastaz sürecinin varlığı bağımlı değişken; analizi yapılan 33500 geni tanımlayan mRNA ise bağımsız değişkendir.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Örneklerin Toplanması

Eylül 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda overin seröz papiller karsinomu ön tanısı ile primer olarak opere edilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Dokuz

Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.01.2014 tarih 2014/01-16 karar numarası ile araştırma izni alınmıştır. Araştırma TÜBİTAK "Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı" (TÜBİTAK 1001) tarafından (214S334) desteklenmiştir. 30.11.2015 tarihinde COST (European Cooperation in Science and Technology) DiMoPEX CA 15129 numaralı "Diagnosis, Monitoring and Prevention of exposure-Related Noncommunicable Diseases" projeleri arasına seçilmiştir.

Opere edilen olgulara, batına giriş için orta hat ksifo-pubik kesi uygulanmıştır. Batına girildikten sonra ilk olarak 100 cc asit mai alınarak sitolojik değerlendirme için ayrılmıştır. Ardından deney için hastanın over üzerindeki primer tümör dokusundan 2 cm'lik biyopsi alınarak ayrılmıştır. Pelvis dışı peritoneal bölgelerde bulunan (Morrison boşluğu, parakolik bölge) tümöral implantlardan da 1-2 cm'lik tümör dokuları ayrılmıştır. Biyopsi alınan örneklerin komşu alanlarından operasyon sırasında frozen kesit inceleme yapılmıştır ve bu alanlarda %70'den fazla tümör dokusu bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Alınan örnekler, 30 dakika içerisinde Dokuz Eylül Üniversitesi Temel Onkoloji Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. Primer tümör ve peritoneal implant dokuları doğrudan -80°C'de dondurularak saklanmıştır. Asit örneklerinden malign hücre elde etmek için cytospin santrifüj yöntemi kullanıldı. Aynı hastadan elde edilen iki sitoloji örneğinin birinde Haematoxylin-Eosin boyama yapıldıktan sonra tümör hücre yükü değerlendirmesi yapıldı. Preparatta tümör hücre yükü %60 üzeri olan olguların diğer örneği mRNA ekspresyon değerlendirmesi için taze dokularda olduğu gibi -80°C'de saklama yapıldı. Uygun hasta sayısına ulaşıldığında çözme işlemi gerçekleştirildi.

3.7. Deney Aşamaları

3.7.1. RNA izolasyonu

Kullanılan Malzemeler-Cihazlar

- RNeasy mini-prep (Qiagen, Valencia, CA, USA)
- Nanofotometre (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vortex (Heidolph, Germany)

- Etanol (MedSupplyPartners, Katalog No: EK-4085-1GL/CS, USA)

Uygulama

Hücrelerden total RNA, kolon tabanlı RNA izolasyon kiti ile elde edildi (RNeasy mini-prep, Qiagen, Valencia, CA, USA) (**Şekil 2.** RNA izolasyon iş akış şeması).

1- *Hücreler için:* Hücrelerin pellet olarak elde edilmesi için 1200rpm'de 5 dk santrifüj sonrası, hücrelerin süpernatanı atıldı ve hücre pelletinin üzerine lizis için 500 ul Tampon RLT eklendi.

Dokular için: Steril bistüri ile parçalanmış doku (en fazla 30 mg) üzerine lizis işlemi için uygun hacimde 500 ul Tampon RLT eklendi ve doku homojenize edildi. Homojenizasyon sonrası, lizatı maksimum hızda 3 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant dikkatlice alındı ve sonraki basamakta kullanıldı.

2- Elde edilen hücre ve doku lizatlarına 1 hacim %70 etanol eklendi ve pipetleme ile iyice karıştırıldı.

3- Santrifüj yapılmadan, 700 ul'e kadar lizat numunesi bir 2 ml'lik bir toplama tüpüne yerleştirilen RNeasy Mini spin kolona aktarıldı. Kapağı dikkatlice kapanan spin kolona, 15 s boyunca $\geq 8000 \times g$ 'de santrifüj uygulandı. Santrifüj sonrası alttaki toplama tüpüne geçen sıvı atıldı. Bu işlem tüm lizat bitinceye kadar tekrarlandı.

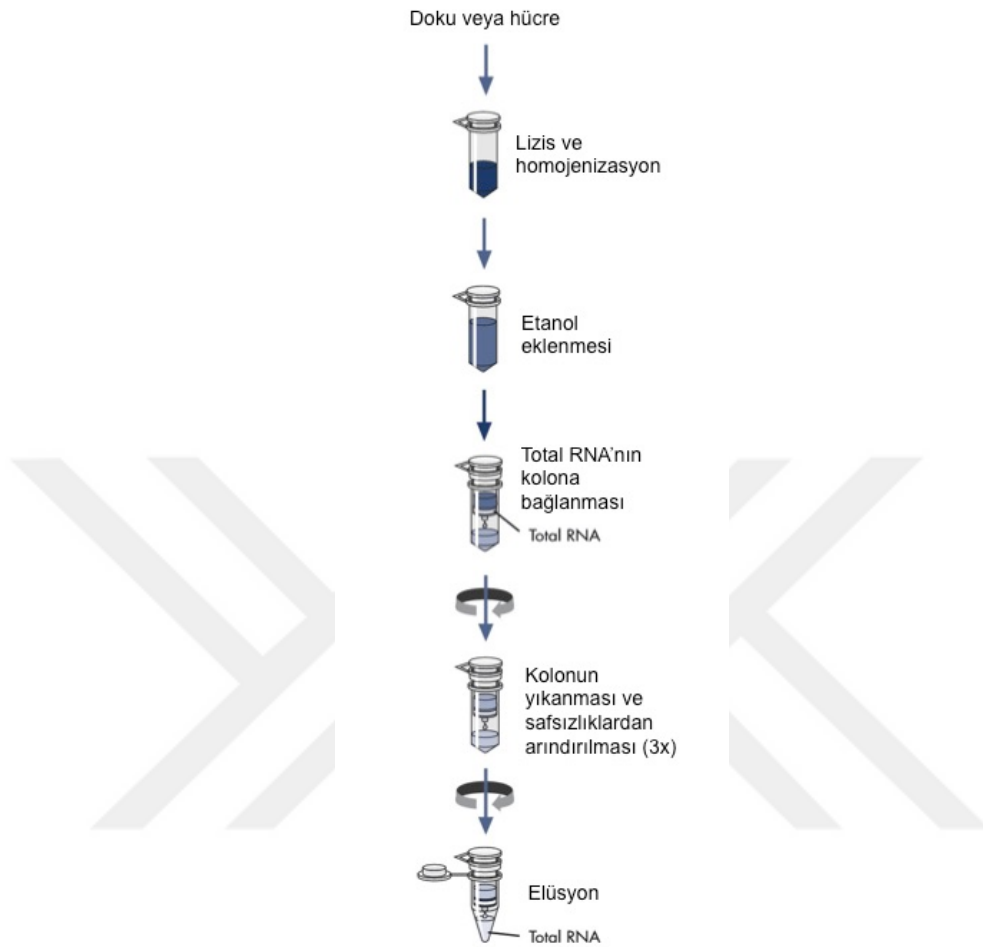
4- RNeasy spin kolona 700 μ l Tampon RW1 eklendi. Dikkatlice kapağı kapatılan kolon, 15 s boyunca $\geq 8000 \times g$ 'de santrifüjlendi. Santrifüj sonrası alttaki toplama tüpüne geçen sıvı atıldı.

5- RNeasy spin kolona 500 μ l Tampon RPE eklendi. Dikkatlice kapağı kapatılan kolon, 15 s boyunca $\geq 8000 \times g$ 'de santrifüjlendi. Santrifüj sonrası alttaki toplama tüpüne geçen sıvı atıldı. Bu işlem iki kere tekrarlandı.

6- Spin kolonun filtresinin önceki basamaklarda kullanılan tamponlardan tamamen arındırılması için, spin kolon 1 dakika boyunca tam hızda santrifüjlendi.

7- RNeasy spin kolon, yeni steril bir 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi. RNase içermeyen 30-50 μ l su doğrudan spin sütun zarına eklendi. Spin kolonun kapağının dikkatlice kapanması ardından, filtrede hapsedilmiş RNA'nın alınması için $\geq 8000 \times g$ 'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi.

8- İzolasyondan sonra RNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak, (ND-1000 spectrophotometer, NanoDrop Technologies, Wilmington, DE).



Şekil 2. RNA izolasyon iş akış şeması

3.7.2. mRNA transkriptom analizleri

mRNA transkriptom analizi GeneChip® Human Gene 2.0 ST Array (Affymetrix, CA, USA) ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma aşamaları çok basamaklı bir deney düzeneği içermektedir ve protokol sırasıyla aşağıda verilen aşamalardan oluşmaktadır.

A) Poly-A RNA Kontrolleri Hazırlama

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Poly-A RNA Control Stock (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)

- Poly-A Control Dilution Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Microsantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vortex (Heidolph, Germany)

Uygulama

Kontroller; total RNA ile birlikte amplifiye olup işaretlenmektedir. Kontroller sayesinde GeneChip arraylerin hibridizasyon yoğunlukları denetlenmekte, bu ise başlangıçtaki RNA kalitesinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Kit içerisinde Poly-A Control Stock ve Poly-A Control Dil Buffer ayrı olarak bulunmakta ve uygun seri dilüsyon için aşağıdaki tablo kullanılmaktadır. Bu tablo başlangıç materyali 50, 100, 250 ve 500 ng olan total RNA için kullanılabilir.

Tablo 4. Poly-A RNA Kontrol Dilüsyon

Başlangıç miktarı	Seri Dilüsyon				4.üncü dilüsyondan alınacak miktar
	Birinci Dilüsyon	Birinci Dilüsyon	Birinci Dilüsyon	Birinci Dilüsyon	
50 ng	1:20	1:50	1:50	1:20	2 µL
100 ng	1:20	1:50	1:50	1:10	2 µL
250 ng	1:20	1:50	1:50	1:4	2 µL
500 ng	1:20	1:50	1:50	1:2	2 µL

Örneğin, total RNA 100 ng olarak poly-A dilüsyon hazırlanması:

- 1- Birinci dilüsyonu hazırlarken 38 µL Poly-A Control Dil Buffer üzerine 2 µL Poly-A Control Stock eklendi. (1:20) İyice pipetlenip vorteks ve spin yapıldı.
- 2- İkinci dilüsyon hazırlarken ilk sulandırmadan 2 µl çekerek yeni tüpte 98 µl Poly-A Control Dil Buffer ile karıştırıldı (1:50). İyice pipetlenip vorteks ve spin yapıldı.

- 3- Üçüncü dilüsyon hazırlarken ikinci sulandırmadan 2 μ l çekerek yeni tüpte 98 μ l Poly-A Control Dil Buffer ile karıştırıldı (1:50). İyice pipetlenip vorteks ve spin yapıldı.
- 4- Dördüncü dilüsyon hazırlarken üçüncü sulandırmadan 2 μ l çekerek yeni tüpte 18 μ l Poly-A Control Dil Buffer ile karıştırıldı (1:10) İyice pipetlenip vorteks ve spin yapıldı.
- 5- Dördüncü dilüsyondan 2 μ l çekilip 100 ng olan total RNA'ya eklendi.

Tablo 5. Total RNA/Poly-A RNA Kontrol Karışımı

Bileşenler	Hacim
Örnek Total RNA (50-500 ng)	Değişken
Dilüe Poly-A RNA Kontrol (Dördüncü Dilüsyon)	2 μ L
Nükleaz içermeyen su	Değişken
Toplam Hacim	5 μ L

B) Tek Zincir cDNA Sentezi

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- First-Strand Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- First-Strand Enzyme (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)
- Thermal cyclers (Bio-Rad Laboratories, California, USA)

Uygulama

1-Tek Zincir için master mix hazırlandı. Tek zincir sentez reaktifleri, çözündürülüp buz üzerine alındı. Tek zincir master mix buz üzerinde aşağıdaki tabloya göre hazırlandı. Miks düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı.

Tablo 6. Tek zincir master miks hazırlık tablosu (tek reaksiyon için)

Bileşenler	Hacim
First-Strand Buffer Mix	4 µL
First-Strand Enzyme Mix	1 µL
Toplam Hacim	5 µL

2- 5 µL Total RNA/poly-A Kontrol karışımı master mikse eklendi. Son hacim 10 µl oldu.

Miks düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı ve buz üzerine alındı.

3- Karışım inkübe edildi. İnkübasyon için 1 saat 25°C’de, sonra 1 saat 42°C’de, daha sonra da en az 2 dakika 4°C’de thermal cycler programı kullanıldı. Thermal cycler’den alınan örnekler 5 sn spin yapıldıktan sonra buz üzerine alındı. Beklemeden çift zincir cDNA sentezine geçildi.

C) Çift Zincir cDNA Sentezi

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Second-Strand Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Second-Strand Enzyme (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)
- Thermal cycler (Bio-Rad Laboratories, California, USA)

Uygulama

1- Çift zincir master miks hazırlama: Çift zincir master mix buz üzerinde aşağıdaki tabloya göre hazırlandı. Miks düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı, buz üzerine alındı. 20 µl çift zincir master miks, her tek-zincir cDNA örneği (10 µl) üzerine buz üzerinde eklendi, düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı. Reaksiyon 16°C’deki thermal cycler’a yerleştirildi.

Tablo 7. Çift zincir master miks hazırlığı (tek reaksiyon için)

Bileşenler	Hacim
Second-Strand Buffer	18 µL
Second-Strand Enzyme Mix	2 µL
Toplam Hacim	20 µL

2- İnkübasyon: İnkübasyon için 1 saat 16 °C, 10 dakika 65 °C, en az 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı. Thermal cycler'dan alınan örnekler 5 sn spin yapıldıktan sonra buz üzerine alındı.

D) In Vitro Transkripsiyon ile cRNA Sentezi

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- IVT Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- IVT Enzyme (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)
- Thermal cycler (Bio-Rad Laboratories, California, USA)

Uygulama

1- IVT master miks hazırlanması: IVT master mix oda sıcaklığında çözündürülüp aşağıdaki tabloya göre hazırlandı. Bu aşamada miks oda sıcaklığı koşullarında hazırlanmalıdır. Miks düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı. Oda koşullarında, 30 µl IVT master miks her çift zincir cDNA (30µl) üzerine eklendi. Son hacmi 60 µl olur. Mix düşük hızda iyice vortekslendi, 5sn spin yapıldı.

Tablo 8. IVT Master Miks (tek reaksiyon için)

Bileşenler	Hacim
IVT Buffer	24 µL
IVT Enzyme	6 µL
Toplam Hacim	30 µL

2- İnkübasyon: IVT reaksiyon inkübasyonu için 16 saat 40°C 'deki thermal cycler kullanıldı. Thermal cycler'dan alınan cRNA 5 sn spin yapıp buz üzerine alındı.

E) cRNA Pürifikasyonu

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Purification Beads (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Nükleaz içermeyen su (Qiagen, Germany)
- Etanol (MedSupplyPartners, Katalog No: EK-4085-1GL/CS, USA)
- Magnarack, magnetic stand (Invitrogen, Germany)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)

Uygulama

1- Purification Beads'in eklenmesi: Purification Beads vorteks ile iyice karıştırıldı. 100 µl Purification Beads 60 µl cRNA örneğinin üzerine eklendi (160 µl). 2 ml'lik tüplere örnekler geçirildi.

2- cRNA bağlanması: Bir süre pipetleyerek iyice karıştırıldı. 5 dakika vorteklendi. Bu süre içinde örnekteki cRNA'lar beadlere tutunmaktadır.

3- RNA binding beadlerin yakalanması: Tüpler manyetik standı yerleştirilip, 5 dakika cRNA'ların beadlere bağlanması için beklendi. Bağlanma tamamlandığında karışım şeffaf hale geldi. cRNA'nın en iyi şekilde bağlanması için, iyi şekilde vortekslenip, tam şeffaflaşması beklenmelidir. Tüpdeki sıvı tam olarak şeffaflaşınca beadlere zarar vermeden süpernatant atıldı.

4- Bead'in temizlenmesi: Manyetik stand üzerinde, her bir örneğe 200 µl %80 etanol eklendi ve 30 saniye beklendi. Beadlere zarar vermeden süpernatant atılır. Tekrar 200 µl %80 etanol eklendi ve 30 saniye beklendi. Beadlere zarar vermeden süpernatant atıldı. Manyetik stand üzerinde tüp ağzı açık şekilde etanol uçana kadar yaklaşık 5 dakika bekletildi.

5- cRNA Elüsyonu: Tüp manyetik standdan alındı. Önceden ısıtılmış olan nükleaz içermeyen sudan 27 μ l örnek üzerine bırakıldı. 1 dakika beklendi ve 10 defa pipetaj yapılarak iyice karıştırıldı. Örnek manyetik standda geçirildi ve şeffaflaşmaya kadar ~ 5 dakika beklendi. Elüe edilmiş örnek 0,2'lik tüplere alındı.

F) Pure aRNA Miktar Tayini

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Nanofotometre (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)

Uygulama

Pürifiye edilmiş cRNA'nın konsantrasyonu nanofotometre ile ölçüldü. Ölçüm yaparken dilusyona gerek kalmadan örnek tüpünden 2 μ l çekilerek ölçüm yapıldı. Ölçümden toplamda en az 15 μ g cRNA beklenir.

G) 2nd-cycle ss-cDNA Sentezi

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- 2nd-Cycle Primers (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- 2nd-Cycle ss-cDNA Enzyme (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- 2nd-Cycle ss-cDNA Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Etanol (MedSupplyPartners, Katalog No: EK-4085-1GL/CS, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Microsantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vortex (Heidolph, Germany)
-

Uygulama

1- cRNA hazırlanması: Buz üzerinde 625 ng/ μ l olacak şekilde cRNA hazırlandı. Bu, 24 μ l hacim içinde 15 μ g cRNA'ya eşittir. Bu adımda uygun konsantrasyonu ayarlamak için nükleaz içermeyen su kullanıldı.

2- cRNA ve 2nd-Cycle primer miks hazırlanması: Buz üzerinde, 24 μ l cRNA (15 μ g) ve 4 μ l 2nd-Cycle primer birleştirilerek karışım hazırlandı. Yavaş hızda vorteks yapılarak tüp içindeki bileşenler karıştırıldı. Kısa bir spin ile karışımın tüpün alt kısmında toplanması sağlandı.

3- İnkübasyon: İnkübasyon için 5 dakika 70 °C, sonra 5 dakika 25 °C, son olarak 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı. İnkübasyondan hemen sonra karışımın tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı.

4- 2nd-Cycle ss-cDNA Master Mix hazırlanması: 2nd-Cycle ss-cDNA Master Mix oda sıcaklığında çözündürülüp aşağıdaki tabloya göre hazırlandı. Hazırlanan karışım düşük hızda iyice vorteks yapıldı, 5 sn spin yapıldı ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi. Buz üzerinde, her (28 µL) cRNA/2nd-Cycle Primers örneği için 12 µL 2nd-Cycle ss-cDNA Master Mix ilave edildi. Reaksiyonun son hacmi 40 µL idi. Hazırlanan karışım düşük hızda iyice vorteks yapıldı, 5 sn spin yapıldı ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi.

Tablo 9. 2nd-Cycle ss-cDNA Master Miks (Tek reaksiyon için)

Bileşenler	Hacim
2nd-Cycle ss-cDNA Buffer	8 µL
2nd-Cycle ss-cDNA Enzyme	4 µL
Toplam Hacim	12 µL

5- İnkübasyon: İnkübasyon için 10 dakika 25 °C, sonra 90 dakika 42 °C, 10 dakika 70 °C son olarak en az 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı.

İnkübasyondan hemen sonra karışımın tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı. Örnekler buz üzerine yerleştirildi ve hemen bir sonraki adım olan RNase H Kullanarak RNA Hidrolizi'ne geçildi.

H) RNase H Kullanarak RNA Hidrolizi

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- RNase H (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Nükleaz içermeyen su (Qiagen, Germany)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)

Uygulama

1- Her bir 2nd-cycle ss-cDNA örneğine RNase H eklenmesi: Buz üzerinde, her 2nd-cycle ss-cDNA örneği (40µL) için 4µL RNase H eklendi. Son hacim 44µL olur.

Hazırlanan karışım düşük hızda iyice vorteks yapıldı ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi.

2- İnkübasyon: İnkübasyon için 45 dakika 37 °C, sonra 5 dakika 95 °C, son olarak en az 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı. İnkübasyondan hemen sonra karışımın tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı. Örnekler buz üzerine yerleştirildi ve hemen bir sonraki adıma geçildi.

3- Her bir 2nd-cycle ss-cDNA örneğine Nuclease-free water eklenmesi: Buz üzerinde, her 2nd-cycle ss-cDNA örneği (44µL) için 11µL nükleaz içermeyen su eklendi. Son hacim 55µL olur. Hazırlanan karışım düşük hızda iyice vorteks ve spin yapıldı ve buz üzerine alındı.

I) 2nd-cycle ss-cDNA Pürifikasyonu

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Nuclease-free water (Qiagen, Germany)
- Purification Beads (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Etanol (MedSupplyPartners, Katalog No: EK-4085-1GL/CS, USA)
- Magnarack, magnetic stand (Invitrogen, Germany)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)

Uygulama

1- ss-cDNA ve Purification Beads bağlanması: Purification Beads vorteks ile iyice karıştırıldı. Her 2nd-cycle ss-cDNA örneğine (55µL), 100µL Purification Beads eklendi. Aşağı-yukarı pipetaj yapılarak karışması sağlandı. Her ss-cDNA/Beads örneğine (155µL), 150µL %100'lük etanol eklendi ve pipetaj yapılarak karışması sağlandı. 20 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Tüpler magnetic stand

yerleştirildi ve 5 dakika beklendi. Süre tamamlandığında karışım şeffaf hale geldi.

Tüpdeki sıvı tam olarak şeffaflaşınca beadlere zarar vermeden süpernatant atıldı.

2- Purification Beads yıkanması: Manyetik stand üzerinde, her bir örneğe 200 μ l %80 etanol eklendi ve 30 saniye beklendi. Beadlere zarar vermeden süpernatant atıldı.

Tekrar 200 μ l %80 etanol eklendi ve 30 saniye beklendi. Beadlere zarar vermeden süpernatant atıldı. Manyetik stand üzerinde tüp ağzı açık şekilde etanol uçana kadar yaklaşık 5 dakika bekletildi.

3- ss-cDNA Elüsyonu: Tüp manyetik standdan alındı. Önceden ısıtılmış olan nükleaz içermeyen sudan 30 μ l örnek üzerine bırakıldı, ve 1 dakika süresince pipetaj yapılarak beklendi. Örnek manyetik standda geçirildi ve şeffaflaşınca kadar ~ 5 dakika beklendi. Elüe edilmiş örnek 0,2'lik tüplere alındı.

J) Pure ss-cDNA Miktar Tayini

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Nanofotometre (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)

Uygulama

Pürifiye edilmiş ss-cDNA konsantrasyonu nanofotometre ile ölçüldü. Ölçüm yaparken dilusyona gerek kalmadan örnek tüpünden 2 μ l çekilerek ölçüm yapıldı ve toplamda 5.5 μ g seviyesinde ss-cDNA beklendi.

K) Fragmentasyon ve Etiketleme

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Nuclease-free water (Qiagen, Germany)
- 10x cDNA Fragmentation Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- UDG, 10U/ μ l (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- APE 1, 1.000U/ μ l (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- 5x TdT Buffer (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- DNA Labeling Reagent, 5 mM (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- TdT, 30 U/ μ L (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)

- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)
- Thermal cycler (Bio-Rad Laboratories, California, USA)

Uygulama

1- 5.5 μg ss-cDNA hazırlanması: Buz üzerinde, 176 ng/ μl olacak şekilde ss-cDNA hazırlandı. Bu, 31.2 μl hacim içinde 15 μg ss-cDNA'ya eşittir. Bu adımda uygun konsantrasyonu ayarlamak için nükleaz içermeyen su kullanıldı.

2- Fragmentasyon master miks hazırlanması: Hazırlanan karışım vorteks spin yapıldı ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi. Buz üzerinde, her pürifiye ss-cDNA örneği (31.2 μL) için 16,8 μL Fragmentasyon master miks ilave edildi. Reaksiyonun son hacmi 48 μL olur. Hazırlanan karışım vorteks spin yapıldı ve buz üzerine alındı.

Tablo 10. Fragmentasyon master miks (Tek reaksiyon için)

Bileşenler	Tek Reaksiyon için Hacim
Nuclease-free Water	10 μl
10x cDNA Fragmentation Buffer	4,8 μl
UDG, 10U/ μl	1 μl
APE 1, 1.000U/ μl	1 μl
Total Hacim	16,8 μl

3- İnkübasyon: İnkübasyon için 1 saat 37 °C, sonra 2 dakika 93 °C, son olarak en az 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı. İnkübasyondan hemen sonra fragmente ss-cDNA'nın tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı. Örnekler buz üzerine yerleştirildi ve hemen bir sonraki adıma geçildi.. Örneklerin fragmente boyutu %2'lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edildi. 40-70 bp arasında bant vermesi beklendi.

4- Labeling Master Mix hazırlanması: Hazırlanan karışım vorteks spin yapıldı ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi. Buz üzerinde, her fragmente ss-cDNA örneği (45 μL) için 15 μL Labeling master miks ilave edildi. Reaksiyonun son

hacmi 60 µL olur. Hazırlanan karışım vorteks spin yapılır ve buz üzerine alındı. Hemen bir sonraki adıma geçildi.

Tablo 11. Labeling master miks (Tek reaksiyon için)

Bileşenler	Tek Reaksiyon için Hacim
5x TdT Buffer	12 µl
DNA Labeling Reagent, 5 mM	1 µl
TdT, 30 U/µL	2 µl
Total Hacim	15 µl

5- İnkübasyon: İnkübasyon için 1 saat 37 °C, sonra 10 dakika 70 °C, son olarak en az 2 dakika 4°C thermal cycler programı kullanıldı. İnkübasyondan hemen sonra fragmente ve etiketlenmiş ss-cDNA'nın tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı.

L) Hibridizasyon

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- Control Oligo B2 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- 20X Hybridization Controls (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- 2x Hybridization Mix (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- DMSO
- Nuclease-free water (Qiagen, Germany)
- Mikropipet set (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Mikrosantrifüj (Eppendorf AG, Hamburg, Germany)
- Vorteks (Heidolph, Germany)
- Thermal cycler (Bio-Rad Laboratories, California, USA)
- GeneChip® Hybridization Oven 645 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)

Uygulama

Aşağıdaki tabloda probe array formatına göre yüklenecek ss-cDNA miktarları görülmektedir. Hibridizasyon kokteyli örnek sayısına ve pipet hatası göz önünde bulundurularak yapıldı.

- 1- Probe array kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için +4 °C'den çıkarıldı.
- 2- 20X Hybridization Controls 5 dakika 65°C'de thermal cycler kullanılarak ısıtıldı.
- 3- Aşağıdaki tabloya göre Array formatı bilinen ss-cDNA hibridizasyon kokteyli hazır hale getirildi.

Tablo 12. Tek probe array için hibridizasyon kokteyli hazırlanması

Bileşenler	49 (Standard) / 64 Format	100 (Midi) / 81/4 Format	169 Format	Final Konsantr asyonu
Fragmented and Labeled ss-cDNA	5.2 µg (60 µL)	3.5 µg (41 µL)	2.3 µg (27 µL)	23 ng/ µL
Control Oligo B2 (3 nM)	3.7 µL	2.5 µL	1.7 µL	50 pM
20X Hybridization Controls (<i>bioB</i> , <i>bioC</i> , <i>bioD</i> , <i>cre</i>)	11 µL	7.5 µL	5 µL	1.5, 5, 25, ve 100 pM
2X Hybridization Mix	110 µL	75 µL	50 µL	1X
DMSO	15.4 µL	10.5 µL	7 µL	7%
Nuclease-free Water	19.9 µL	13.5 µL	9.3 µL	
Total Hacim	220 µL	150 µL	100 µL	

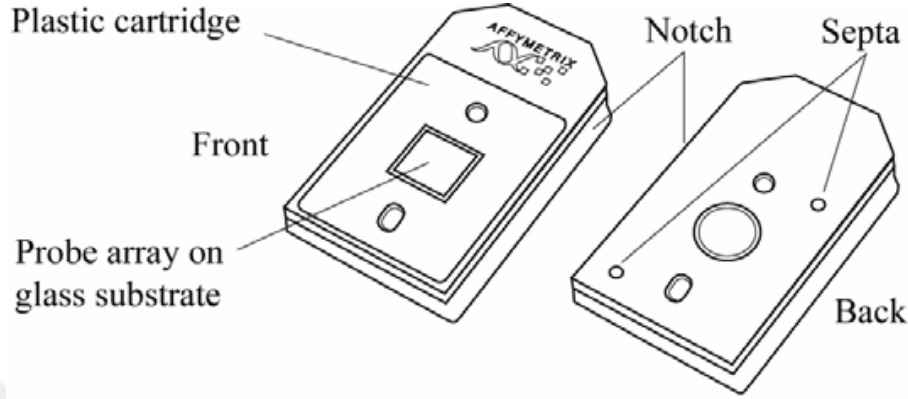
Tablo 13. Probe array kartuş hacimleri

Array	Hacim
49 (Standard) / 64 Format	200 µL
100 (Midi) / 81/4 Format	130 µL
169 Format	80 µL

- 4- Hazırlanan karışım vorteks spin yapıldı ve hemen bir sonraki adıma geçildi.
- 5- Hibridizasyon kokteyli 5 dakika 99°C'de, 5 dakika 45°C'de thermal cycler kullanılarak inkübe edildi.

6- İnkübasyon sonrası hibridizasyon kokteylinin tüpün dibinde toplanması için kısa bir spin yapıldı. Hemen diğer adıma geçildi.

7- Arraylerin içine 45 ° C 'deki hibridizasyon kokteyli enjekte edildi. Arrayler 45 ° C 60 rpm'deki fırına 16 saatlik hibridizasyon için yerleştirildi.



Şekil 3. Affymetrix array şekli ve dizaynı

M) Yıkama - Boyama – Tarama

Kullanılan Malzemeler- Cihazlar

- GeneChip Hybridization, Wash and Stain Kit, Stain Module (Stain Cocktail-1, Stain Cocktail-2, Array Holding Buffer, Wash Buffer A, Wash BufferB) (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Affymetrix Fluidics Station 450 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- GeneChip Scanner 3000 7G (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)

Uygulama

Bu aşamaya geçilmeden önce kullanılan array sistem bilgisayarına tanıtıldı; yıkama istasyonu ve tarayıcı için uygun protokoller bilgisayara yüklendi. Hibridizasyon sonrası array boşaltıldı ve yerine Wash Buffer A yüklendi.

Yıkama ve boyama için kit içindeki Stain Coctail-1, Stain Coctail-2 ve Array Holding Buffer sırasıyla 600µL-600µL-800µL miktarlarında ışık görmeyecek şekilde mikrosantirifüj tüplerine alındı ve yıkama istasyonunda uygun yerlere yerleştirildi. Sistem bilgisayarı kontrolünde aşama 1saat 30 dakikada tamamlandı. Array, sistem bilgisayarı ile kontrol edilen tarayıcıya yerleştirildi ve analizler gerçekleştirildi.

3.8. Verilerin Analizi

3.8.1. mRNA Transkriptomik Veri Analizi

mRNA array analizinden elde edilen veriler, Li C ve Wong WH tarafından 2001 yılında önerilen, ‘Robust multi-array average (RMA)’ yöntemi ile Affymetrix tarafından sağlanan Expression Console’da normalize edildi (88) Örnek grupları arasında, ekspresyon farklılığı istatistiksel olarak anlamlı olan genleri belirlemek için tek yönlü ANOVA (One-Way Between-Subject ANOVA, Unpaired) analizi uygulandı.

3.8.2. Sıcaklık Haritası (Heat Map) Analizi

İki örnek arasındaki farklılıkları ortaya koyabilmek adına, sıcaklık haritaları (heatmap) çizildi. Veri normalizasyonu için z-skoru hesaplandı, bunun için her örnek kendi içinde (sample-wized) düzeltildi. Hiyerarşik kümeleme yöntemi kullanılarak R-Bioconductor içinden sıcaklık haritaları çizdirildi.

3.8.3. Biyolojik Fonksiyon Analizi

İstatistiksel olarak anlamlı genlerin görev aldığı biyolojik süreçleri ve sinyal yollarını tayin edebilmek için fonksiyonel zenginleştirme analizi uygulandı. Bu amaçla katlanma oranı (fold-change) yüksek olan genlerin isimleri, DAVID internet sitesine girdi (input) veri olarak verildi. Analiz sonucunda, düzeltilmiş p-değeri (FDR) 0.05’den küçük olan Gen Ontolojisi terimleri (sadece Biyolojik Process etiketine sahip olanlar) ve KEGG yolları anlamlı olarak kabul edildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma sürecinde olguların çalışmaya dahil edilmesi esnasında yaşanan en önemli problem, asit sıvısından malign hücre elde edilmesi olmuştur. Bu basamakta kullanılan cytopspin yöntemi sonrası, mikroskop altında değerlendirmede birçok olguda yeterli tümör hücresi oranı yakalanamadığı için örnekler değerlendirmeye alınmamıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 02.01.2014 tarih 2014/01-16 karar numarası ile araştırma izni alınmıştır. (EK-3)

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 10 hastadan alınan 30 örnek değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan olguların demografik ve klinik bilgileri Tablo 14'te özetlenmiştir. Tüm olgular yüksek dereceli seröz karsinom histolojisindedir (Şekil 4).

Tablo 14. Çalışmada yer alan olguların klinik ve patolojik verileri

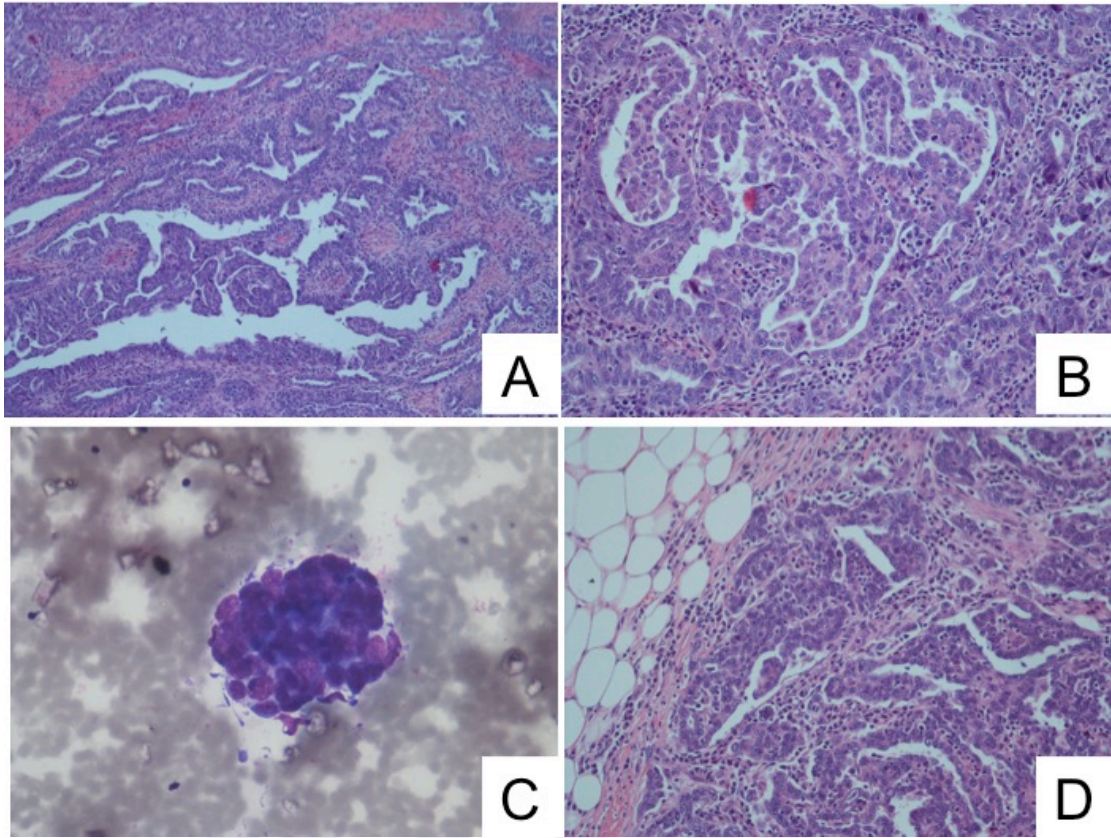
YAŞ	CA125 (U/ml)	HİSTOLOJİ	EVRE	GRADE
36	648,5	seröz	4	3
54	6123	seröz	3c	3
54	253	seröz	3c	3
55	89	seröz	3c	3
37	1851	seröz	3c	3
57	5363	seröz	3c	3
45	666	seröz	4	3
67	647	seröz	3c	3
45	3483	seröz	3c	3
60	3218	seröz	3c	3

Yukarıda bahsedilen hasta grubundan elde edilen üç farklı hücre grubunda (primer tümör hücresi / asit sıvısındaki malign hücre / peritoneal implant hücresi) mRNA ekspresyon profilleri, GeneChip® Human Gene 2.0 ST Array (Affymetrix, CA, USA) yardımı ile gerçekleştirildi ve bu üç grup arasındaki ekspresyon farklılıkları değerlendirildi.

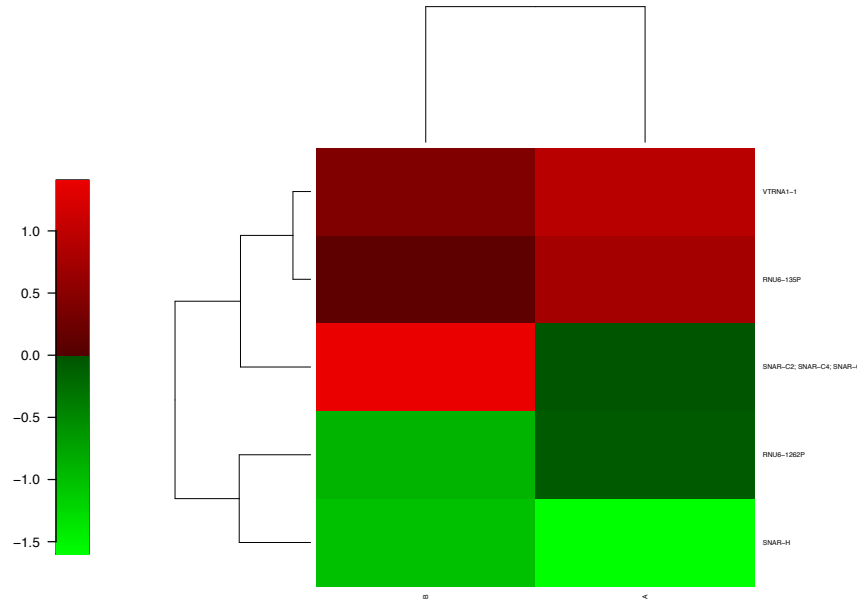
4.1. Primer tümör hücresi ve peritoneal implant hücresi arasındaki mRNA ekspresyon analizi

İki farklı hücre grubundaki mRNA ekspresyon değerlerinin kırmızı ve yeşil renklerle temsil edildiği sıcaklık haritaları (Heat Map) çizildi (Şekil 5).

İki hücre grubu arasında değişimi gözlenen mRNA'ların ekspresyon ifadelerine ait ortalama sinyaller, değişim katsayıları, p değerleri, gen sembolü bilgileri Tablo 15'te verilmiştir.



Şekil 4. Yüksek dereceli seröz over karsinomunun mikroskopik görünümü. A: Over dokusunu tamamen invaze etmiş seröz papiller karsinom (x40). B: Primer dokuda seröz papiller karsinom olgusu (x100). C: Asit sıvısı sitolojisi, malign hücre. D: Peritonu invaze etmiş seröz papiller karsinom (x40).



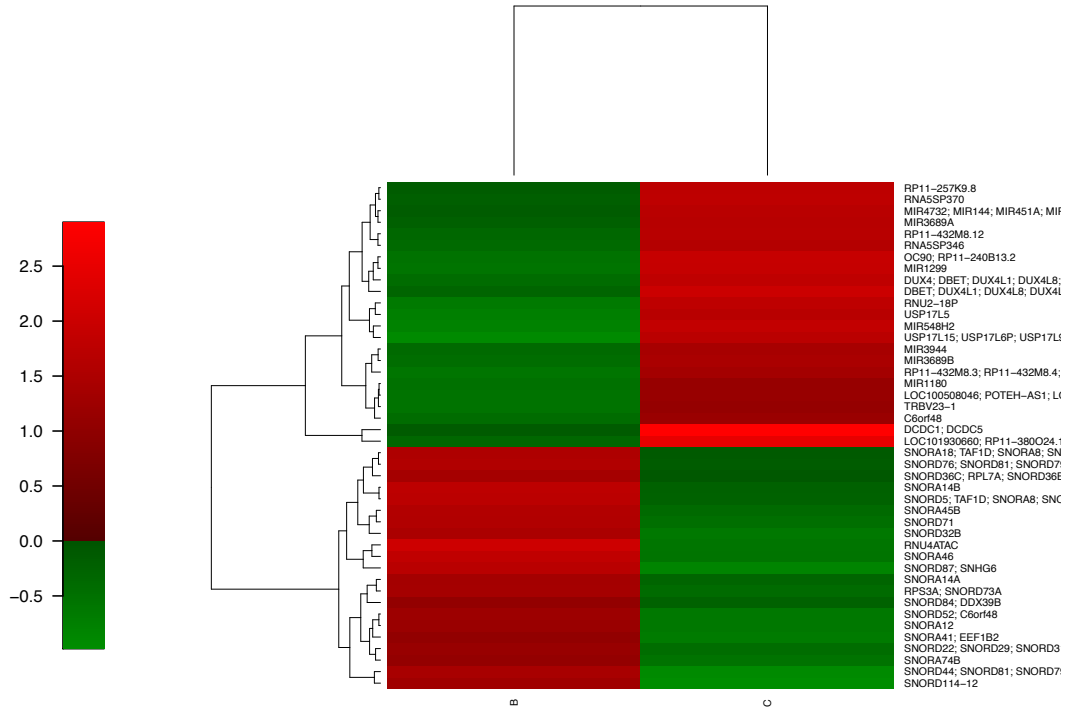
Şekil 5. Primer tümör ve peritoneal implant hücreleri arasındaki mRNA transkriptom analizine ait sıcaklık haritası (A: primer tümör hücresi, B: peritoneal implant hücresi)

Tablo 15. İki hücre grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlılık gösteren mRNA ekspresyonları

Transcript Cluster ID	Primer tümör ortalama sinyal	İmplant ortalama sinyal	Değişim katı	ANOVA p değeri	Gen Sembolü
16660652	6,02	4,56	2,75	0,008726	RNU6-135P
16990199	6,34	4,88	2,74	0,049463	VTRNA1-1
16827592	4,73	3,58	2,21	0,014176	RNU6-1262P
16873645	4,81	5,85	-2,07	0,025163	SNAR-C2; SNAR-C4; SNAR-C5; SNAR-C1; SNAR-C3; SNAR-B2; SNAR-B1; SNAR-E; MCAM
17119138	4,81	5,85	-2,07	0,025163	SNAR-C2; SNAR-C4; SNAR-C5; SNAR-C1; SNAR-C3; SNAR-B2; SNAR-B1; SNAR-E; MCAM
17119142	4,81	5,85	-2,07	0,025163	SNAR-C2; SNAR-C4; SNAR-C5; SNAR-C1; SNAR-C3; SNAR-B2; SNAR-B1; SNAR-E; MCAM
16899476	2,28	3,46	-2,26	0,044334	SNAR-H

4.2. Primer tümör hücresi ve asit sıvısındaki malign hücre arasındaki mRNA ekspresyon analizi

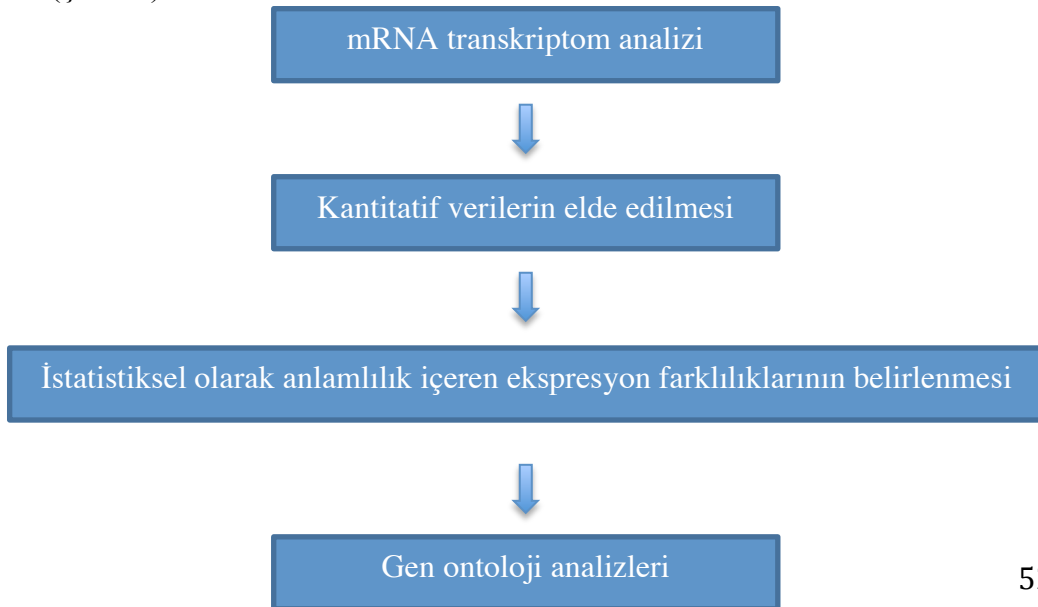
İki farklı hücre grubundaki mRNA ekspresyon değerlerinin kırmızı ve yeşil renklerle temsil edildiği sıcaklık haritası Şekil 6'da; iki hücre grubu arasında değişimi gözlenen mRNA'ların ekspresyon ifadelerine ait ortalama sinyaller, değişim katsayıları, p değerleri, gen sembolü bilgileri Ek 1'de verilmiştir.



Şekil 7. Peritoneal implant ve asit sıvısındaki malign hücre arasındaki mRNA transkriptom analizine ait sıcaklık haritası (B: peritoneal implant hücresi, C: asit sıvısındaki malign hücre)

4.4. Biyoinformatik Analizler

mRNA analiz verilerinden elde edilen sinyallerin karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı olan (p değeri $\leq 0,05$) değişimlerin saptanması gerçekleştirildi. Anlamlı olan mRNA değişimleri, biyoinformatik analizler ile yollar, spesifik süreçlere özgü valide edilmiş gen setleri ve hedefler açısından analiz edildi. (Şekil 8)



Şekil 8. Biyoinformatik analizlerin akışı

4.4.1. Gen Ontoloji Analizleri

4.4.1.1. Protein deubiquitinasyon süreci (GO:0016579)

Gen ontoloji analizindeki biyolojik süreçler içinden protein deubiquitinasyon süreci, hem primer tümör-asit sıvısı hem de peritoneal implant-asit sıvısı arasında anlamlı farklılık arz etmektedir (sırasıyla $p<0.00001$ ve $p<0.00001$). Bu süreçte her iki hücre grubu arasında 27 gende mRNA ekspresyon değişikliği saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Gen ontoloji analizi-Protein deubiquitinasyon süreci

Süreç	Genler	Gen sayısı	P değeri	Bonferonni	Benjamini
GO:0016579: protein deubiquitinasyon	USP17L6P, USP17L27, USP17L26, USP17L29, USP17L28, USP17L23, USP17L22, USP17L25, USP17L24, USP17L3, USP17L21, USP17L20, USP17L2, USP17L9P, USP17L19, USP17L30, USP17L18, USP17L17, USP17L15, USP17L13, USP17L12, USP17L11, USP17L10, USP17L8, USP17L7, USP17L5, USP17L4	27	0.00001	0.000000	0.00000

4.4.1.2. Ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci (GO: 0006511)

Gen ontoloji analizindeki biyolojik süreçler içinden ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci, hem primer tümör-asit sıvısı hem de peritoneal implant-asit sıvısı arasında anlamlı farklılık arz etmektedir (sırasıyla $p<0.00001$ ve $p<0.00001$). Bu süreçte her iki hücre grubu arasında 26 gende mRNA ekspresyon değişikliği saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Gen ontoloji analizi- Ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci

Süreç	Genler	Gen sayısı	P değeri	Bonferonni	Benjamini
GO:0006511: Ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci	USP17L9P, USP17L6P, USP17L30, USP17L19, USP17L18, USP17L27, USP17L26, USP17L17, USP17L29, USP17L28, USP17L15, USP17L23, USP17L22, USP17L13, USP17L12, USP17L25, USP17L24, USP17L11, USP17L10, USP17L21, USP17L3, USP17L2, USP17L20, USP17L8, USP17L7, USP17L5	26	0.00001	0.000000	0.00000

4.4.1.3. Apoptozis süreci (GO: 0006915)

Gen ontoloji analizindeki biyolojik süreçler içinden apoptozis süreci, hem primer tümör-asit sıvısı hem de peritoneal implant-asit sıvısı arasında anlamlı farklılık arz etmektedir (sırasıyla $p < 0.00001$ ve $p < 0.00001$). Bu süreçte her iki hücre grubu arasında 12 gende mRNA ekspresyon değişikliği saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Gen ontoloji analizi- Apoptozis süreci

Süreç	Genler	Gen sayısı	P değeri	Bonferonni	Benjamini
GO:0006915: Apoptozis süreci	USP17L9P, USP17L30, USP17L27, USP17L26, USP17L29, USP17L28, USP17L25, USP17L24, DUX4, USP17L5, USP17L3, USP17L2	12	0.00001	0.00025	0.000084

5. TARTIŞMA

Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında mortalitesi en yüksek olan grubu oluşturmaktadır. Bunun en önemli sebebi, hastalığın erken dönemde bulgu ve/veya belirti vermemesidir. Hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü tanı anında ileri evrededir. Diğer önemli nokta, hastalığa ait etkin bir tarama yönteminin bulunamamış olmasıdır. Son çalışmalar, pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve CA125 ölçümleri ile toplum temelli taramanın over kanserine bağlı mortaliteyi azaltmadığını göstermiştir (89).

Son 15 yıl içinde, over kanseri tedavisinde, cerrahi yaklaşımda bazı değişiklikler ortaya çıkmıştır. Öncesinde, debulking (kitle küçültücü) cerrahinin etkisi üzerinde durulurken ve optimal sitoredüksiyon hedefinin rezidü hastalığı 1 cm'nin altına indirebilmek olduğu bilinirken; günümüzde bu yaklaşım değişmiş ve maksimal cerrahi efor üzerinde durulmaya başlanmıştır. Hastanın viabilitesine zarar vermeden multipl organ rezeksiyonları ile birlikte, rezidü tümörü mikroskobik düzeye indirebilmenin hastanın sağkalımında anlamlı iyileşmeye yol açtığı, birçok çalışma ile ortaya konmuştur (90,91).

1960'lı yıllardan sonra platin içeren kemoterapilerin kullanıma girmesi over kanseri tedavisinde bir dönüm noktası olmuş, platin/taksol kombinasyonları yapılan çalışmalarla over kanserinde standart kemoterapi rejimini oluşturmuştur (92,93). Bahsedilen bu gelişmeler, hastaların sağkalımında bir miktar iyileşme göstermiştir ancak yıllar içerisinde hastalığa bağlı mortalitede hiçbir değişiklik gözlenememiştir. Çünkü over kanseri tanısı alan hastalardan optimal tedavi edilip komplet remisyon elde edilenlerde bile, hastalık 2 yıl içinde %50'ye varan oranda nüks etmektedir ve hastaların tamamına yakını nüks ve metastaza bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir.

Bu noktada, over kanserinde yeni araştırma konuları üzerinde durulmaktadır. Primer korunma ile ilgili olarak hastalığın henüz ortaya çıkmadan önlenbilmesine yönelik araştırmalar içerisinde en önemli yeri, tarama ile ilgili çalışmalar tutmaktadır. Ancak bu konuda halen etkin bir tarama metodu ortaya konulamamıştır. Bu konuda diğer önemli nokta yüksek risk grubunun ortaya konulmasıdır. Over kanserinin %10'unun genetik geçiş gösterdiği ve bu grupta en önemli alanı BRCA mutasyon taşıyıcıları olan hastaların oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle aile öyküsü olduğu

bilinen hastaların mutasyon açısından değerlendirilmesi ve mutasyon saptanan olgularda fertilité tamamlandıktan hemen sonra yahut 35 yaşın üzerinde profilaktik salpingo-ooferektomi yapılması önerilmektedir (94).

Hastalıktan korunmanın yanı sıra tanı için daha etkin görüntüleme yöntemleri ve daha spesifik biyobelirteçler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Tedavi ile ilgili üzerinde durulan iki yeni ana nokta hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapidir (95). Hedefe yönelik tedavide birçok molekül üzerinde çalışmalar devam etse de bugün FDA (Food and Drug Administration) tarafından over kanseri tedavisinde kullanımına izin verilen ilaçlar VEGF monoklonal antikoru olan bevacizumab ve BRCA mutasyon taşıyıcılarında PARP (Poly-ADP ribose polymerase) inhibitörleridir (96,97).

Over kanseri ile mücadelenin daha etkin yapılabilmesi için gerekli olan en önemli basamaklardan birisi de metastaz biyolojisinin anlaşılabilmesidir. Daha önce de bahsedildiği gibi hastaların önemli bir kısmında tanı anında metastatik hastalıkla karşılaşmakta ve hastaların önemli bir kısmı tedavi sonrası bile nüks yahut metastatik hastalığın komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir.

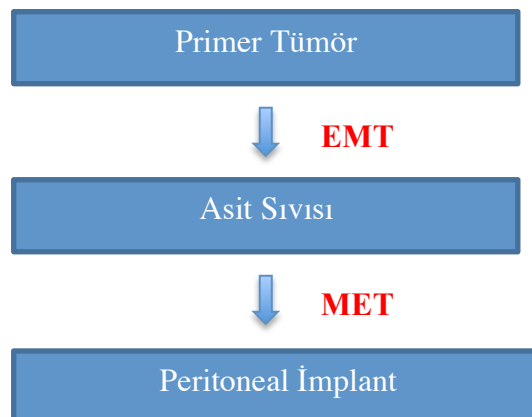
Epitelyal over kanserinde en sık karşımıza çıkan alttip yüksek dereceli seröz papiller karsinom olarak da bilinen tip 2 over karsinomlarıdır. Bu olgular genellikle ileri evrede, peritoneal karsinomatosis şeklinde batın içinde tüm serozal yüzeylerde yaygın implant oluşturmuş halde bulunurlar; hatta ileri evre olgularda plevral yüzeylerde de benzer implantlar oluşturabilirler. Bu yayılım şekli seröz kanserlerin ana yayılım yolunu oluşturmakta, azalan sıklıkta da lenfatik ve hematojen metastaz yapabilmektedirler. Üzerini kaplayan bir anatomik bariyer olmaması, over yüzey epiteli karsinomlarının pelviste direk invazyonunu kolaylaştırır. Tümör dokusundan salgılanan ve vasküler permeabilite artışına yol açan VEGF gibi mediatörler, üçüncü boşluğa sıvı kaçışına sebep olarak batında asit oluşumuna neden olurlar (98). Asit sıvısının batın içindeki doğal hareketinin tümör dağılımına katkıda bulunduğu da düşünülmektedir (99).

Epitelyal kanserlerin metastazında üzerinde durulan diğer mekanizmalar “Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon” (EMT) ve “Mezenkimal-Epitelyal Tranzisyon” (MET)’dir. EMT, bazal membran ile etkileşim içinde olan polarize epitelyal hücrenin çoklu biyokimyasal değişiklikler geçirerek göç etme, invazyon ve apoptoza karşı

direnç kapasitesini arttırarak mezenkimal hücre fenotipine geçişidir. Hücre-hücre etkileşimi normal ve epitelyal kanser hücrelerinde mevcut iken metastaz sürecinde azalmaktadır. Epitelyal hücre katmanı, hücre-hücre etkileşimleriyle birlikte polaritesini kaybeder ve sitoskelet elemanları yeniden organize olur, metastazı sağlayan hareket ve invazyon yeteneği kazanır. Hücre implante olacağı bölgede, mezenkimal-epitelyal tranzisyona uğrayarak yeniden epitelyal fenotip kazanır ve tümöral implantı oluşturur.

Over kanserinde EMT ve MET süreçlerinin genetik altyapısını inceleyen araştırmalar değerlendirildiğinde, primer tümör hücresi ve implant hücresi arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının incelendiği görülmüştür (100-102). Yoshida ve ark.'nın bu konu ile ilgili yapılmış temel çalışmaları incelediği derlemede, primer tümör ve implant hücreleri arasında önceden EMT ile ilişkili olduğu gösterilmiş 108, EMT ile ilişkisi olmayan ise 46 gende ekspresyon farkı olduğunu belirtmişlerdir (100). Bu genler arasında EMT ile ilişkili olanlardan, hücre içi sinyal iletimi ile ilgili Akt, Annexin A1, Angiotensin II (AngII), Axin2, Bcl-2, Bcl-xL; büyüme faktörlerinin sentezi ile ilgili Angiopoietin2, BMP-7, c-met, EGF, Endoglin, ERK, Erythropoietin; transkripsiyon faktörleri ile ilgili DeltaEF1 (TCF8), E12/E47 (TCF3), EF1/ZEB1, HES/HEY1; hücre adezyonu ile ilgili A-filamin, ICAM, L1, N-cadherin, P-cadherin, Talin, Vimentin, E-cadherin genleri yer almaktadır.

Ancak EMT ve MET süreçleri ayrı ayrı incelendiğinde, metastazda rol oynayan genlerin ekspresyonlarını değerlendirebilmek için primer tümör ve peritoneal implant hücrelerinin karşılaştırılmasının, benzer fenotipteki (her ikisi de epitelyal fenotip) hücreleri kıyaslamak olacağından, eksik bilgi vereceği kanısını taşımaktadır. Bu nedenle bu çalışmadaki amacımız, primer tümör ve peritoneal implant hücrelerinin yanı sıra, asit sıvısına geçen serbest haldeki malign hücrenin de bu karşılaştırmanın içine dahil edilerek, metastazda rol oynayan gen ekspresyon değişimlerinin daha iyi değerlendirilebilmesini sağlamaktır (Şekil 9).



Şekil 9. Over tümörü hücresinin EMT ve MET süreci ile ilişkisi

5.1. Primer Tümör ve Peritoneal İmplant Hücreleri Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri

İki hücre grubu arasında, primer tümör hücresinde daha fazla eksprese edilen genler, RNU6-135P, VTRNA1-1 ve RNU6-1262P genleri idi. Peritoneal implant hücresinde daha fazla eksprese edilen genler ise SNAR gen ailesine üye genler ve MCAM geni idi (Tablo 15).

RNU6-135P (RNA, U6 small nuclear 135, pseudogene) ve RNU6-1262P (RNA, U6 small nuclear 1262, pseudogene) genlerinin fonksiyonları bugün için net bilinmemekte ve bir protein kodlaması bulunmamaktadır. Kolon adenokarsinom hücrelerinde eksprese oldukları ile ilgili bir çalışma mevcuttur ancak over kanseri ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır (103).

VTRNA1-1 (Vault RNA1-1) geni, non-protein-coding RNA sentezinde görevli bir gendir ve Epstein-Barr virüsü ile enfekte olmuş B lenfositlerde tanımlanmıştır (104). Amort ve ark. yaptığı bu çalışmada ektopik VTRNA1-1 ekspresyonunun hücrenin apoptozunu engelleyerek virüsün devamlılığını sağladığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, bu genin intrinsik ve ekstrinsik apoptozu NF-KB üzerinden inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu gen ve over kanseri ile ilişkili bir data bulunmamaktadır.

Peritoneal implant hücresinde aşırı eksprese edilen SNAR (small ILF3/NF90-associated RNA) gen ailesine ait genler long-noncoding olarak bilinmektedir. Bu genin down-regulasyonunun, MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında proliferasyon, migrasyon ve invazyon azalttığı gösterilmiş bu nedenle tedavi için etkili olabileceği bildirilmiştir (105). Over kanseri ile ilgili bir çalışma mevcut değildir.

Son olarak, peritoneal implantta aşırı eksprese edilen MCAM (melanoma cell adhesion molecule) geni 11. kromozom üzerinde (11q23.3) yer almaktadır. Aldovini ve ark. 2006'da yaptıkları bir çalışmada, MCAM ekspresyonunun over kanserinde ileri evre, seröz/undiferansiye histoloji, yaygın hastalık ve p53 akümüasyonu gibi kötü prognostik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (106). Wu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları başka bir çalışma metastatik over kanserinde, metastatik olmayan gruplara göre MCAM ekspresyonunun daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (107). Aynı çalışmada, MCAM silencing, apoptoz oranını

arttırırken, hücre yayılımı ve invazyonunu azaltmıştır. Bu nedenle MCAM, over kanserinde hem prognostik bir gösterge hem de terapötik bir hedef olarak gösterilmektedir.

5.2. Primer Tümör Hücresi ve Asit Sıvısından Elde Edilen Malign Hücre Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri

Primer tümör hücresi ve asit sıvısından elde edilen malign hücreler arasında toplam 1041 gende istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon değişimi saptanmıştır (EK-1). Bu genler arasında primer tümörde daha fazla eksprese edilen SNORD (small nucleolar RNA, C/D) gen ailesine üye genler, MIR1292, SCARNA11, TPT1, VTRNA1-1, RMRP, GOLGA8A, MALAT1, RPS27, MUC1, TLK2, NEAT-1, YWHAZ, ITM2B, GTF2I, NPIP11, SMG1-1, TPM4, JUNB, RNU6 genleri bulunmaktadır.

Bu genlerden TPT1 (Tumor protein-1) geni, p53 hedef genlerinden biridir ve karsinogenez ve kemorezistans ile ilişkili bulunmuştur (108). RMRP (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease) geni Wnt/b-catenin yolu üzerinden işlev görür ve kolon, meme ve akciğer hücrelerinde onkogen olarak görev yapmaktadır. Akciğer kanseri hücre hatlarında ektopik ekspresyonu, koloni formasyonu, hücre proliferasyonu ve invazyon ile ilişkili bulunmuştur (109). Over kanseri ile ilgili bir çalışması bulunmamaktadır. MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) geni, over ve endometrium kanserinde proliferasyon, invazyon ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (110). Chen ve ark. yeni yayınladıkları bir çalışmada, plazma MALAT1 düzeylerinin, metastatik epitelyal over karsinomu olgularında, metastatik olmayan olgulardan ya da normal over dokusuna sahip olgulardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (111). Aynı çalışmada MALAT1 ekspresyonunun, ileri evre, periton metastazı, kötü diferansiasyon, lenf nodu metastazı ve yüksek CA125 değerleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

MUC (cell surface associated mucin) ailesine üye genlerin ürünleri, birçok epitelyal kanser için tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (112). Özellikle, MUC16 geninin ekspresyon ürünü olan CA125 glikoproteini, epitelyal over kanserine spesifik olmasa da, günümüzde ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtta ve takipte kullanılan en önemli

biyobelirteçtir. Bizim çalışmamızda, MUC1 geninin primer tümör dokusunda daha fazla eksprese edildiği ortaya konulmuştur. MUC1 geni, CA15-3 proteinini sentezleyen gen olarak bilinir. CA15-3 özellikle meme kansinomu için kullanılan bir biyobelirteç olsa da, bazı çalışmalarda epitelyal over kanserinde metastaz ve progresyon ile de ilişkisi gösterilmiştir (113). Çalışmamızda, primer tümör dokusunda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiş bir başka gen JUNB (JunB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit) genidir. Ailesel geçişli yüksek dereceli seröz over kansinomlarının gelişimine neden olduğu bilinen BRCA geni ile JUNB gen fonksiyonları arasında ilişki gösterilmiştir (114). Bunun yanı sıra, JUNB geninin baş-boyun yassı hücreli kansinomlarında da invazyon, migrasyon ve uzak metastaz ile ilişki olduğu gösterilmiştir (115).

Asit sıvısındaki malign over kanser hücresinde ekspresyonunun primer tümör hücresine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu genler CGB, OR5L2, GAGE12F ve USP17L6P genleridir. Bu genlerden USP17L6P (USP17L6P ubiquitin specific peptidase 17-like family member 6) geni, hücre içi protein degradasyonunu, de-ubiquitinasyon yolu ile engelleyerek protein akumülasyonuna ve fonksiyonunun devamına neden olur. USP17L geni ile ilgili over kanseri konusunda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu gen, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde rekürrens ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur (116).

5.3. Peritoneal İmplant Hücresi ve Asit Sıvısından Elde Edilen Malign Hücre Arasındaki Gen Ekspresyon Değişimleri

Bu iki hücre grubu arasındaki ekspresyon farklılıkları, primer tümör-asit sıvısı hücresi arasındaki değişikliklerle benzerlik göstermektedir. İki grup arasında toplam 648 gende ekspresyon farklılıkları saptanmıştır (EK-2). Bunlardan implant dokusunda ekspresyonları artanlar arasında SNORD gen ailesine üye genler, SCARNA11, TPT1, MALAT1, RMRP, VTRNA1-1, RNU6, NEAT1, TLK2 ve SMG1 genleri bulunmaktadır. Asit sıvısındaki hücrelerde aşırı eksprese edilenler arasında ise TRBV23-1, NBPF20, RP11, DUX4, GAGE12F ve USP17L15 genleri yer almaktadır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bizim çalışmamızdan elde edilen ilk ve en önemli çıkarım, over kanseri hücresinin primer dokudan ayrılıp peritoneal implant haline

geldiğinde, eski gen ekspresyon profiline çok büyük oranda geri döndüğüdür. Gen ekspresyon profili düzeyindeki en büyük farklılık, asit sıvısındaki serbest halde dolaşan malign hücre ile stabil halde bulunan primer tümör/periton implantı hücreleri arasında görülmektedir. Bu bulgu, epitelyal tümörlerin metastazı için öne sürülen EMT ve bu sürecin tersi olan MET süreçlerini destekler niteliktedir. Bu çalışma bugüne kadar yapılmış epitelyal over karsinomlarında metastaz sürecindeki genetik değişiklikleri gösteren çalışmalardan farklı ve ilk olarak, serbest hale gelmiş malign hücre ile stabil özellikteki over kanser hücreleri arasındaki gen ekspresyon değişimlerini ortaya koymuştur.

5.4. Gen Ontoloji Analizleri

mRNA analiz verilerinden elde edilen sinyallerin karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı olan (p değeri $\leq 0,05$) değişimler saptandı. Bu anlamlı olan mRNA değişimleri biyoinformatik analizler ile yollar, spesifik süreçlere özgü valide edilmiş gen setleri ve hedefler açısından analiz edildi.

Anlamlı olarak eksprese olan mRNA'lardan biyolojik prosesler içinde komşu olanların belirlenmesi için gen ontoloji analizleri gerçekleştirildi. Komşulukların belirlenmesinin ardından, anlamlı ekspresyon değişiklikleri üzerinden prosesler anlamlandırıldı. Bu şekilde protein deubiquitinasyon süreci (GO:0016579), ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci (GO: 0006511) ve apoptozis süreci (GO: 0006915) asit sıvısındaki hücre ile primer tümör/peritoneal implant hücreleri arasında anlamlı farklılık oluşturan süreçler olarak saptandı. Bu süreçlerden protein deubiquitinasyon süreci ile ilişkili 27 gende (USP17L6P, USP17L27, USP17L26, USP17L29, USP17L28, USP17L23, USP17L22, USP17L25, USP17L24, USP17L3, USP17L21, USP17L20, USP17L2, USP17L9P, USP17L19, USP17L30, USP17L18, USP17L17, USP17L15, USP17L13, USP17L12, USP17L11, USP17L10, USP17L8, USP17L7, USP17L5, USP17L4) (Tablo 16); ubiquitin bağımlı protein katabolizması süreci ile ilişkili 26 gende (USP17L9P, USP17L6P, USP17L30, USP17L19, USP17L18, USP17L27, USP17L26, USP17L17, USP17L29, USP17L28, USP17L15, USP17L23, USP17L22, USP17L13, USP17L12, USP17L25, USP17L24, USP17L11, USP17L10, USP17L21, USP17L3, USP17L2, USP17L20, USP17L8, USP17L7,

USP17L5) (Tablo 17) ve apoptozis süreci ile ilişkili 12 gende (USP17L9P, USP17L30, USP17L27, USP17L26, USP17L29, USP17L28, USP17L25, USP17L24, DUX4, USP17L5, USP17L3, USP17L2) (Tablo 18) anlamlı ekspresyon farklılıkları saptanmıştır. Bu bilgilerden anlaşılabileceği gibi, bizim çalışmamızda gen ontoloji analizlerinde temel farklılığı oluşturan gen “ubiquitin-specific peptidase” ailesine ait USP17 genidir.

Ubiquitin, ökaryotik hücrelerde bulunan protein yapıda bir moleküldür ve hedef proteine bağlanarak bu proteinin stabilitesinde, lokalizasyonunda ya da aktivitesinde bazı değişikliklere neden olur. Hedef proteinlerle bağlanması, ölüm öpücüğü (kiss of death) olarak adlandırılır ve bağlanan protein genellikle proteozomlarda yıkılmak üzere işaretlenmiş olur. Ubiquitin, proteinlere bağlanarak apoptozis, hücre bölünmesi ve çoğalma, hücre dejenerasyonu, DNA transkripsiyon ve tamiri, immün yanıt, organel biogenezi, antijen prosesleri, reseptör modülasyonu, viral enfeksiyonlar gibi birçok süreçte rol oynamaktadır (117).

Proteinlerin ubiquitin modifikasyon süreçlerinde bağlanmayı kontrol eden E1 (activating enzyme), E2 (conjugating enzyme) ve E3 (ligase) enzimlerinin yanı sıra ayrılmayı kontrol eden de-ubiquitinasyon (DUB) enzimleri de görev almaktadır (118). İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla 100’e yakın DUB enzimi tanımlanmış, bunlar 6 ana grupta sınıflandırılmıştır: ubiquitin-specific proteases (USP), ubiquitin COOH-terminal hydrolases (UCH), ovarian tumor proteases (OTU), Josephins, the JAB1/MPN/MOV34 family (JAMM) ve motif interacting with Ub-containing novel DUB family (MINDY) (119). Proteozom ilişkili DUB enzimleri, ubiquitin ile konjuge olmuş proteinlerin yıkımını engellerken; lizozom ilişkili DUB enzimleri reseptör degradasyonu ve yeniden yapımı ile ilişkilidir (119).

Son zamanlarda, giderek artan sayıda, DUB enzimlerinin ekspresyon değişiklikleri ya da germline/somatik mutasyonları ile birçok kanser arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar yayınlanmaktadır. Örneğin, NF- κ B yolağının negatif regülatörü olarak bilinen DUB A20 enzimini kodlayan TNFAIP3 genindeki mutasyonun non-Hodgkin ve marginal zone lenfoma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). DUB enzimlerinin gen ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler de birçok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin bazı meme kanseri türlerinde USP7 geninde aşırı ekspresyon görülürken (121), kolon ve tiroid kanserinde USP4 geninde

aşırı ekspresyon, akciğer kanserinde USP4 geninde azalmış ekspresyon gözlenmiştir (122).

DUB enzimlerinin tümör metastazı ile ilgili birçok sürecin yanı sıra EMT ile ilişkisini de ortaya koyan bazı çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 19). Bu konuda USP4 ile ilgili yapılmış bir çalışmada USP4 enziminin kolorektal kanserde, PRL-3 proteininin yıkımını önlediği, bu proteinin de Akt yolağını aktive ederek ve E-cadherin düzeylerini azaltarak tümör oluşumu ve yayılımına etki ettiği gösterilmiştir (123). Hu ve ark. 2015 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise, akciğer adenokarsinom hücrelerinde USP22'nin EMT'yi indükleyerek hücre invazyonunu artırdıklarını göstermişlerdir (124).

Tablo 19. DUB enzimlerini kodlayan genler ve tümör metastaz süreçleri ile ilişkisi

EMT	MMP
• USP4 • UCH-L1 • UCH-L3 • USP22 • USP47	• USP6 • USP22 • USP42 • USP2
Hücre Ölümü	Anoikis Rezistansı
<i>DUB</i> • USP21 • USP13 • USP1 • PSMD14 • USP7 • USP15 • USP21 <i>Transkripsiyon regülasyonu</i> • USP 22	• USP9X • ATAXIN-3

Ubiquitinasyonun over kanseri gelişiminde de önemli rol oynayabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ubiquitin ve bazı DUB enzimlerinin over kanserinin patogeneğinde hangi basamaklara etki ettiğini gösteren araştırmalar kısıtlıdır. Jensen ve ark. çift zincir DNA kırıklarının onarımında görevli BRCA1'e bağlanan bir ubiquitin-hydrolase proteini (Bap1) tanımlayarak bu proteinin BRCA ilişkili hücre çoğalmasını engelleyebileceğini belirtmişlerdir (125). Bir başka çalışmada ise USP11

enziminin BRCA2 ile kompleks oluşturarak over kanseri hücreslerinin çoğalmasını kontrol edebileceğı belirtilmiştir (126). Rao ve ark. yayınladıkları bir derlemede, ubiquitinasyonun ERK yolağı, cyclin-bağımlı kinaz yolakları, ERBB2 gen ekspresyonu ve p53 ile ilişkili yolaklar üzerinden over kanseri patogenezinin etkileri olduğunu rapor etmişlerdir (127).

Ubiquitin specific protease'lar ile over kanseri ilişkisini en net ortaya koyan klinik çalışma 2015 yılında Wang ve ark. tarafından yayınlanmıştır (128). Bu çalışmada USP14 protein düzeyinin over kanserli olgularda, sağıklı olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğı gözlenmiştir. Aynı çalışmada, USP14 ekspresyonunun SKOV3 hücre hattında proliferasyonu artırdığı, down-regulasyonunun ise apoptozu indüklediğı gösterilmiştir. Bu nedenle USP14'ün terapötik bir hedef olabileceğı de belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, gen ontoloji analizlerinde anlamlı farklılık tespit edilen her üç süreçte de rol oynadığı gösterilmiş en önemli genler USP17L ile ilişkili genler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamız over kanseri ile USP17L ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Literatürde USP17L ve over kanseri ile ilişkili bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, asit sıvısından elde edilen malign hücrelerde USP17L ekspresyonu anlamlı olarak fazla çıkmıştır. Bu sonuçlarla, bizim çalışmamız tanımlayıcı bir nitelik kazanmıştır. Bundan sonraki basamakta, bu genin kodladığı proteinlerin ekspresyonunun daha geniş olgu sayısı içeren bir çalışmada değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, hücre hatlarında bu genin ekspresyonunun artifisyel olarak artırılıp azaltılması ile hücre çoğalması ve invazyonu arasındaki ilişki değerlendirilmelidir.

Gen ontoloji analizinde anlamlı farklılık oluşturan bir süreç de apoptozis süreci idi ve bu sürece katkıda bulunan ekspresyon farklılıkları da USP17L geni ile ilişkili genler idi. Apoptozis, farklı çevresel ve/veya hücresel etmenler nedeniyle ortaya çıkan ve hücre homeostazı sağlamak amacıyla gerçekteşen programlanmış hücre ölümdür. Ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere ikiye ayrılan apoptoz yolakları initiator (başlatıcı) caspase'lar (caspase 2,8,9,10) ve executioner (bitirici) caspase'lar (caspase 3,7) tarafından yönetilir. Normal hücrede, apoptotik stimuluslar, anti-apoptotik proteinlerin turn-over'ını hızlandırarak hücre içi seviyelerini azaltırlar. Ancak hücre içindeki pro/anti-apoptotik protein dengesinin bozulması ve dengenin anti-apoptotik

proteinlere doğru kayması, kanser hücrelerinin sağkalımını artırmada önemli bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. Bu konuda son yapılan çalışmalar, ubiquitin fonksiyonunun hücre içi pro/anti-apoptotik protein yıkım dengesini kontrol etmesi ve apoptoz mekanizmalarını düzenlemesinin yanı sıra, ubiquitin zincirlerinin apoptozis sinyal ileti mekanizmalarını da etkilediğini ortaya koymuştur. Tablo 20’de apoptozda rol oynayan bazı mediatörler, bunlarla ilişkili DUB enzimleri ve ilişkili literatür özetlenmiştir.

Tablo 20. Apoptozda rol oynayan bazı mediatörler ve bunlarla ilişkili DUB enzimleri			
Mediyatör	DUB	Referans	Referans numarası
Caspase 9	-E3 ligase XIAP	Morizane ve ark. 2005	129
Caspase 8	-Culin3-based E3 ligase -DUB A20	Jin ve ark. 2009	130
Caspase 3	-DUB3/USP17	Burrows ve ark. 2004	131
Caspase 7	-E3 ligase XIAP	Nagano ve ark. 2012	132
Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs)	-USP19	Mei ve ark. 2011	133
BCL-2 ailesi	-USP27	Weber ve ark. 2016	134
TNF süperailesi	-DUB A20, CYLD	Shembade ve ark. 2009	135
	-USP4	Hou ve ark. 2013	136

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yüksek dereceli seröz over karsinomunda üç farklı hücre grubu arasındaki transkriptomik ekspresyon değişiklikleri irdelenmiştir. Buna göre primer tümör ve peritoneal implant hücreleri arasında 7 gende, primer tümör hücresi ile asit sıvısından elde edilen malign hücre arasında 1041 gende, peritoneal implant hücresi ile asit sıvısından elde edilen malign hücre arasında 648 gende anlamlı ekspresyon farklılığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara ve “epitelyal-mezenkimal tranzisyon” hipotezine göre primer tümör, asit sıvısına geçip mezenkimal fenotip kazandığında birçok gende ekspresyon değişikliği tanımlanmıştır. Bu sürecin tersine işleyen “mezenkimal-epitelyal tranzisyon” sürecinde ise peritoneal implant oluşturmuş hücreler, çok büyük oranda gen ekspresyonu anlamında yeniden primer tümör gibi davranmaya başlamıştır.

Bu çalışmanın diğer önemli sonucu gen ontoloji analizleri neticesinde elde edilmiştir. Buna göre, yüksek dereceli seröz over karsinomlarında, deubiquitinasyon ve ilgili enzimler, tümörün metastaz ve apoptozis sürecine etki etmektedir. Bu çalışma, USP17 ilişkili genlerin yüksek dereceli seröz over kanserlerinde metastaz ve apoptozis süreçlerine etki ettiğini gösteren ilk klinik çalışmadır.

Bu çalışma tanımlayıcı özellik taşımaktadır ve bundan sonra yapılması gereken klinik ve in vitro çalışmalara ışık tutmaktadır. Bundan sonraki aşamalarda, öncelikle gen ontoloji analizlerindeki süreçlerde etkin olan genlerin ve sonrasında anlamlı ekspresyon farklılığı gösteren diğer genlerin ekspresyon düzeyleri hücre kültürü çalışmalarında da test edilmeli, bu genlerin supresyon ve aşırı ekspresyonlarında tümörün viabilite, proliferasyon ve invazyon gibi özelliklerine ne şekilde etki ettikleri değerlendirilmelidir. Klinik çalışmalarda da bu genlerin ürünlerinin prognostik parametrelerle ve sağkalım süreleri ile ilişkisi araştırılmalıdır.

Bundan sonrası için, anlamlılığı yapılacak çalışmalarla da desteklenecek genlerin ürünlerinden yeni biyobelirteçler elde edilmesi mümkün olabilir. Bunun yanı sıra, bu genlerin aktivasyonu/supresyonunda rol oynayan yolaklar ortaya konularak yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmesi mümkün olabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Cannistra SA, Gersherson DM, Recht A. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Lawrance SamuelH, Rosenberg SA (editörler). Cancer Principles&Practice of Oncology. 8th ed. Lipincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2008, p1568-1594
- 2- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
- 3- International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (Erişim Tarihi: 19.03.2017)
- 4- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC ve ark. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer. 1995 Jul 15;76(2):284-90.
- 5- Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol. 1994 Oct 1;140(7):585-97.
- 6- Chen MT, Cook LS, Daling JR, Weiss NS. Incomplete pregnancies and risk of ovarian cancer (Washington, United States). Cancer Causes Control. 1996 Jul;7(4):415-20.
- 7- Gregg S, Parazzini F, Paratore MP, Chatenoud L ve ark. Risk factors for ovarian cancer in central Italy. Gynecol Oncol. 2000 Oct;79(1):50-4.
- 8- Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS Jr, Sarles DL ve ark. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. Cancer Res. 1989 Jul 15;49(14):4047-52.
- 9- Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL ve ark. Ovulation induction and cancer risk. Fertil Steril 2005;83:261-274
- 10- Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK ve ark. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 2002;155:217-224
- 11- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA ve ark. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. Cancer Causes Control 2007;18:527-523

- 12- Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V ve ark. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1997;71:948-951
- 13- Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Parsons P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 1997;26:710-715
- 14- Brinton AL, Sahasrabudde VV, Trabert B. Epidemiology of Gynecologic Cancers In: Chi, Dennis S.; Berchuck, Andrew; Dizon, Don S.; Yashar, Catheryn M. (editörler) 5th ed. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* Lippincott W&W 2009 pp3-25
- 15- Rosenberg L, Palmer JL, Zauber AG, Warshauer ME ve ark. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;39:654-661
- 16- Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S ve ark. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002;102:262-265
- 17- Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME ve ark.. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007;109:597-607
- 18- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA ve ark. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96:151-156
- 19- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH ve ark. Effect of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomised trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748
- 20- Beral V, Bull D, Green J, Reeves G ve ark. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-1710
- 21- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A ve ark. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-394
- 22- Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, Gou SW. The link between endometriosis and ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(4):623-8

- 23- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25.157 women with ovarian cancer PLoS Med 2012;9:e1001200
- 24- Wooster R, Weber RL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348:2339-2347
- 25- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S., Risch HA ve ark. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-1130
- 26- Hereditary Breast and Ovarian cancer Syndrome. ACOG practice bulletin no.103: American College of Obstetricians and Gynecologists Obstet Gynecol 2009;113:957-966
- 27- Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. Mayo Clin Proc 2010;85:1111-1120
- 28- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C. Association between BRCA1 and BRCA 2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer JAMA 2012;307:382-390
- 29- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002;108:171-182
- 30- Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: Advances in screening and treatment. Histopathology 2013;62:2-30
- 31- Vicus D, Finch A, Cass I, Rosen B ve ark. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germ line mutations among women with carcinoma of the fallopian tube Gynecol Oncol 2010;118:299-302
- 32- Scully RE, Young RH. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament, Atlas of Tumor Pathology, 1998; 23, 3rd series
- 33- Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology, 4th ed, Philadelphia, PA, Lipincott Williams&Wilkins, 2005, 443-541
- 34- Disaia PJ, Creasman WT (Çeviri: A. Ayhan) Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş Kitabevi 2003: 289-350

- 35- Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127 (2): 73-79
- 36- Kurman RJ, Scardino PT. Malignant germ cell tumors of the ovary and the testis: an immunohistologic study of 69 cases. *Ann Clin Lab Sci* 1979, 9: 462-466
- 37- Gershenson DM, Del Junco G. Mixed germ cells of the ovary. *Obstet Gynecol*, 1984, 64:200-206
- 38- Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1984, 11:299-313
- 39- Ueda G, Abe Y. Embryonal carcinoma of the ovary: a six year survival. *Gynecol Oncol*, 1990; 31: 287-292
- 40- Simosek T, Trak B. Primary pure choriocarcinoma of the ovary in reproductive ages: a case report. *Eur J Gynecol Oncol* 1998, 19:284-286
- 41- Roth LM, Anderson MC. Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 1981, 48; 187-197
- 42- Fox H, Langley FA. Miscellaneous tumours of sex-cord mesenchyme. In: Fox H, Langley FA, eds. *Tumours of the ovary*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1976:164–71.
- 43- Woodruff JD, Murthy YS, Bhaskar TM, Bordbar F ve ark. Metastatic ovarian tumors, *Am J Obstet Gynecol*, 1970:107:202-209
- 44- Robboy SJ, Scully RE. Carcinoid metastatic to the ovary: factors influencing survival, *Obstet Gynecol* 1960; 33: 798-811
- 45- Arseneau JC, Canellos GP. American Burkitt's Lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases, I Clinical factors relating to prolonged survival, *Am J Med*, 1975; 58: 314-321
- 46- Benedt JL, Hacker NF; Staging classifications and practice guidelines of gynecologic cancers, *Int J Gynecol Obstet* 2000, 70:207-212
- 47- Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improves survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997, 67: 208-14

- 48- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol.* 2015 Jul; 126 (1): 171-4.
- 49- Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tümör Marker). In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002; 16: 383-93.
- 50- Dini MM, Miller M. Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984; 166: 166-71
- 51- Xu Y, Shen Z, Wiper DW, Wu M ve ark. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. *JAMA* 1998; 280: 719-23
- 52- Mills GB, Eder A, Fang X, Hasegawa Y ve ark. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis and management of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 107: 259-83
- 53- Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004; 75: 829-36
- 54- Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C ve ark. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70-6
- 55- DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A ve ark. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 174-8.
- 56- Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J ve ark. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384-394
- 57- Fleischer AC, Cullinan JA, Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC, Manning F, Jeanty P, Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange; 791-813

- 58- Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 817-30
- 59- Howard K, Simes J. Positron Emission Tomography [Part 2(i)] May 2001
- 60- Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma *Annals of Oncology* 2013;24:16-21
- 61- Kurman RJ, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer: shifting the paradigm *Hum Pathol* 2011;42:918-931
- 62- Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *JMIG* 2013;20:153-159
- 63- Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS ve ark. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226:421-426
- 64- Kuhn E, Mecker A, Wang TL, Sehdev AS ve ark. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma. An early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:829-836
- 65- Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-443
- 66- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Berall V, Doll R, Herman C ve ark. Ovarian cancer and oral contraceptives collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 cohorts. *Lancet* 2008;371:303-314
- 67- Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 15;17(12).
- 68- Nakayama K, Nakayama N, Katagiri H, Miyazaki K. Mechanisms of ovarian cancer metastasis: biochemical pathways. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11705-17.

- 69- Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol.* 1982 Oct;95(1):333-9.
- 70- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* 2009;119: 1420–1428.
- 71- Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198: 11–26.
- 72- Gamallo C, Palacios J, Suarez A, Pizarro A ve ark. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *Am J Pathol* 1993;142: 987–993.
- 73- Kuwabara Y, Yamada T, Yamazaki K, Du WL ve ark. Establishment of an ovarian metastasis model and possible involvement of E-cadherin down-regulation in the metastasis. *Cancer Sci* 2008;99:1933–1939.
- 74- Kim MJ, Jang SJ, Yu E. Loss of E-cadherin and cytoplasmic–nuclear expression of b-catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid–pseudopapillary neoplasm of the pancreas, *Hum Pathol* 2008;39:251–258.
- 75- Sawada K, Mitra AK, Radjabi AR, Bhaskar V ve ark. Loss of E-cadherin promotes ovarian cancer metastasis via $\alpha 5$ -integrin, which is a therapeutic target. *Cancer Res* 2008;68:2329–2339.
- 76- Dara E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F, Mlika-Cabanne N ve ark. Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 1997;28:922–928.
- 77- Schmid P, Itin P, Ruffli T. In situ analysis of transforming growth factor- β s (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), and TGF- β type II receptor expression in malignant melanoma. *Carcinogenesis* 1995;16:1499– 1503.
- 78- Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N ve ark. High levels of transforming growth factor β 1 in patients with colorectal cancer: association with disease progression. *Gastroenterology* 1996;110:375–382.
- 79- Higashi T, Sasagawa T, Inoue M, Oka R ve ark. Overexpression of latent

- transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) binding protein 1 (LTBP-1) in association with TGF- β 1 in ovarian carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:506–515.
- 80- Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derynck R. TGF- β induced trans-differentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors. *J Cell Biol* 1994;127:2021–2036.
- 81- Vergara D, Merlot B, Lucot JP, Collinet P ve ark. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Lett* 2010;291(1):59-66.
- 82- Ahmed N, Maines-Bandiera S, Quinn MA, Unger WG ve ark. Molecular pathways regulating EGF-induced epithelio-mesenchymal transition in human ovarian surface epithelium. *Am J Cell Physiol* 2006;290:1532–1542.
- 83- Pon YL, Zhou HZ, Cheung AN, Ngan HY ve ark. p70 S6 kinase promotes epithelial to mesenchymal transition through snail induction in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2008;68:6524–6532.
- 84- Rosanò L, Spinella F, Di Castro V, Nicotra MR ve ark. Endothelin-1 promotes epithelial–mesenchymal transition in human ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2005;65:11649–11657.
- 85- Thériault BL, Shepherd TG, Mujoomdar ML, Nachtigal MW. BMP4 induces EMT and Rho GTPase activation in human ovarian cancer cells. *Carcinogenesis* 2007;28:1153–1162.
- 86- Cheng KW, Lahad JP, Kuo WL, Lapuk A ve ark. The RAB25 small GTPase determines aggressiveness of ovarian and breast cancers. *Nat Med* 2004;10:1251–1256.
- 87- Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, Nick AM ve ark. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest* 2010;120:1515–1523.
- 88- Li C, Wong WH. Model-based analysis of oligonucleotide arrays: expression index computation and outlier detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(1): 31-6.

- 89- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A ve ark. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10022):945-56.
- 90- Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21(2):75-80.
- 91- Wallace S, Kumar A, Mc Gree M, Weaver A ve ark. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):21-26.
- 92- du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH ve ark. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4162-9.
- 93- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A ve ark. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3628-35.
- 94- Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL ve ark. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016;212(4):660-669.
- 95- Krishnan V, Berek JS, Dorigo O. Immunotherapy in ovarian cancer. *Curr Probl Cancer* 2017;41(1):48-63.
- 96- Heitz F, Harter P, Barinoff J, Beutel B ve ark. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther* 2012;29(9):723-35.
- 97- Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA ve ark. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD007929.
- 98- Herr D, Sallmann A, Bekes I, Konrad R ve ark. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by down-regulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):210-6.
- 99- Feki A, Berardi P, Bellingan G, Major A ve ark. Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(1):1-9.

- 100- Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y ve ark. Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(6):992-7.
- 101- Lancaster JM, Dressman HK, Clarke JP, Sayer RA ve ark. Identification of genes associated with ovarian cancer metastasis using microarray expression analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(5):1733-45.
- 102- De Smet F, Pochet NL, Engelen K, Van Gorp T ve ark. Predicting the clinical behavior of ovarian cancer from gene expression profiles. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:147-51.
- 103- Zheng G, Wang H, Zhang X, Yang Y ve ark. Identification and validation of reference genes for qPCR detection of serum microRNAs in colorectal adenocarcinoma patients. *PLoS One*. 2013;8(12):e83025.
- 104- Amort M, Nachbauer B, Tuzlak S, Kieser A ve ark. Expression of the vault RNA protects cells from undergoing apoptosis. *Nat Commun* 2015;6:7030.
- 105- Lee J, Jung JH, Chae YS, Park HY ve ark. Long Noncoding RNA snarR Regulates Proliferation, Migration and Invasion of Triple-negative Breast Cancer Cells. *Anticancer Res* 2016;36(12):6289-6295.
- 106- Aldovini D, Demichelis F, Doglioni C, Di Vizio D ve ark. M-CAM expression as marker of poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006;119(8):1920-6.
- 107- Wu Z, Wu Z, Li J, Yang X ve ark. MCAM is a novel metastasis marker and regulates spreading, apoptosis and invasion of ovarian cancer cells. *Tumour Biol* 2012;33(5):1619-28.
- 108- Chen W, Wang H, Tao S, Zheng Y ve ark. Tumor protein translationally controlled 1 is a p53 target gene that promotes cell survival. *Cell Cycle* 2013;12(14):2321-8.
- 109- Meng Q, Ren M, Li Y, Song X. LncRNA-RMRP Acts as an Oncogene in Lung Cancer. *PLoS One* 2016;11(12):e0164845.
- 110- Zou A, Liu R, Wu X. Long non-coding RNA MALAT1 is up-regulated in ovarian cancer tissue and promotes SK-OV-3 cell proliferation and invasion. *Neoplasma* 2016;63(6):865-872.

- 111- Chen Q, Su Y, He X, Zhao W ve ark. Plasma long non-coding RNA MALAT1 is associated with distant metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2016;12(2):1361-1366.
- 112- Wang J, El-Bahrawy M. Expression profile of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) in ovarian mucinous tumours: changes in expression from benign to malignant tumours. *Histopathology* 2015;66(4):529-35.
- 113- Deng J, Wang L, Chen H, Li L ve ark. The role of tumour-associated MUC1 in epithelial ovarian cancer metastasis and progression. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(3-4):535-51.
- 114- Hu YF, Li R. JunB potentiates function of BRCA1 activation domain 1 (AD1) through a coiled-coil-mediated interaction. *Genes Dev* 2002;16(12):1509-17.
- 115- Hyakusoku H, Sano D, Takahashi H, Hatano T ve ark. JunB promotes cell invasion, migration and distant metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:6.
- 116- Zhang S, Yuan J, Zheng R. Suppression of Ubiquitin-Specific Peptidase 17 (USP17) Inhibits Tumorigenesis and Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Oncol Res* 2016;24(4):263-9.
- 117- Pickart CM, Eddins MJ. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2004;1695(1-3):55-72.
- 118- He M, Zhou Z, Wu G, Chen Q ve ark. Emerging role of DUBs in tumor metastasis and apoptosis: Therapeutic implication. *Pharmacol Ther* 2017 Mar 6. pii: S0163-7258(17)30081-5.
- 119- Abdul-Rehman SA, Kristariyanto YA, Choi SY, Nkosi PJ ve ark. MINDY-1 Is a Member of an Evolutionarily Conserved and Structurally Distinct New Family of Deubiquitinating Enzymes. *Mol Cell* 2016;63(1):146-55.
- 120- Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, Viengchareun S ve ark. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjogren's syndrome. *Blood* 2013;122(25):4068-76.
- 121- Luise C, Capra M, Donzelli M, Mazzarol G ve ark. An atlas of altered expression of deubiquitinating enzymes in human cancer. *PLoS One* 2011;6(1):e15891.

- 122- Zhang X, Berger FG, Yang J, Lu X. USP4 inhibits p53 through deubiquitinating and stabilizing ARF-BP1. *EMBO J* 2011;30(11):2177-89.
- 123- Xing C, Lu XX, Guo PD, Shen T ve ark. Ubiquitin-Specific Protease 4-Mediated Deubiquitination and Stabilization of PRL-3 Is Required for Potentiating Colorectal Oncogenesis. *Cancer Res* 2016;76(1):83-95.
- 124- Hu J, Yang D, Zhang H, Liu W ve ark. USP22 promotes tumor progression and induces epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2015;88(3):239-45.
- 125- Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP ve ark. Bap1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the brca1 ring finger and enhances brca1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 1998;16:1097–112.
- 126- Schoenfeld AR, Apgar S, Dolios G, Wang R ve ark. BRCA2 is ubiquitinated in vivo and interacts with USP11, a deubiquitinating enzyme that exhibits prosurvival function in the cellular response to DNA damage. *Mol Cell Biol* 2004;24:7444–55.
- 127- Rao Z, Ding Y. Ubiquitin pathway and ovarian cancer. *Curr Oncol* 2012;19(6):324-8.
- 128- Wang Y, Wang J, Zhong J, Deng Y ve ark. Ubiquitin-specific protease 14 (USP14) regulates cellular proliferation and apoptosis in epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):379.
- 129- Morizane Y, Honda R, Fukami K, Yasuda H. X-linked inhibitor of apoptosis functions as ubiquitin ligase toward mature caspase-9 and cytosolic Smac/DIABLO. *J Biochem* 2005;137(2):125-32.
- 130- Jin Z, Li Y, Pitti R, Lawrence D ve ark. Cullin3-based polyubiquitination and p62-dependent aggregation of caspase-8 mediate extrinsic apoptosis signaling. *Cell* 2009;137(4):721-35.
- 131- Burrows JF, McGrattan MJ, Rascle A, Humbert M ve ark. DUB-3, a cytokine-inducible deubiquitinating enzyme that blocks proliferation. *J Biol Chem* 2004;279(14):13993-4000.

- 132- Nagano T, Hashimoto T, Nakashima A, Kikkawa U ve ark. X-linked inhibitor of apoptosis protein mediates neddylation by itself but does not function as a NEDD8-E3 ligase for caspase-7. *FEBS Lett* 2012;586(11):1612-6.
- 133- Mei Y, Hahn AA, Hu S, Yang X. The USP19 deubiquitinase regulates the stability of c-IAP1 and c-IAP2. *J Biol Chem* 2011;286(41):35380-7.
- 134- Weber A, Heinlein M, Dengjel J, Alber C ve ark. The deubiquitinase Usp27x stabilizes the BH3-only protein Bim and enhances apoptosis. *EMBO Rep* 2016;17(5):724-38.
- 135- Shembade N, Parvatiyar K, Harhaj NS, Harhaj EW. The ubiquitin-editing enzyme A20 requires RNF11 to downregulate NF-kappaB signalling. *EMBO J* 2009;28(5):513-22.
- 136- Hou X, Wang L, Zhang L, Pan X ve ark. Ubiquitin-specific protease 4 promotes TNF- α -induced apoptosis by deubiquitination of RIP1 in head and neck squamous cell carcinoma. *FEBS Lett* 2013;587(4):311-6.

8. EKLER

8.1.

EK-1: Primer tumor ve asit sıvısından elde edilen hücreler arasındaki istatistiksel olarak anlamlılık gösteren gen ekspresyon farklılıkları

Transcript Cluster ID	A Bi-weight Avg Signal	C Bi-weight Avg Signal	Fold Change (linear)	ANOVA p-value	Gene Symbol
17118836	10,12	1,32	448,04	0,001376	SNORD27; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16766281	10,24	2,16	270,47	0,000464	SNORD59A
17118726	9,84	1,87	250,21	0,000154	SNORD44; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
16885189	10,85	3	229,38	0,000813	RNU4ATAC
17119704	10,37	2,62	216,1	0,000221	SNORD87; SNHG6
17079434	11,49	3,9	193,56	0,000016	SNORA72; RPL30
17118718	9,73	2,29	173,81	0,00041	SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
17057422	8,89	1,53	164,06	0,001244	SNORA9; SNHG15; LOC101928927
16828108	10,29	3,14	141,62	0,002529	SNORD71
16826966	10,16	3,03	140,32	0,000493	SNORA46
17119262	9,04	2,19	115,43	0,000603	SNORD56; NOP56; SNORD57; SNORD86; SNORD110; MIR1292
17026087	9,71	2,91	111,01	0,001639	SNORD32B
16837063	8,77	2,03	107,27	0,001911	SNORA76C; RPL11-329L6.1
16734524	11,26	4,52	106,68	0,000093	SNORA54
16721732	9,99	3,29	103,91	0,000751	SNORA45B
16760514	10,66	4,04	98,22	0,000041	SCARNA11
17118856	10,25	3,71	93,18	0,000295	SNORA18; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
17118854	9,99	3,48	90,79	0,000146	SNORD5; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; MIR1304
16919223	8,79	2,29	90,49	0,002757	SNORA71B; SNHG17
16914745	8,32	1,89	86,17	0,00019	SNORD12
16700713	9,88	3,52	82,47	0,000113	SNORA14B
17119144	9,83	3,5	80,44	0,002974	SNORD32A; RPL13A; SNORD35A; SNORD34; SNORD33
17047459	9,67	3,42	76,3	0,000052	SNORA14A
17118826	8,98	2,75	74,77	0,000328	SNORD22; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNHG1
16989863	10,29	4,08	74,2	0,00011	SNORA74A
17119356	7,56	1,35	73,86	0,000112	SNORA81; EIF4A2; SNORA63; SNORD2; SNORA4; MIR1248
17119388	9,45	3,27	72,21	0,000012	RPS3A; SNORD73A
17119488	10,84	4,67	71,92	0,00131	SNORA20
17119732	9,91	3,76	70,87	0,000243	SNORD36C; RPL7A; SNORD36B; SNORD36A; SNORD24
17119258	8,1	2,01	68,41	0,004014	SNORD110; NOP56; SNORD57; SNORD86; MIR1292
16823046	7,34	1,29	66,15	0,000193	SNORD60
17006066	9,42	3,39	65,36	0,001546	SNORD32B
16788659	8,4	2,37	65,2	5,06E-08	SNORD114-12
16832031	11,42	5,4	65,07	0,002586	SNORD3B-1; SNORD3B-2; SNORD3A; SNORD3C; SNORD3D; RPL11-160E2.6
17012709	11,54	5,54	63,74	0,000064	SNORD100; SNORA33
17118666	7,85	1,86	63,33	0,000591	SNORD45B; RABGGTB; SNORD45A; SNORD45C
17119728	7,63	1,68	61,62	0,000131	SNORD36B; RPL7A; SNORD36A; SNORD24
17118830	10,63	4,69	61,53	0,000309	SNORD30; SNORD29; SNORD31; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
17119148	7,4	1,46	61,46	0,002325	SNORD34; RPL13A; SNORD35A; SNORD33; SNORD32A
16889109	7,76	1,84	60,71	0,000184	SNORD2; EIF4A2; SNORA63; SNORA4; SNORA81; MIR1248
16830573	11,75	5,86	59,52	0,000239	SNORA48; EIF4A1; SNORA67; SNORD10

16837061	7,38	1,53	57,86	0,002955	SNORD104
16966721	8,07	2,23	57,17	0,000329	SNORA26
17119498	8,74	2,91	56,82	0,000323	SNORD52; C6orf48
17118720	8,83	3,08	54,04	0,001306	SNORD47; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
17118730	10,57	4,86	52,41	0,000262	SNORD76; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD77
17098504	10,55	4,88	51,05	0,000124	SNORA65
17000520	9,96	4,29	50,95	0,001381	SNORD63
17017219	7,81	2,14	50,9	0,000584	SNORD117
16909520	11,85	6,21	49,87	0,000215	SNORA75
17119224	8,44	2,83	48,87	0,000021	SNORA41; EEF1B2
16717520	8,51	2,91	48,47	0,002864	SNORA12
16798216	7,86	2,36	45,31	0,009679	SNORD116-24
17114567	7,43	1,93	45,25	0,001449	SNORD61; RBMX; LOC101928747
17012711	10,57	5,1	44,26	0,000519	SNORA33
16837226	11,33	5,89	43,43	0,002399	SNORA38B
17118838	10,1	4,68	42,75	0,000082	SNORD26; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD25; SNORD22; SNHG1
17026760	8,28	2,87	42,61	0,000601	SNORD117
17118850	7,1	1,71	41,9	0,000495	SNORA32; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORD5; MIR1304
17119260	8,35	3,01	40,54	0,000116	SNORA51
16909524	10,63	5,31	40,05	0,001963	SNORD82
16859655	9,79	4,48	39,78	0,002199	SNORA68; RPL18A
17119068	8,65	3,35	39,42	0,001321	SNORD42B; CEP164; RPL23A; SNORD42A
17119702	6,97	1,67	39,41	0,000056	SNORD54; RPS20
16745561	7,72	2,44	38,92	0,001441	SNORD14E
16725908	10,66	5,38	38,78	0,00034	SNORA57; METTL12
17119464	7,86	2,61	38,22	0,000055	SNORD52; C6orf48
17118654	7,71	2,5	37,21	0,000053	SNORD38B; RPS8; SNORD55
16919229	9,49	4,28	37,06	0,000534	SNORA71D
17118828	7,06	1,87	36,38	0,000415	SNORD31; SNORD29; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16759469	10,3	5,12	36,27	0,000134	SNORA49
16842237	10,45	5,32	35,03	0,001684	SNORD3C
16992465	8,14	3,05	34,24	0,012511	SNORA74B
17119476	8,5	3,48	32,41	0,002597	SNORD84; DDX39B
17119630	8,5	3,48	32,41	0,002597	SNORD84; DDX39B
17118724	7,59	2,59	32,16	0,004491	SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
17118780	12,53	7,54	31,85	0,000761	SNORA45A; RPL27A
16788616	7,79	2,87	30,21	0,000011	SNORD114-1
16778713	10,89	6,06	28,26	0,003481	TPT1; LOC101928826
16869291	6,91	2,1	28,09	0,000972	SNORD41
16763966	6,99	2,21	27,55	0,000379	SNORA2A
17118852	9,29	4,55	26,75	0,000885	SNORA1; TAF1D; SNORA8; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
17118774	6,55	1,82	26,54	0,000005	SNORA19
16990199	6,34	1,67	25,47	0,000072	VTRNA1-1
16694359	10,47	5,83	24,92	0,000368	SCARNA4

16696685	8,22	3,69	23,15	0,00004	SCARNA3
16838101	8,33	3,82	22,8	0,000008	SNORD1B
16855340	8,07	3,59	22,18	0,010108	SNORA37
17119150	7,63	3,17	22	0,016908	SNORD35A; RPL13A; SNORD34; SNORD33; SNORD32A
16789207	6,64	2,19	21,79	0,000057	SNORA28
16668109	7,78	3,34	21,63	0,000572	SCARNA2
17118860	7,19	2,78	21,15	0,003522	SNORD14C; HSPA8; SNORD14D
16855182	6,75	2,36	20,93	0,000138	SNORD58A; RPL17; SNORD58B; SNORD58C
17119056	8,4	4,03	20,8	0,000096	SNORA67; LOC101928634; EIF4A1; SNORA48; SNORD10; RP11-186B7.4
16729126	9,32	4,94	20,77	0,007755	SNORD15B
16878583	7,25	2,94	19,78	0,000675	SNORD92
17118690	8,88	4,62	19,15	0,000248	SNORA61; SNHG12; SNORA44; SNORA16A
16832566	8,39	4,13	19,14	0,004058	SNORD42A; RPL23A
16913572	10,68	6,42	19,13	0,001343	SNORA60
16788620	5,52	1,26	19,08	0,000274	SNORD114-3
16961037	8,63	4,4	18,7	0,004423	SCARNA7
17118832	9,85	5,63	18,69	0,000995	SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
17118760	6,29	2,09	18,38	0,000037	SNORD98; CCAR1
16798164	7,02	2,83	18,28	0,024655	SNORD116-14; SNRPN
16810974	6,9	2,72	18,09	0,029349	SNORD16; RPL4; SNORD18A; SNORD18B; SNORD18C
17118670	7,32	3,18	17,62	0,002995	SNORD21; RPL5
16958972	8,57	4,46	17,27	0,021644	SNORA7B
17119726	6,98	2,95	16,42	0,002955	SNORD24; RPL7A; SNORD36B; SNORD36A
16826968	7,49	3,49	16,04	0,000966	SNORA76A
16721807	8,85	4,85	16	0,008716	SNORA23
17119730	5,42	1,43	15,92	0,000961	SNORD36A; RPL7A; SNORD36B; SNORD24
17119070	5,65	1,66	15,91	0,003068	SNORD4A
16798198	8,63	4,66	15,72	0,016212	SNORD116-19; SNORD116-16; SNORD116-17; SNORD116-18; SNORD116-21; SNORD116-22; IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-4; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNORD116-20; SNORD116@; SNRPN; SNHG14; RP11-701H24.4; SNORD116-15; SNORD116-14
16798202	8,63	4,66	15,72	0,016212	SNORD116-19; SNORD116-16; SNORD116-17; SNORD116-18; SNORD116-21; SNORD116-22; IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-4; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNORD116-20; SNORD116@; SNRPN; SNHG14; RP11-701H24.4; SNORD116-15; SNORD116-14
16914743	5,47	1,5	15,58	0,001102	SNORD12B
16822892	7,64	3,69	15,52	0,009601	SNORA64; RPS2
16941691	10,85	6,9	15,49	0,001709	SNORD69
17118818	9,79	5,84	15,38	0,01447	SNORD97; EIF4G2
16810943	6,36	2,44	15,11	0,000004	SCARNA14
17119062	5,73	1,85	14,77	0,003504	SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD49B; SNORD65; C17orf76-AS1
17118692	6,74	2,88	14,5	0,000204	SNORA44; SNHG12; SNORA61; SNORA16A
16798190	8	4,19	14,06	0,018087	SNORD116-15
17118732	7,48	3,68	13,93	0,000124	SNORD74; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD76; SNORD77
17046586	5,81	2,02	13,88	0,02332	SNORA22
17093722	11,51	7,76	13,39	0,00422	RMRP; RP11-331F9.10
16798138	6,78	3,06	13,2	0,022546	SNORD116-2; SNORD116-6; SNORD116-1; SNORD116-4; IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-22; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNRPN; SNHG14

16798144	6,49	2,77	13,19	0,039213	SNORD116-3; SNORD116-8; SNORD116-9; SNORD116-5; SNORD116-7
16798154	6,49	2,77	13,19	0,039213	SNORD116-3; SNORD116-8; SNORD116-9; SNORD116-5; SNORD116-7
17015472	8,21	4,5	13,08	0,000013	SCARNA27
17121282	7,39	3,71	12,85	0,000095	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
16983157	7,58	3,91	12,69	0,002939	SNORD123
16948967	8,16	4,5	12,63	0,001438	SNORD66
16864165	6,43	2,78	12,57	0,00037	SNORD35B; RPS11
16664514	7,19	3,54	12,54	0,001049	RNU4-61P
17118650	6,15	2,5	12,52	0,000034	SNORD55; RPS8; SNORD38B
16798152	6,42	2,78	12,46	0,039681	SNORD116-3; SNORD116-8; SNORD116-9; SNORD116-5; SNORD116-7
16798148	6,64	3	12,43	0,023869	SNORD116-2; SNORD116-6; SNORD116-8; SNRPN
17120598	9,94	6,31	12,41	0,005463	MALAT1
16773485	7,42	3,79	12,39	0,000163	SNORD102; RPL21; SNORA27
17119340	6,8	3,18	12,29	0,001288	SNORA6; RPSA; SNORA62
16795366	5,67	2,05	12,26	0,000128	SNORA79
16766279	5,13	1,54	12,1	0,003678	SNORD59B
17118834	5,08	1,54	11,62	0,000574	SNORD28; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16970074	7,91	4,39	11,46	0,002821	SNORA24; SNHG8
16822904	8,44	4,94	11,35	0,003294	SNORA10; RPS2; SNORA64
16988913	6,38	2,93	10,89	0,00077	RNU6ATAC10P
17119480	6,68	3,25	10,81	0,012084	SNORD50A; SNORD50B; SNHG5
16964098	9,08	5,71	10,39	0,00067	SCARNA22
16694357	9,07	5,71	10,27	0,003275	SNORA80E
17046526	6,74	3,4	10,17	0,000007	SNORA15
17046588	6,74	3,4	10,17	0,000007	SNORA15
16798146	5,32	2,01	9,95	0,04078	SNORD116-5; SNORD116-7; SNORD116-3; SNORD116-8; SNORD116-9
16798150	5,32	2,01	9,95	0,04078	SNORD116-5; SNORD116-7; SNORD116-3; SNORD116-8; SNORD116-9
17119482	6,87	3,57	9,83	0,000426	SNORD50B; SNORD50A; SNHG5
17119330	7,9	4,6	9,82	0,018423	SNORD83B; RPL3; RNU86
17119496	9,31	6,02	9,79	0,002245	SNORD48
17119534	9,31	6,02	9,79	0,002245	SNORD48
17119596	9,31	6,02	9,79	0,002245	SNORD48
17118694	9,62	6,34	9,71	0,006464	SNORA16A; SNHG12; SNORA44; SNORA61
17119458	10,1	6,82	9,69	0,003179	SNORD95; GNB2L1; SNORD96A
16892523	7,01	3,74	9,66	0,024809	SCARNA6
16858120	11,17	7,9	9,64	0,002117	SNORD105B
17119462	8,93	5,67	9,62	0,001989	SNORD48
16846359	9,44	6,18	9,57	0,002147	RNU1-42P
17119146	10,14	6,89	9,5	0,007514	SNORD33; RPL13A; SNORD35A; SNORD34; SNORD32A
16696533	6,57	3,34	9,42	0,00021	SNORD75
17119818	4,61	1,37	9,41	0,00001	SNORA69; RPL39
16661646	10,05	6,81	9,39	0,0016	RNU11
16855180	5,62	2,39	9,35	0,003211	SNORD58C; RPL17; SNORD58B; SNORD58A
17120596	8,49	5,28	9,23	0,011416	MALAT1

16743322	7,39	4,2	9,11	0,022189	SNORA8; TAF1D; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
17121284	6,44	3,27	9,01	0,000138	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
16987992	7,13	3,97	8,9	0,00477	SNORA13
16844046	8,2	5,06	8,83	0,000896	SNORA21; RPL23
17118778	8,19	5,06	8,77	0,010174	SNORA52; RPLP2
17046094	8,55	5,43	8,73	0,000487	RNU1-14P
17119264	8,45	5,32	8,72	0,000868	SNORD57; NOP56; SNORD86; SNORD110; MIR1292
17099678	6,42	3,3	8,68	0,005502	RNU6ATAC; RNU6ATAC2P
16692557	6,39	3,27	8,65	0,02586	RNVU1-15
16692555	7,87	4,78	8,5	0,028794	RNVU1-15
16847258	5,03	1,95	8,49	0,007263	RNU4-13P
17119064	4,4	1,32	8,48	0,003515	SNORD65; SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD49B; C17orf76-AS1
16802102	4,9	1,82	8,47	0,00548	RNU5B-1
17126190	7,47	4,39	8,42	0,000269	SNORA17; SNHG7; SNORA43
16763964	9,61	6,55	8,34	0,017662	SNORA34; MIR1291
16919225	7,73	4,68	8,27	0,005546	SNORA71A
16996347	6,42	3,4	8,1	0,004143	RNU6ATAC2P; RNU6ATAC
16760068	6,8	3,79	8,08	0,022075	RPS27
16726891	6,05	3,09	7,79	0,010197	MALAT1
16907720	7,6	4,66	7,72	0,001158	RNA5SP116
17078914	6,82	3,89	7,63	0,001231	RNU6-925P
16707925	5,94	3,02	7,62	0,000038	RNU6-1274P
16707882	5,64	2,72	7,54	0,000213	RNU6-271P
16804031	4,47	1,56	7,5	0,000456	SCARNA15; SNHG21; RP11-752G15.7
16914741	4,34	1,44	7,48	0,000878	SNORD12C
16798236	5,12	2,22	7,44	0,009835	SNORD116-29
17118662	4,51	1,63	7,4	0,005715	SNORD45C; RABGGTB; SNORD45B; SNORD45A
16789953	4,75	1,87	7,39	0,002301	SNORD126
17121462	5,28	2,41	7,3	0,009836	SMG1; SMG1P1; SMG1P3; LOC101060596; LOC102723773; LOC102725125; BOLA2; LOC101060386; SLC7A5P1; LOC101060604; SMG1P5; SMG1P7; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-231C14.3; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; RP11-296110.6; NPIPB4; LOC613037; NPIPB5; NPIPA5; SMG1P2
17027880	7,12	4,25	7,28	0,002006	SNORA38
17033410	7,12	4,25	7,28	0,002006	SNORA38
17038203	7,12	4,25	7,28	0,002006	SNORA38
17040798	7,12	4,25	7,28	0,002006	SNORA38
17121458	6,72	3,86	7,25	0,004018	RP11-231C14.3; SMG1; SMG1P7; SMG1P1; SLC7A5P1; SMG1P3; LOC101060604; BOLA2; LOC101060386; SMG1P5; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-296110.6; NPIPB4; LOC102725125; LOC613037; NPIPB5; NPIPA5; NPIPB3; LOC101929910; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8
17024723	6,35	3,5	7,22	0,001924	RNU4-7P
17119270	8,2	5,37	7,1	0,000062	SNORA71E; SNHG11; SNORA60
16790360	6,42	3,6	7,08	0,0228	SNORD9
17118802	7,02	4,21	7,04	0,020584	SNORD15A; RPS3
17119040	10,45	7,64	6,99	0,015592	SNORD68; RPL13
16735734	9,34	6,54	6,96	0,000123	MTRNR2L8; MIR4485
17118820	6,12	3,33	6,9	0,003755	SNORD14B; RPS13; LOC100508408
16798206	4,71	1,93	6,85	0,046249	SNORD116-20; SNORD116-19; SNORD116-17; SNORD116-21; SNORD116@; RP11-701H24.4

17120600	8,68	5,93	6,75	0,009546	MALAT1
16900737	6,03	3,29	6,71	0,000442	ANKRD36B
16867229	5,26	2,52	6,69	0,00014	SNORD37
17092710	7,64	4,9	6,68	0,001897	SCARNA8
16917529	8,3	5,58	6,58	0,045775	SNORD17
16909411	4,83	2,12	6,54	5,18E-07	RNY4P19
16766940	10,08	7,38	6,49	0,030899	RNU1-83P
16684140	6,51	3,82	6,46	0,000071	RNU6-176P
16839602	5,76	3,07	6,46	0,012467	SNORD91B
17119358	3,78	1,11	6,4	0,001723	SNORA4; EIF4A2; SNORA63; SNORD2; SNORA81; MIR1248
17123154	6,2	3,55	6,29	0,001563	TPM4; AC098614.2; GS1-44D20.1
17124640	6,66	4,04	6,17	0,012305	TLK2; LOC101928451; TLK2P1; RP11-274B21.1
17118722	3,91	1,29	6,15	0,028432	SNORD80; SNORD81; SNORD79; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
17119798	6,42	3,8	6,11	0,000688	SNORA70; RPL10
17121460	6,09	3,52	5,96	0,01178	SMG1P1; SMG1P3; LOC102725125; NPIP4; LOC613037; NPIP5; NPIPA5; SLC7A5P1; LOC101060604; SMG1P5; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-231C14.3; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; SMG1; SMG1P2; LOC101060596; BOLA2; LOC101060386; LOC102723773; SMG1P7; RP11-296I10.6
17126262	5,57	3	5,92	0,022874	NEAT1; MIR612
17045836	7,31	4,75	5,91	0,000029	RNU6-326P
17126192	4,75	2,18	5,91	0,003923	SNORD49B; SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD65; C17orf76-AS1
17121596	3,94	1,39	5,84	0,00092	CCDC144A; CCDC144CP; CCDC144B; RP11-219A15.1
16678516	9,32	6,79	5,78	0,003835	RNA5SP19
16901197	9,55	7,02	5,76	0,049486	SNORD89; RNF149
16660652	6,02	3,51	5,72	0,001017	RNU6-135P
17122454	6,35	3,86	5,63	0,002819	ANKRD36; ANKRD36B; ANKRD36C
16935259	5,02	2,55	5,53	0,020872	SNORD83A
16855322	5,33	2,89	5,45	0,002192	RNU1-46P
17121456	5,65	3,21	5,43	0,006802	SMG1; BOLA2; LOC101060386; SMG1P5; RP11-231C14.3; SMG1P1; SMG1P3; SMG1P7; NPIP4; LOC102725125; LOC613037; NPIP5; NPIPA5; SLC7A5P1; LOC101060604; NPIP3; LOC101929910; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; RP11-296I10.6
16992094	5,28	2,85	5,42	0,000835	RNU6-477P
17123152	6,04	3,6	5,41	0,0007	TPM4; AC098614.2; GS1-44D20.1
16972153	5,08	2,64	5,4	0,00426	RNU4-87P
16938579	4,6	2,18	5,37	0,001208	RNA5SP127
16798228	4,06	1,64	5,35	0,019246	SNORD116-26
17120418	5,93	3,52	5,33	0,021797	YWHAZ; YWHAZP5; RP11-204C16.4; YWHAZP4; YWHAZP6; YWHAZP3
16904022	9,81	7,4	5,32	0,001624	RNU6-580P
16950131	5	2,6	5,31	0,000148	RNU6-858P
16800297	8,51	6,13	5,23	0,002246	RNU6-353P
17065663	4,28	1,89	5,22	4,45E-07	RNU6-729P
16838103	4,84	2,46	5,2	0,000802	SNORD1A; SNORD1C; SNHG16
16997399	7,59	5,22	5,19	0,012514	SNORA47
16858118	6,51	4,14	5,15	0,001097	SNORD105
17119332	8,58	6,22	5,14	0,000032	SNORD43; RPL3; RNU86; SNORD83B
16942367	6,78	4,42	5,13	0,005212	RNA5SP134
16763095	5,24	2,89	5,12	0,002846	RNA5SP359

17084256	4,56	2,23	5,05	0,000156	RNU4ATAC15P
16888104	8,62	6,28	5,05	0,001607	RNU5E-9P
16682702	5,67	3,34	5,01	0,000009	RNU6-1099P
16737841	7,04	4,72	5	0,003321	SNORD67
17022612	5,14	2,82	4,97	0,000199	RNU6-906P
17006743	6,51	4,2	4,97	0,005157	SNORA38
17009661	8,43	6,12	4,96	0,003904	RNU1-136P
16798242	4,62	2,32	4,94	0,008895	SNORD116-30
16858774	5,77	3,47	4,93	0,023609	CALR
17047772	5,12	2,82	4,9	0,00001	RNA5SP234
16827592	4,73	2,44	4,88	0,000104	RNU6-1262P
16842217	9,18	6,91	4,82	0,013404	SNORD3D; RP11-160E2.6
16820841	4,07	1,82	4,76	0,002761	RNU6ATAC25P
16966210	6,77	4,56	4,64	0,001106	RNU6-1112P
17120680	4,85	2,64	4,63	0,033309	NEAT1; MIR612
16997843	6,66	4,45	4,62	0,003063	RNU6-804P
16711985	5,82	3,62	4,6	0,007221	RNA5SP302
16706706	6,53	4,35	4,55	0,00172	RNU6-441P
16774679	5	2,84	4,49	0,025298	ITM2B
17122204	4,15	1,99	4,47	0,006505	ANKRD36; ANKRD36B; ANKRD36C; ANKRD36BP2
16684389	3,44	1,28	4,46	0,009725	SNORD85
16810976	4,2	2,06	4,43	0,003846	SNORD18A; RPL4; SNORD16; SNORD18B; SNORD18C
16732345	8,06	5,92	4,41	0,015841	RNU6-1123P
16793923	3,3	1,17	4,38	0,000758	RNU2-14P
16729538	4,11	1,99	4,36	0,000048	RNU6-544P
16832568	4,35	2,24	4,32	0,007391	SNORD4B; RPL23A; SNORD42A
16834632	4,92	2,81	4,31	0,000154	RNU6-971P
16961947	10,82	8,71	4,3	0,007382	RNA5SP150
16810954	6,11	4,04	4,2	0,020989	RPL4; SNORD16; SNORD18A; SNORD18B; SNORD18C
16743340	5,04	2,98	4,17	0,000079	SNORD6; TAF1D; SNORA8
16919254	4,77	2,72	4,16	0,007285	RNA5SP484
16661495	3,54	1,5	4,14	0,002055	SCARNA1
17016494	6,62	4,57	4,14	0,029041	HIST1H4K; HIST1H4J; HIST1H4I; HIST1H4A; HIST1H4D; HIST1H4F; HIST1H4C; HIST1H4H; HIST1H4B; HIST1H4E; HIST1H4L; HIST2H4A; HIST4H4; HIST2H4B
16662722	4,84	2,81	4,08	0,000263	RNU6-753P
17122280	5,62	3,6	4,04	0,000029	LOC440895; LIMS3-LOC440895; LOC100507334; LOC100288570; LIMS3; AC013271.3; RP13-1039J1.2; AC108938.5; RP11-1223D19.1
17058731	5,28	3,27	4,04	0,004602	GTF2I; GTF2IP1; LOC100093631; RP11-396K3.1
17046886	5,19	3,18	4,04	0,004845	GTF2I; GTF2IP1; LOC100093631; RP11-396K3.1
16893538	8,73	6,71	4,04	0,005127	RNA5SP122
17118848	3,71	1,7	4,03	0,000106	SNORA25; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
16825449	6,5	4,49	4,03	0,003068	NPIPB11; NPIPB5; NPIPB3; NPIPB4; NPIPA5; LOC101929910; LOC613037; RP11-347C12.1; NPIPB6; LOC101060275; NPIPB8; NPIPB9; CTB-134H23.2; RP11-231C14.4
17116334	6,2	4,19	4,01	0,001175	RNA5SP520; RNA5SP523

17117055	6,2	4,19	4,01	0,001175	RNA5SP520; RNA5SP523
16874645	5,59	3,59	4	0,000037	SNORD88C; C19orf48
16685702	6,05	4,05	4	0,000315	SNORA55
16684385	4,18	2,18	3,99	0,010763	SNORD103A; SNORD103B
16684387	4,18	2,18	3,99	0,010763	SNORD103A; SNORD103B
16703561	8,05	6,06	3,99	0,011938	RNU6-1067P
16698405	6,18	4,19	3,97	0,003204	RNA5SP74
16874373	4,86	2,89	3,91	0,00065	RNU6-841P
16720878	6,94	4,97	3,91	0,001253	RNU6-878P
17123388	6,27	4,3	3,91	0,028574	HMGB1; HMGB1P5; HMGB1P1; CTCFL; HMGB1P4; HMGB1P9
16984903	4,72	2,76	3,88	0,013776	RNA5SP183
16661587	7,4	5,45	3,87	0,002772	RNU6ATAC27P
16815208	5,99	4,05	3,84	0,000309	SRRM2
16830837	5,75	3,82	3,83	0,001439	SCARNA21
16808555	8,97	7,04	3,82	0,005943	RNU1-119P; RNU1-78P
16778731	3,7	1,77	3,8	0,02667	SNORA31
16798246	3,99	2,07	3,79	0,007208	IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-4; SNORD116-22; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNRPN; SNHG14
16864159	6,79	4,89	3,73	0,031582	RPS11; SNORD35B
17057460	3,67	1,77	3,72	0,016088	SNORA5A; TBRG4
16688022	8,6	6,72	3,69	0,004026	RNU6-371P
16956557	4,42	2,54	3,68	0,002822	RNU6-873P
17119456	6,24	4,36	3,68	0,002934	GNB2L1; SNORD95; SNORD96A
16916559	3,08	1,2	3,68	0,005956	SNORD119
17120092	4,2	2,33	3,67	0,000112	LINC01359; RP11-182H0.3
17100899	7,13	5,26	3,67	0,003522	RNA5SP174
16808306	4,46	2,58	3,66	0,000039	PPIP5K1; LOC100508782; AC011330.5
16713085	4,37	2,49	3,66	0,010766	KIF5B
17046876	5,85	3,99	3,64	0,004297	PMS2P1; PMS2L2; PMS2P8; RP11-313P13.3; RP11-313P13.4; DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11; PMS2P5; PMS2P9; PMS2P4; PMS2P11; PMS2P6; LOC441259; PMS2
17058776	5,85	3,99	3,64	0,004297	PMS2P1; PMS2L2; PMS2P8; RP11-313P13.3; RP11-313P13.4; DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11; PMS2P5; PMS2P9; PMS2P4; PMS2P11; PMS2P6; LOC441259; PMS2
17021385	4,3	2,45	3,62	0,012344	SYNCRIP
17021162	4,56	2,71	3,61	0,000138	RNU6-130P
16995717	3,19	1,34	3,61	0,018629	SNORD72
17102272	3,32	1,47	3,6	0,000263	SCARNA23
17124564	4,28	2,43	3,6	0,005738	LOC101929381; RP11-460N20.5; RP11-479O9.2
17058643	3,86	2,02	3,6	0,01173	RNA5SP233
16969988	8,02	6,18	3,6	0,011858	RNU1-138P
16702455	4,27	2,43	3,59	0,000214	RNU6-1095P
16989815	7,17	5,33	3,59	0,001959	RNU6-572P
16788683	4,46	2,63	3,56	0,000965	SNORD114-21
16818588	6,36	4,54	3,54	0,00299	RNA5SP419
16798230	3,35	1,52	3,54	0,014916	SNORD116-27
16701324	5,35	3,53	3,53	0,013436	HNRNPU
16747336	6,73	4,92	3,52	0,014795	SCARNA10

16976131	8,27	6,46	3,52	0,027742	RNA5SP361
17061127	6,15	4,34	3,51	0,000354	RASA4; RASA4B; POLR2J4; AC004985.12; RP11-514P8.6; RP11-514P8.8; RP5-1022114.1; RP5-1165K10.2
17121352	5,34	3,53	3,51	0,002479	SNX29; SNX29P2; SNX29P1; LOC101929304; AC007601.2
16697299	4,44	2,64	3,48	0,011446	TPR
16933623	4,9	3,11	3,46	0,000017	SNORD125; MIR3653
16989054	4,69	2,9	3,46	0,003177	RAD50
16780077	2,9	1,14	3,39	0,000229	RNU6-61P
16788665	5,26	3,5	3,39	0,00143	SNORD114-15
17124748	5,18	3,42	3,39	0,001988	LOC493754; GSI-124K5.12
16798442	5,86	4,1	3,39	0,006075	RNA5SP390
16854230	7,64	5,88	3,39	0,007252	RNU6-702P
16788653	3,02	1,26	3,38	0,003354	SNORD114-9
16678245	3,9	2,15	3,37	0,007714	RNA5SP77
16874643	8,1	6,35	3,36	0,000068	SNORD88A
16870800	6,3	4,56	3,36	0,025573	RNA5SP469
16857913	4,61	2,86	3,35	0,016263	HNRNPM
16889954	7,6	5,87	3,33	0,000852	SNORD51
16806936	6,15	4,42	3,32	0,000742	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
16919227	6,47	4,75	3,31	0,037904	SNORA71C
16744232	4,83	3,11	3,3	0,006292	RNA5SP350
16779757	3,21	1,5	3,28	0,00036	RNU6-66P
16969646	6,82	5,11	3,28	0,022086	RNU6-431P
16698232	5,1	3,39	3,27	0,00617	RNU6-487P
17124534	4,31	2,61	3,25	0,005318	LOC101929381; RP11-460N20.5; RP11-479O9.2
16762470	5,42	3,72	3,25	0,006679	BHLHE41
17086418	4,52	2,83	3,23	0,000458	LOC389765
17051215	6,12	4,43	3,23	0,01106	RNA5SP242
17012781	6,61	4,92	3,21	0,002161	RNA5SP218
16947018	5,94	4,26	3,21	0,003834	RNA5SP145
17123390	6,33	4,65	3,21	0,026566	HMGB1; HMGB1P5; HMGB1P1; CTCFL; HMGB1P4; HMGB1P9
16789955	6,89	5,21	3,2	0,008157	RPPH1
16971377	4,51	2,83	3,19	0,000747	RNU6-1230P
16836072	4,16	2,48	3,19	0,003351	LUC7L3
16977364	5,14	3,47	3,19	0,020799	HNRNPD
17097144	5,67	4,01	3,18	0,000002	RNY4P18
16806968	6,16	4,49	3,18	0,000704	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
17088116	3,03	1,37	3,17	0,003854	MIR4668
16942038	5,76	4,1	3,16	0,021835	RNU6-1181P
17005868	5,93	4,27	3,16	0,035552	HIST1H4K; HIST1H4J; HIST1H4I; HIST1H4A; HIST1H4D; HIST1H4F; HIST1H4C; HIST1H4H; HIST1H4B; HIST1H4E; HIST1H4L; HIST2H4A; HIST4H4; HIST2H4B
17120006	4,95	3,29	3,15	0,001001	SEPT7P2; SEPT7P9; LOC645513; LOC101926980; RP11-33B1.1; LOC100287934; LOC101930657; RP11-206L10.9
16889627	2,73	1,08	3,14	0,012799	SNORD70
16802696	9,57	7,92	3,14	0,013955	RNA5SP399

16877760	5,4	3,75	3,13	0,009023	RNU6-936P
16817553	5,64	4	3,11	0,002291	CTB-134H23.2; LOC613037; NPIPB9; NPIPB8; NPIPB15; LOC101929910; NPIPB11; NPIPB6; NPIPB7; RP11-347C12.1; RP11-231C14.4; NPIPB3; NPIPB5; NPIPB4; LOC101060275; NPIPA5; PDXDC2P; RP11-166B2.1; RP11-419C5.2
17119802	5,33	3,7	3,1	0,000622	DKC1; SNORA56; MIR664B
16858710	6,27	4,65	3,07	0,000727	JUNB
16738174	4,65	3,03	3,07	0,003714	FBNP4
16899758	11,55	9,93	3,07	0,021292	RNU1-38P
17119236	11,55	9,93	3,07	0,021292	RNU1-38P
17076203	4,96	3,34	3,06	0,001449	RNU6-533P
16880372	6,33	4,71	3,06	0,021121	RNU1-32P
16669437	5,31	3,7	3,05	0,004892	HIST2H2BA
16874641	7,45	5,85	3,03	0,000031	SNORD88B; C19orf48; SNORD88C
17120706	3,59	1,99	3,03	0,000086	PPFIBP1; LOC729222; RP11-582E3.4; ALK
16835538	5,95	4,34	3,03	0,004147	RNU6-826P
17095956	7,35	5,76	3,02	0,000133	LOC101927993; RP11-274J16.5
16670492	4,84	3,25	3,02	0,02129	MRPS21
16904972	5,48	3,89	3,01	0,000713	RNU6-1006P
16818927	4,55	2,96	3	0,001055	CHD9
16675354	3,85	2,26	3	0,00454	CDC73
17056031	4,76	3,17	3	0,008269	HNRNPA2B1
16903419	3,81	2,23	2,99	0,000471	RNU6-715P
16784965	5,3	3,72	2,99	0,00282	RNU6-398P
16780867	5,26	3,7	2,95	0,024965	ARGLU1
16867212	5,79	4,23	2,95	0,048418	EEF2
16959206	3,15	1,59	2,94	0,000249	SNORA58
17116355	7,04	5,49	2,94	0,002981	RNU1-41P; RNU1-48P
17117092	7,04	5,49	2,94	0,002981	RNU1-41P; RNU1-48P
16825699	7,03	5,47	2,94	0,013696	LOC613037; LOC101929910; RP11-347C12.1; NPIPB3; NPIPB5; NPIPB4; LOC101060275; NPIPA5; NPIPB11; RP11-231C14.4; NPIPB6; NPIPB9; NPIPB8; RP11-166B2.1; CTB-134H23.2
16870200	4,4	2,85	2,92	0,00105	BST2
17114723	4,37	2,82	2,92	0,002635	SPANXC; SPANXD
16722960	5,54	4	2,91	0,003182	RNA5SP338
17064677	4,78	3,25	2,9	0,021552	RNA5SP250
16816700	8,26	6,73	2,88	0,010409	RNU6-1005P
16741637	3,92	2,4	2,87	0,00045	RNU6-292P
16956027	4,58	3,05	2,87	0,002516	TMF1
17053049	4,42	2,9	2,87	0,02056	RNU6-650P
16837326	5,01	3,5	2,86	0,010904	PRKAR1A; RP11-120M18.2
17125566	7,74	6,22	2,85	0,012867	FTH1P8
16711442	3,81	2,3	2,85	0,04262	GDI2
16907780	3,62	2,11	2,85	0,049465	RNA5SP117
16670212	4,57	3,07	2,84	0,048036	RNVU1-14
16733848	4,85	3,35	2,82	0,000063	RP11-326C3.7
17038309	5,86	4,37	2,82	0,009356	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
16878729	4,95	3,45	2,82	0,01143	RNA5SP90

16833037	3,66	2,17	2,82	0,048122	SUZ12
16881293	3,88	2,38	2,81	0,004871	ZNF638; ZNF638-IT1
16859253	5,25	3,76	2,81	0,039903	TPM4
17096326	6,94	5,45	2,8	0,004097	RNU6-798P
17072371	4,12	2,64	2,79	0,000556	RNU6-628P
17121592	3,64	2,16	2,79	0,005172	CCDC144A; CCDC144CP; CCDC144B; RP11-219A15.1
16896650	3,75	2,26	2,79	0,018829	SRSF7
16669997	3,99	2,51	2,78	0,003709	NBPF12
16925023	5,65	4,18	2,78	0,03216	SNORA80A
16787530	5,06	3,59	2,77	0,00426	SNORA11B
16679567	5,16	3,68	2,77	0,004755	RNU6-947P
16984930	4,56	3,09	2,77	0,030227	
17087933	4,59	3,13	2,76	0,036977	RAD23B
16812851	3,77	2,31	2,75	0,001303	RNU6-339P
17114581	4,29	2,83	2,75	0,003318	RNU6-985P
17106604	4,88	3,42	2,75	0,021251	NDUFA1
16983742	4,1	2,64	2,74	0,000231	RNU6-760P
16788614	4,7	3,25	2,74	0,000698	SNORD113-9
16783644	4,96	3,5	2,74	0,003781	PNN
16692209	6,33	4,87	2,74	0,004321	NBPF11; NBPF12; NBPF10; NBPF9; NBPF14; NBPF8; NBPF15; NBPF20; NBPF1; NBPF25P; LOC102724250; NBPF23; NBPF26; RP11-458D21.5; NBPF19
16848581	5,9	4,44	2,74	0,012778	RNA5SP448
17125568	7,54	6,08	2,74	0,022654	FTH1P8
17124100	3,87	2,43	2,73	0,003092	GUSBP2; SMA4; LOC653080; LOC102725134; RP11-124L9.2
16665373	4,7	3,26	2,73	0,007896	INADL
16954608	10,47	9,03	2,72	0,009734	RNA5SP132
16868410	3,54	2,09	2,72	0,013463	ZNF121
17010419	3,68	2,24	2,71	0,021491	SENP6
17118660	5,04	3,61	2,7	0,003488	MIR4781
17063534	3,96	2,53	2,69	0,000441	RNU6-797P
16682904	4,79	3,36	2,69	0,001513	HP1BP3
16781266	7,57	6,14	2,69	0,01424	RNU1-16P
17093373	2,69	1,26	2,69	0,017702	SNORD121A
16930938	6,32	4,89	2,69	0,027487	RNU12
16677612	3,99	2,57	2,68	0,000537	RNA5SP76
16880122	4,98	3,56	2,68	0,002699	SPTBN1
16870956	3,07	1,65	2,68	0,003537	ZNF91
16798208	2,85	1,43	2,68	0,041438	SNORD116-21; SNORD116-19; SNORD116-17; SNORD116-20; SNORD116@; RP11-701H24.4
16662296	3,53	2,11	2,67	0,002884	RNA5SP42
17121476	5,6	4,19	2,67	0,003058	HERC2; HERC2P2; HERC2P3; LOC101929047; LOC101929832; HERC2P9; HERC2P5; HERC2P8; HERC2P4
17016025	8,16	6,74	2,67	0,012994	RNU6-801P
16786587	5,83	4,41	2,67	0,013258	FOS
16989736	5,13	3,72	2,66	0,026596	EGR1
16673767	4,79	3,38	2,66	0,033152	PRRC2C

17006881	6	4,59	2,65	0,005656	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
17087002	4,59	3,18	2,65	0,02275	MIRLET7A1
16688487	3,89	2,48	2,65	0,039005	ZRANB2
16684024	4,9	3,5	2,64	0,008234	WASF2
16845713	4,13	2,73	2,64	0,010692	GPATCH8
16991470	11,5	10,1	2,64	0,016438	RNA5SP199
17020930	3,93	2,53	2,64	0,02046	TMEM30A
17120990	5,59	4,19	2,64	0,040428	FTHIP7
16691877	8,31	6,91	2,63	0,000536	RNU1-13P
16692446	8,31	6,91	2,63	0,000536	RNU1-13P
17102095	4,2	2,81	2,63	0,000908	RNU6-266P
16798222	3,42	2,02	2,63	0,010153	SNORD116-25
16918859	4,02	2,63	2,63	0,039851	RBM39
16817391	5,88	4,49	2,62	0,001931	NPIPB8; NPIPB9; NPIPB6; NPIPB15; NPIPB7; CTB-134H23.2
16913737	4,77	3,38	2,62	0,018653	TOP1
17016383	4,42	3,04	2,62	0,038234	HIST1H4D
16982385	3,39	2,01	2,61	0,000091	RNU1-51P
16812243	5,71	4,33	2,61	0,002307	RNU6-415P
16906335	6,6	5,22	2,61	0,008239	RNA5SP114
17026331	5,86	4,47	2,61	0,009314	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
17084237	3,59	2,21	2,61	0,017873	DNAJA1
16994170	3,89	2,5	2,61	0,029394	NSUN2
16662735	2,63	1,26	2,6	0,000045	RNU6-605P
16772821	5,15	3,78	2,59	0,000451	RNU4ATAC12P
17100860	5,15	3,78	2,59	0,000451	RNU4ATAC12P
16743296	3,19	1,82	2,59	0,010109	TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
16782001	5,28	3,91	2,58	0,012336	TRDJ3; YME1L1
17125728	4,16	2,79	2,58	0,014369	LOC102723951; AC023274.4; AC007562.1
16670079	3,84	2,47	2,57	0,002971	PDIA3P1
17023227	4,4	3,04	2,57	0,015315	RNU4-35P
16692580	6,27	4,92	2,56	0,003969	HIST2H3PS2; RP5-998N21.10
16896442	3,42	2,06	2,56	0,007478	EIF2AK2
17038297	6,38	5,03	2,56	0,010769	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16913856	4,53	3,17	2,56	0,025999	SRSF6
17021922	3,65	2,3	2,55	0,003188	PNISR
16854395	4,57	3,21	2,55	0,010656	RNU6-1289P
16663446	4,04	2,69	2,55	0,016957	RNA5SP46
17085779	3,85	2,5	2,55	0,026584	SMC5
17122038	5,94	4,59	2,55	0,031392	AC008753.3
16846993	4,59	3,24	2,55	0,033054	SRSF1
17125262	5,02	3,68	2,54	0,005591	BMS1P20; BMS1P10; RP11-236F9.4; BMS1; LOC101929959; LOC102724031; BMS1P15; BMS1P16; LL22NC03-80A10.6; RP11-492D6.2; RP11-854K16.1; LL22NC03-80A10.12
17115996	6,12	4,78	2,53	0,000158	KRT18P10
16980970	4,79	3,46	2,53	0,00031	RNU6-582P
17112269	3,69	2,37	2,51	0,000761	ATRX

17006863	6,05	4,73	2,51	0,008573	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16893931	3,38	2,06	2,51	0,017322	AC018685.2
16798212	2,58	1,25	2,51	0,024409	SNORD116-23
16675636	2,91	1,59	2,5	0,005515	RNU6-778P
16895076	4,06	2,74	2,5	0,005839	RNA5SP87
17028007	6,3	4,98	2,49	0,007425	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
16678559	5,49	4,18	2,49	0,010505	RNA5SP78
16817363	5,79	4,48	2,49	0,011536	EIF3C; EIF3CL
16805230	4,26	2,95	2,48	0,001608	CHD2
16837230	4,57	3,26	2,48	0,003092	BPTF
16944892	6,07	4,76	2,48	0,047927	RNU6-143P
16709739	4,52	3,21	2,47	0,000127	EMX2
16833742	6,06	4,76	2,47	0,01952	RPL19
16667175	2,86	1,57	2,45	0,001134	SNORA66; RPL5
16835272	4,59	3,3	2,45	0,032525	KPNB1
16828732	5,97	4,68	2,45	0,041954	RNA5SP432
16838581	4,7	3,41	2,45	0,045613	RNF213
16750254	2,92	1,64	2,44	0,000497	RNU6-249P
17077824	6,18	4,89	2,44	0,008305	RNU6-1324P
17089735	5,2	3,91	2,44	0,009643	SPTAN1
16866174	11,38	10,1	2,44	0,016822	RNA5SP199
16963340	3,3	2,02	2,44	0,021356	UBXN7
16959361	5,18	3,9	2,44	0,029484	RNA5SP140
16784365	5,45	4,17	2,43	0,000667	RNU6ATAC9P
16681845	3,73	2,46	2,43	0,00188	PRAMEF11
17118652	2,63	1,35	2,43	0,002228	SNORD38A
16982426	4,25	2,97	2,43	0,030691	YTHDC1
16673032	3,81	2,53	2,42	0,000007	RNA5SP61
17121692	4,81	3,53	2,42	0,000227	AMZ2
16779193	3,22	1,94	2,42	0,0008	RNA5SP28
17087682	3,09	1,82	2,42	0,001478	RNU6-329P
16698529	4,2	2,93	2,42	0,009573	NUCKS1
16819792	9,93	8,66	2,42	0,027061	RNA5SP428
16713307	3,5	2,22	2,42	0,03638	RNU6-1167P
16865048	3,24	1,97	2,41	0,000886	MIR520B
16802720	3,49	2,22	2,41	0,003106	ARIH1
16824481	5,08	3,82	2,41	0,004019	SMG1; BOLA2; LOC101060386
17026318	6,35	5,08	2,41	0,012518	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16970894	3,31	2,05	2,4	0,00278	RNU6-1214P
17011338	4,97	3,71	2,4	0,007064	RNU6-527P
16663317	5,99	4,72	2,4	0,023823	YBX1
17084268	4,12	2,86	2,4	0,02787	CHMP5
16825306	5,8	4,54	2,39	0,011866	EIF3C; EIF3CL
16811372	5,92	4,66	2,39	0,025312	PKM
16881061	2,73	1,48	2,38	0,000094	RNU6-1216P

17121474	5,05	3,8	2,38	0,002183	HERC2; HERC2P2; HERC2P3; LOC101929047; LOC101929832; HERC2P9; HERC2P5; HERC2P8; HERC2P4
16763968	3,36	2,11	2,38	0,016998	SNORA2B
17075563	7,7	6,45	2,38	0,033912	RNU1-148P
16843074	4,95	3,71	2,37	0,000184	RNY4P13
16917746	3,03	1,79	2,37	0,001594	RNA5SP477
16904039	4,33	3,08	2,37	0,003005	BAZ2B
16985852	4,09	2,85	2,37	0,014063	BDP1
16914704	4,29	3,04	2,37	0,036604	DDX27
17114713	3,11	1,87	2,36	0,00002	SPANXA1; SPANXA2; SPANXC
16849576	5,76	4,52	2,36	0,001903	LGALS3BP
17121590	3,78	2,54	2,36	0,008915	CCDC144A; CCDC144CP; CCDC144B; RP11-219A15.1
16775338	3,36	2,12	2,36	0,009748	PIBF1
16788663	4,2	2,97	2,36	0,042621	SNORD114-14
16766283	4,24	3	2,36	0,04898	PTGES3
16919408	3,08	1,85	2,35	0,004317	OSER1
16985794	3,42	2,19	2,35	0,01355	GTF2H2C_2; GTF2H2C; GTF2H2; GTF2H2B; GTF2H2D
17031209	4,4	3,17	2,35	0,013728	BRD2
16858235	5,27	4,04	2,35	0,026041	ILF3
16994942	6,48	5,25	2,35	0,03664	RNU6-363P
16678949	3,8	2,57	2,34	0,000162	RNY4P16
16808296	4,62	3,39	2,34	0,00147	RNU6-354P; RNU6-610P
16942040	3,82	2,6	2,34	0,002683	RNU6-483P
16857315	4,59	3,36	2,34	0,006086	SAFB
16924551	5,02	3,79	2,34	0,019727	APP
16847605	4,57	3,35	2,34	0,029282	CCDC47
16924143	4,56	3,34	2,33	0,000332	KMT2C; BAGE2
16808330	4,39	3,17	2,33	0,002536	PPIP5K1; LOC100508782; AC011330.5
16832658	3,78	2,56	2,33	0,004271	TAOK1
17021049	4,81	3,6	2,32	0,039048	HMGN3
16676228	4,28	3,06	2,32	0,049911	ZC3H11A; LOC441155
16957106	3,62	2,41	2,31	0,027503	IFT57
16882039	4,19	2,99	2,3	0,000565	RNU6-685P
16818580	6,56	5,35	2,3	0,00083	RNA5SP415
16811391	4,22	3,02	2,3	0,000917	PARP6
17051236	3,69	2,49	2,3	0,010814	CALU
17089622	4,01	2,81	2,3	0,014596	TMSB4XP4
16695818	2,98	1,77	2,3	0,016515	RNA5SP62
16983000	7,04	5,83	2,3	0,039894	RNA5SP176
16912625	3,96	2,75	2,3	0,040588	MAPRE1
16786133	4,33	3,14	2,29	0,003481	RBM25
17121430	4,16	2,96	2,29	0,008294	ERVK13-1; CTD-2270P14.1
16894557	10,79	9,6	2,29	0,02079	RNA5SP85
16791909	3,75	2,55	2,29	0,027185	BAZ1A
17125294	6,41	5,21	2,29	0,03415	HSPB1P1; HSPB1
17058413	3,93	2,74	2,28	0,000381	GTF2IRD2P1

17030833	5,89	4,7	2,28	0,011566	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
17125292	6,46	5,27	2,28	0,022483	HSPB1; HSPB1P1; HSPB1P2
16708887	3,93	2,74	2,28	0,029619	SLK
17116650	5,3	4,12	2,27	0,0021	RNU1-86P; RNU1-107P
16712451	3,05	1,86	2,27	0,002866	RNU6-306P
17045069	3,24	2,06	2,27	0,012046	RNA5SP229
16847393	5,5	4,32	2,27	0,021263	SCARNA20
16973265	5,8	4,63	2,25	0,004903	RNA5SP174
16998463	3,45	2,28	2,25	0,02643	CHD1
17108003	5,71	4,55	2,24	0,000001	BGN
16927731	4,25	3,08	2,24	0,000164	IGLV1-50
16974412	4,11	2,95	2,24	0,000774	BOD1L1
16690888	3,82	2,65	2,24	0,002142	RNU6-151P
16818522	5,51	4,35	2,24	0,003106	RNA5-8SP2
16703251	4,46	3,3	2,24	0,004953	KIAA1217
16660828	4,66	3,49	2,24	0,016015	SRRM1
17126016	6,63	5,48	2,23	0,002951	MIR4469
16693976	5,52	4,36	2,23	0,008725	MUC1
16713230	4,38	3,22	2,23	0,010462	PARD3
16710126	4,82	3,67	2,22	0,000525	HTRA1
17088122	3,26	2,11	2,22	0,002013	RNA5SP295
17121598	2,49	1,34	2,22	0,002171	CCDC144A; CCDC144B; CCDC144CP; USP32P2; RP11-219A15.1
16782078	6,33	5,18	2,22	0,004	TRAJ23
16997316	3,6	2,45	2,22	0,0129	COL4A3BP
16912138	3,04	1,89	2,22	0,047332	RNU6-1257P
16662744	4	2,86	2,21	0,001773	NDUFS5; RPL10
16893697	4,26	3,12	2,21	0,004563	LOC728323; AC093642.5
16977340	4,25	3,1	2,21	0,006812	HNRNPD
16715053	4,28	3,13	2,21	0,010729	RNU6-571P
16837065	3,76	2,62	2,21	0,021517	CEP95
16809403	3,79	2,65	2,2	0,000438	MYO5C
16705399	4,13	3	2,2	0,003817	CCAR1
16662755	4,3	3,16	2,2	0,01443	MACF1
17086634	4	2,87	2,2	0,033239	CKS2
16837004	4,49	3,35	2,2	0,039471	DDX42
16878585	6,87	5,74	2,19	0,000527	SNORD53
16789303	2,77	1,63	2,19	0,00071	RNU4-68P
17058460	3,99	2,86	2,19	0,000961	BAZ1B
16669454	7,01	5,88	2,19	0,002876	EMBP1
16856257	4,83	3,7	2,19	0,004743	PTBP1; MIR4745
17013283	4,19	3,06	2,19	0,007234	UTRN
16788691	2,46	1,33	2,19	0,007408	SNORD114-25
17021452	3,99	2,86	2,19	0,032223	RARS2
16706818	2,96	1,84	2,18	0,000193	RNU6-325P

16946258	4,1	2,97	2,18	0,001249	RNU6-736P
17071257	4,47	3,34	2,18	0,003523	RNU6-703P
17113744	3,67	2,55	2,18	0,020089	CUL4B
17075731	4,15	3,03	2,18	0,020259	CLU
17119872	4,73	3,61	2,17	0,000466	LOC101926980; LOC100287934; LOC101930657; RP11-206L10.9; SEPT7P2; SEPT7P9; LOC645513; RP11-33B1.1
16976653	5,18	4,06	2,17	0,000681	RNU6-784P
16668601	3	1,88	2,17	0,002465	RNA5SP54
16723468	4,32	3,2	2,17	0,024558	CAPRIN1
16949907	2,53	1,41	2,17	0,030935	LINC00969; SDHAP2
17062971	3	1,89	2,16	0,000266	RNU6-1010P
17094432	4,07	2,96	2,16	0,003943	RNA5SP283; RNA5SP284; LINC00537; RNA5SP519
17084363	6,16	5,04	2,16	0,006204	ANXA2P2
17044568	3,94	2,84	2,16	0,014232	TAX1BP1
16959575	2,98	1,87	2,16	0,014457	RNU6-1284P
16798250	4,3	3,19	2,16	0,018428	IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-4; SNORD116-22; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNRPN; SNHG14
17050002	3,81	2,7	2,16	0,027838	KMT2E
16983159	3,26	2,15	2,16	0,030864	RNA5SP177
16824825	6,38	5,27	2,16	0,031033	NPIPB5; NPIPB3; NPIPB4; LOC613037; NPIA5; LOC101929910; LOC101060275; NPIPB11; NPIPB8; NPIPB9; RP11-347C12.1; RP11-231C14.4
16852568	7,04	5,92	2,16	0,033808	RNU6-742P
16692452	4,85	3,75	2,15	0,000407	NBPF26; NBPF14
16737200	3,76	2,66	2,15	0,001124	CD59
16797130	3,27	2,16	2,15	0,002217	RNU6-684P
16795987	2,77	1,66	2,15	0,002271	TRIP11
16670250	6,12	5,01	2,15	0,007391	NBPF15; NBPF8; NBPF11; NBPF12; NBPF14; NBPF9; NBPF10; NBPF26; NBPF1; NBPF20; NBPF25P; LOC102724250; NBPF23; RP11-458D21.5
17002237	5,07	3,97	2,15	0,009634	AC008694.3
16712605	5,35	4,24	2,15	0,011662	RNU6-632P
17081211	2,75	1,65	2,15	0,021244	RNU6-1255P
16974873	3,92	2,82	2,15	0,023174	DHX15
17116671	2,96	1,86	2,14	0,000058	RNU6-1314P
17121348	5,6	4,5	2,14	0,000551	PKDIP5; LOC399491; RP11-958N24.2; PKD1; PKDIP1; LOC101060429; LOC101930075; NPIPA1; NPIPA3; NPIPA2; NPIPA7; NPIPA8; NPIA5; RP11-1212A22.1; RP11-958N24.1; AC138969.4
16938935	3,84	2,74	2,14	0,004591	GOLGA4
16816406	5,36	4,27	2,14	0,008461	RNU6-1340P
16956283	5,1	4	2,14	0,010573	RNU6-1270P
17124276	4,18	3,09	2,13	0,004329	RP11-554D15.3
16745507	2,73	1,64	2,13	0,015481	MIRLET7A2
17011832	5,35	4,27	2,12	0,000265	MARCKS
16912453	3,13	2,04	2,12	0,000296	RNA5SP481
16888610	4,78	3,69	2,12	0,000325	COL3A1
16993506	2,87	1,79	2,12	0,001384	CNOT6
17068582	3,46	2,38	2,12	0,002133	HOOK3
17105179	4,68	3,59	2,12	0,043965	MIR1321
16940839	3,97	2,89	2,11	0,000217	RBM6

16870854	2,46	1,39	2,11	0,00125	ZNF676
17048246	3,14	2,06	2,11	0,001652	AKAP9
16812940	4,69	3,61	2,11	0,002183	RNU6-185P
16746640	3,75	2,67	2,11	0,003231	ERC1
16881512	2,7	1,63	2,11	0,007472	RNU6-111P
16808334	4,29	3,21	2,11	0,01594	PPIP5K1; AC011330.5
17115505	4,68	3,6	2,11	0,021532	FLNA
16763540	4,22	3,14	2,11	0,040099	SLC38A2
16850337	4,01	2,94	2,11	0,044995	NSF; NSFP1; LOC101930324
16968719	5,81	4,74	2,1	0,002605	RNU6-818P
16950171	3,27	2,19	2,1	0,005314	RNU6-621P
16710481	4,43	3,36	2,1	0,006062	DOCK1
16955442	3,5	2,43	2,1	0,006902	ARF4
16687851	3,65	2,58	2,1	0,010434	MYSM1
16782010	8,03	6,96	2,1	0,011349	TRAJ59
17015987	4	2,93	2,1	0,012826	DEK
17121360	4,35	3,28	2,09	0,001097	RP11-1166P10.1; ARHGAP23; ARHGAP23P1
17051672	3,38	2,32	2,09	0,002672	MKLN1
17053019	4,06	3	2,09	0,005066	CUL1
17125970	4,46	3,4	2,09	0,005358	MIR4632
17048536	5,09	4,03	2,09	0,005512	RNU6-1328P
16897026	4,77	3,71	2,09	0,010686	ZFP36L2
16886564	3,8	2,74	2,09	0,012529	FMNL2
16902931	4,69	3,63	2,09	0,013111	RNU6-175P
17004612	4,23	3,17	2,09	0,020446	DSP
16870782	2,65	1,59	2,09	0,021167	ZNF737
17120704	2,93	1,87	2,08	0,000119	LOC729222; RP11-582E3.4; PPFBP1; ALK
16879239	4,07	3,01	2,08	0,000899	RNU6-951P
17125752	2,39	1,33	2,08	0,001182	LOC102723951; UBE2Q2P2; AC023274.4; AC007562.1
17119342	5,15	4,09	2,08	0,003009	RNU6-367P
16753895	4,38	3,32	2,08	0,007154	CPSF6
16858468	5,37	4,31	2,08	0,013123	PRKCSH
16714597	4,83	3,77	2,08	0,021452	CCDC6
16736847	3,79	2,73	2,08	0,028879	LIN7C
17102129	3,94	2,88	2,08	0,045287	SAT1
16747394	5,33	4,28	2,07	0,000937	PTMS
16978976	3,97	2,92	2,07	0,007682	CFI
17021004	4,06	3	2,07	0,019916	PHIP
16685076	3,79	2,74	2,07	0,043847	SFPQ
16701398	4,65	3,61	2,06	0,000601	SMYD3-IT1
16786058	2,52	1,48	2,06	0,003104	SNORD56B
17050736	4,33	3,29	2,06	0,005387	LSM8; NAA38
17117046	5,46	4,41	2,06	0,00584	RNU1-95P; RNU1-128P
16732674	3,14	2,1	2,06	0,006848	RNU4ATAC5P
16997374	6,14	5,1	2,06	0,031191	RNA5SP186

17125788	5,79	4,74	2,06	0,033354	HIST1H2BN; HIST1H2AK
16953199	4,2	3,16	2,06	0,034562	SMARCC1
16896279	3,41	2,37	2,06	0,045589	DPY30
16747594	4,7	3,67	2,05	0,000002	ATN1
17000233	3,35	2,31	2,05	0,001948	RNA5SP193
17122448	2,76	1,73	2,05	0,004724	ANKRD36B; ANKRD36; ANKRD36BP2
17003401	4,09	3,06	2,05	0,021142	LOC202181
16966895	3,12	2,09	2,04	0,00077	RNU6-746P
16762489	4,05	3,02	2,04	0,001103	ITPR2
16722278	5,06	4,03	2,04	0,001512	SPON1
16927749	2,58	1,55	2,04	0,004999	IGLV1-44
16661567	3,92	2,9	2,04	0,005465	PHACTR4
16877836	3,31	2,28	2,04	0,007374	RAB10
16899560	10,29	9,27	2,04	0,022412	RNA5SP99
16788685	3,31	2,28	2,04	0,024528	SNORD114-22
16657489	3,92	2,9	2,04	0,024565	RP11-206L10.4
16811936	4,1	3,08	2,03	0,001035	SCAPER
16757979	4,22	3,2	2,03	0,002876	UNC119B
16750325	3,91	2,88	2,03	0,029593	ANO6
16730965	6,15	5,12	2,03	0,03096	RNU6-654P
16869293	5,21	4,2	2,02	0,002487	C19orf43
16856497	4,76	3,74	2,02	0,002855	CIRBP
16853377	3,34	2,33	2,02	0,011493	THOC1
16881153	4,18	3,16	2,02	0,012365	PCBP1
16884062	2,86	1,84	2,02	0,013235	GCC2
16824193	5,74	4,72	2,02	0,017749	NPIPA3; NPIPA2; NPIPA5; NPIPA1; NPIPA7; LOC102724993; NPIPA8; PKD1P1; NPIPPI; AC138969.4; RP11-1212A22.4; LOC399491; LOC101930075
16788749	4,13	3,11	2,02	0,021338	MIR1185-1
16798210	4,05	3,04	2,01	0,001247	IPW; SNORD107; PWARSN; SNORD116-4; SNORD116-22; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNRPN; SNHG14
17119028	6,26	5,26	2,01	0,001255	RNA5SP415
16860168	2,89	1,88	2,01	0,001589	ZNF431
17125822	5,32	4,32	2,01	0,012068	CACNG8; MIR935
17067326	3,98	4,99	-2,01	0,000009	MIR3622A
16874187	4,2	5,21	-2,01	0,004911	CGB; CGB5; CGB8; CGB1
16913848	2,8	3,81	-2,01	0,008601	RN7SKP100
17060989	4,34	5,34	-2,01	0,013501	RASA4; RASA4B; RASA4CP; LOC102725198; RP11-514P8.6; RP11-514P8.8; RASA4DP
17119954	3,01	4,02	-2,02	0,002515	FLJ43315; LOC442028; LOC101927088; LOC101927527; LOC101929518; AC097374.2
17120280	2,26	3,28	-2,02	0,00888	LOC101927345; LOC101059949; LOC101060632
16688466	3,29	4,31	-2,02	0,016783	RP11-99H8.1
16989448	2,53	3,55	-2,02	0,022223	CTB-138E5.1
16769596	2,79	3,81	-2,02	0,045527	RNU7-94P
17075757	3,92	4,94	-2,03	0,002583	MIR3622B; MIR3622A
16688792	1,51	2,53	-2,03	0,002683	RNA5SP22
17117609	2,25	3,27	-2,03	0,00427	KRTAP21-1; LOC101927016; LOC647264
16724751	2,17	3,19	-2,03	0,026509	ORSL2
16927756	2,03	3,06	-2,03	0,029231	IGLV1-40; IGLC1; IGLV

16818590	3,19	4,21	-2,04	0,000935	RNA5SP420
16723100	2,32	3,35	-2,04	0,002126	MIR610
16953592	3,37	4,4	-2,04	0,008518	TMEM89
17044298	3,27	4,3	-2,04	0,01918	RNU7-143P
16946532	3,94	4,98	-2,04	0,024127	RNU7-47P
17080721	4,35	5,38	-2,04	0,034037	MIR4663
17125790	3,71	4,74	-2,05	0,001134	RP11-432M8.12
17123102	2,13	3,17	-2,05	0,004372	FAM230C; FAM230B; KB-1183D5.13; LOC102723857
17115033	4,22	5,26	-2,05	0,005227	MIR105-1
17123810	3,29	4,33	-2,05	0,021034	LINC01088; RP11-438E5.1
16805287	5,44	6,48	-2,05	0,026539	MIR3175
17118970	5,44	6,48	-2,05	0,026539	MIR3175
16816138	2,97	4	-2,05	0,043345	MIR3670-1; MIR3670-2
16991635	2,04	3,09	-2,06	0,000198	CTC-436K13.2
17125264	4,28	5,32	-2,06	0,01532	LOC101929959
16842515	5,1	6,14	-2,06	0,015953	MIR4522
16843602	3,7	4,75	-2,07	0,026541	CCL3L3; CCL3L1
16657440	3,16	4,21	-2,08	0,008823	MIR1302-2; MIR1302-9; MIR1302-10; MIR1302-11; RP11-34P13.3; XYyac-YRM2039.3; AC140725.4; AC008993.3
17112191	1,72	2,78	-2,09	0,000235	MIR545
16839692	2,18	3,24	-2,09	0,002477	ORIE2
17097811	3,09	4,15	-2,09	0,009995	MIR147A
17122708	3,11	4,17	-2,09	0,015777	FAM182A; FAM182B; FAM27C; FAM27B; LOC101928654; RP11-368M16.3; RP11-548K12.12; AC144838.3
16841481	2,56	3,63	-2,09	0,049041	MIR1269B
17103620	2,94	4,01	-2,1	0,009888	GAGE12C; GAGE12H; GAGE12E; GAGE12D; GAGE12B; GAGE2A; GAGE8; GAGE1; GAGE12F; GAGE12J; GAGE2D; GAGE12G; GAGE2B; GAGE13; GAGE2E; GAGE2C; GAGE4; GAGE5; GAGE6; GAGE12I; GAGE7; GAGE10; GAGE3
17025066	2,43	3,52	-2,12	0,000078	RNU6-824P
16989804	2,38	3,47	-2,12	0,005306	RNA5SP194
17097600	3,81	4,9	-2,13	0,002124	RP11-9M16.2
17085991	2,34	3,43	-2,13	0,007517	RNU6-1228P
16802160	2,84	3,93	-2,13	0,009073	MIR4311
17125866	4,22	5,32	-2,14	0,004344	MIR3135A
16926386	2,53	3,63	-2,14	0,036307	KRTAP10-2
17067133	3,7	4,81	-2,15	0,004977	RNA5SP258
17103661	2,92	4,02	-2,15	0,008584	GAGE12F; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE12E; GAGE12D; GAGE12B; GAGE7; GAGE12I; GAGE2A; GAGE1; GAGE12J; GAGE2D; GAGE2B; GAGE13; GAGE2E; GAGE2C; GAGE4; GAGE5; GAGE8; GAGE6; GAGE3
17123854	2,66	3,77	-2,15	0,008763	RP11-125O18.1
17121434	4,7	5,81	-2,15	0,016723	LOC388210; LOC400499; CTD-3088G3.8
16902141	1,55	2,66	-2,16	0,000821	RNU7-190P
16697217	3,84	4,96	-2,17	0,025505	RNU7-13P; RNU7-41P
17125378	2,09	3,21	-2,18	0,001798	LOC101928381; RP11-15J10.8; RP11-250H24.6; RP11-460E7.9; RP11-350D23.4
17103647	2,83	3,95	-2,18	0,012063	GAGE12F; GAGE12J; GAGE2D; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE2B; GAGE13; GAGE12E; GAGE12D; GAGE2E; GAGE2A; GAGE2C; GAGE4; GAGE12I; GAGE8; GAGE12B; GAGE5; GAGE6; GAGE7; GAGE1; GAGE3; GAGE10
16781354	2,62	3,75	-2,19	0,0003	OR11H12; OR11H2
17126014	3,32	4,44	-2,19	0,000977	MIR3135B
16935724	1,59	2,72	-2,19	0,00178	PACSIN2
16838696	3,65	4,79	-2,19	0,011169	MIR4730

16927856	3,21	4,34	-2,19	0,018951	IGLJ3
16683237	2,3	3,43	-2,19	0,047347	MIR4253
16864565	3,99	5,13	-2,2	0,018259	SNAR-F
17001256	2,53	3,68	-2,21	0,000687	PPP2R2B; RNA5SP196
16951140	2,27	3,41	-2,21	0,004163	MIR548I2; MIR548I1; MIR548I3
16946511	4,05	5,2	-2,22	0,009418	RN7SKP25
16658097	4,26	5,41	-2,22	0,011247	RP3-395M20.7
17117586	3,44	4,6	-2,22	0,03483	LOC400590; LOC646021
17048876	2,89	4,05	-2,23	0,008859	ARPC1A
16900166	4,23	5,39	-2,24	0,005211	IGKV1D-33; IGKV1-33; IGKC; IGKV1D-17; IGKV1-27; IGKV1D-32; IGKV1-32; IGKV1D-27
17042431	3,86	5,03	-2,25	0,003751	MIR3135B
16900116	3,76	4,93	-2,25	0,035831	IGKV1-9
17082416	5,63	6,8	-2,25	0,048782	MIR661
17020960	2,45	3,63	-2,26	0,002292	RNU6-155P
16832307	2,77	3,95	-2,26	0,004697	FAM27L
17126294	1,93	3,11	-2,26	0,017607	LOC101930441
16679591	4,82	6	-2,27	0,001634	RNU6-999P
16881242	3,55	4,73	-2,27	0,008038	OR7E91P
16735727	1,22	2,4	-2,27	0,04013	RNU7-28P
16772535	3,86	5,04	-2,27	0,042647	RP11-495K9.9
17026034	2,18	3,36	-2,28	0,004904	XX-C2158C6.3
16664579	2,27	3,46	-2,28	0,00831	MIR4421
16950517	2,04	3,23	-2,28	0,024436	LOC101930660; RP11-380O24.1
16882720	4,96	6,16	-2,29	0,035354	IGKV1D-39; IGKV1-39; IGKC; IGKV1-17
16792454	2,66	3,86	-2,31	0,015981	MIR548Y
16704237	2,32	3,53	-2,31	0,036691	RNU7-193P
17123020	2,99	4,21	-2,33	0,004637	LA16c-83F12.6
16923670	2,44	3,66	-2,33	0,009581	KRTAP12-3
17063814	4,44	5,66	-2,33	0,024846	TRBV11-1
16863968	4,45	5,67	-2,34	0,00351	SNAR-G1
16691766	2,18	3,41	-2,34	0,004585	ANKRD20A12P
17103750	3,67	4,9	-2,35	0,00098	MIR500B
16931563	4,05	5,29	-2,36	0,019004	ALG12; CITF22-1A6.3
17125350	2,73	3,98	-2,37	0,002764	LOC101928381; RP11-15J10.8; RP11-460E7.9; RP11-350D23.4
17052622	4,34	5,58	-2,37	0,003593	TRBV23-1
16882726	4,21	5,46	-2,37	0,006272	IGKV1D-33; IGKV1-33; IGKV1D-17; IGKV1-27; IGKV1D-32; IGKV1-32; IGKV1D-27; IGKC
16974224	2,51	3,76	-2,39	0,004858	MIR548I2; MIR548I1; MIR548I3
17095564	3,54	4,8	-2,39	0,011111	MIR4289
17068365	2,03	3,29	-2,4	0,000424	RNU6-356P
17119780	3,52	4,78	-2,4	0,003719	MIR1587
17119240	2,73	3,99	-2,4	0,012358	MIR4267
16841689	2,37	3,64	-2,41	0,007974	AC005324.7
17121144	2,78	4,07	-2,43	0,008984	LOC100996379; LOC102723534
16858208	4,54	5,84	-2,46	0,030406	MIR1238
16797516	4,04	5,35	-2,47	0,02082	EPC1; IGHV3-33

17099699	4,81	6,11	-2,47	0,025492	MIR3689B
17051157	3,17	4,49	-2,49	0,037803	RNU7-27P
16756158	5,34	6,66	-2,5	0,001948	RNA5SP370
16900148	2,02	3,36	-2,52	0,005183	IGKV2-24
16782682	5,16	6,49	-2,52	0,006814	RNA5SP383
17025664	4,01	5,35	-2,53	0,030117	MIR1913
17094237	2,2	3,54	-2,54	0,001756	RP11-216M21.7
16902844	3,96	5,31	-2,54	0,012575	AC140481.4
16927578	1,62	2,97	-2,55	0,000189	KB-1183D5.14
16728986	2,39	3,74	-2,55	0,00312	MIR548AL
17119090	3,7	5,06	-2,56	0,003864	MIR4730
17117641	5,02	6,38	-2,56	0,015324	LOC101929634; RP11-982M15.8
16805822	2,56	3,93	-2,57	0,004786	IGHV1OR15-9
16822256	4,54	5,9	-2,57	0,015492	LOC101929008; LOC101929038; LOC101930130; LOC101930567; FAM157C; LOC729737; LOC101928706; LOC101929823; LOC388572; LOC101060494; LOC101926894; LOC101930127; LOC100134822; RP4-669L17.10; RP11-304M2.2; LOC101929819; LOC441124; RP11-34P13.14; RP11-504P24.8
16670248	2,61	3,99	-2,59	0,000455	PPIAL4B; PPIAL4C; PPIAL4E
16932732	2,77	4,15	-2,59	0,003089	KB-1183D5.14; KB-1592A4.14; USP41
16874510	5,13	6,51	-2,6	0,026204	SNAR-B2; SNAR-B1
17125254	1,98	3,37	-2,61	0,002028	LOC101929959; BMS1P20
17120314	2,11	3,51	-2,64	0,003431	LOC102725076; FLJ43315
17001132	3,35	4,76	-2,65	0,007176	RNU7-156P
17118050	4,56	5,97	-2,66	0,00919	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
16669501	1,7	3,12	-2,66	0,045811	LINC00328
17121262	1,93	3,36	-2,68	0,001974	GOLGA8J
16974242	1,8	3,23	-2,71	0,016867	RNA5SP153
16882723	3,88	5,32	-2,72	0,003267	IGKV1-37; IGKV1D-37
16680962	3,8	5,24	-2,72	0,004621	MIR4689
17063803	3,44	4,9	-2,74	0,026201	TRBV6-5; IL23A
17027679	3,6	5,06	-2,75	0,000743	DPCR1
17118086	4,55	6,02	-2,75	0,00774	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
16692448	2,66	4,12	-2,76	0,000404	PPIAL4B
17074342	3,4	4,87	-2,76	0,00945	LINC00965
16814183	4,97	6,45	-2,78	0,024712	ARHGDIG
16674269	3,38	4,86	-2,8	0,000194	TEX35
16692553	7,01	8,5	-2,8	0,003322	NBPF20
17099695	4,99	6,47	-2,8	0,02963	MIR3689A
17117969	3,87	5,35	-2,8	0,036922	LOC100652901
17118088	4,45	5,94	-2,81	0,006508	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
17084704	2,99	4,49	-2,82	0,000149	RP11-331F9.3
17118054	4,98	6,48	-2,82	0,00387	RP11-432M8.12
17100951	2,78	4,29	-2,84	0,019364	DUX4; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC100288289
17120310	1,58	3,1	-2,86	0,000773	LOC102725076; LOC102723382
16882815	3,7	5,22	-2,87	0,001856	IGKV1OR-3; IGKV1OR2-2; IGKV1OR-2; IGKV1OR-1; AC128677.4; CH17-132F21.1
16767979	1,71	3,23	-2,87	0,007936	RNU7-106P

17034705	3,77	5,3	-2,89	0,020137	HLA-DRB4
16942552	3,65	5,19	-2,9	0,001764	RNA5SP135
16842832	5	6,53	-2,9	0,003252	MIR4732; MIR144; MIR451A; MIR451B; RP11-20B24.2
17119324	4,95	6,49	-2,91	0,025049	MIR3619
17064542	6,63	8,17	-2,91	0,034871	MIR3907
16927283	2,59	4,14	-2,94	0,001064	KB-1183D5.14; KB-1592A4.14; USP41
16696361	2,24	3,8	-2,95	0,021315	RNU6-773P
16900162	3,54	5,11	-2,98	0,009019	IGKV2-30; IGKV2D-30; IGKC; IGKV2D-28; IGKV2-28; IGKV2-4
16910070	2,57	4,15	-2,99	0,013502	MIR4441
17079513	2,24	3,83	-3,01	0,001617	RNU6-748P
16775234	3,41	5,01	-3,04	0,02359	LOC647264; LOC101927016
16826077	1,57	3,18	-3,05	0,000292	LOC102725458
17020748	5,01	6,63	-3,07	0,000268	RP11-257K9.8
16743554	4,78	6,4	-3,09	0,000085	RNA5SP346
16798553	1,55	3,18	-3,09	0,000257	MIR4509-1; MIR4509-2; MIR4509-3
16685253	2,79	4,42	-3,09	0,000277	RNU4-27P
17078751	3,27	4,91	-3,1	0,010972	REXO1L1P; LOC100288562; REXO1L2P
17012839	1,98	3,64	-3,16	0,000733	MIR548A2
16900136	3,01	4,67	-3,16	0,002817	IGKV1-17
16679892	2,74	4,41	-3,18	0,01666	LOC101928670; RP11-206L10.3; RP11-34P13.13; LOC101928706; LOC101929823; AC138035.2
16711020	1,87	3,54	-3,19	0,005235	RP11-631M21.1; AP005530.2
16942729	3,24	4,93	-3,22	0,026792	DUX4L26; DUX4L9; RP11-413E6.7
16921464	2,91	4,63	-3,3	0,003472	LOC644450
16691969	2,3	4,06	-3,37	0,001589	RP4-791M13.3
17120158	4,46	6,23	-3,42	0,035593	ANKRD20A9P; LOC102723382; LOC102723891
16918169	2,22	4,06	-3,59	0,000099	RP4-760C5.3
16704473	2,21	4,06	-3,6	0,0004	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16951644	6,41	8,26	-3,61	0,02966	MIR4442; TOP2B
17102650	2,16	4,02	-3,64	0,000398	MIR1587
17120308	2,32	4,19	-3,64	0,001553	ANKRD20A12P
16981077	4,59	6,46	-3,66	0,011291	MIR4454
16900156	3,59	5,49	-3,74	0,008051	IGKV2D-28; IGKV2-28; IGKV2-30; IGKV2D-30; IGKC; IGKV2-4; IGKV2OR22-4
16704438	2,16	4,08	-3,77	0,000586	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16973278	4,76	6,68	-3,78	0,044989	DUX4; DBET; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; LOC100288289; DUX4L4; DUX4L26; DUX4L24; DUX4L9; DUX4L13; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; RP11-413E6.7; DUXAP9; DUX4L11
17082935	2,64	4,62	-3,93	0,009775	ZNF250
16850286	5,6	7,58	-3,93	0,013669	MIR4525
16985748	2,06	4,08	-4,05	0,005534	LOC441081; LOC102725466; LOC166994
16973271	4,96	6,97	-4,05	0,022935	DBET; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; LOC100288289; DUX4L4; DUX4; DUX4L24; DUX4L13; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; DUX4L11
16849744	2,69	4,79	-4,29	0,001968	MIR1250
16702759	4,54	6,64	-4,31	0,000249	RNU2-18P
16704842	2,03	4,14	-4,34	0,000452	RNA5SP310; RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312

16882740	2,48	4,61	-4,38	0,003561	IGKV2D-28; IGKV2-28; IGKV2D-30; IGKC; IGKV2-30; IGKV2-4; IGKV2OR22-4
16873645	4,81	6,98	-4,5	0,036398	SNAR-C2; SNAR-C4; SNAR-C5; SNAR-C1; SNAR-C3; SNAR-B2; SNAR-B1; SNAR-E; MCAM
16899476	2,28	4,47	-4,55	0,009779	SNAR-H
16973283	4,86	7,04	-4,55	0,012083	DBET; DUX4; DUX4L24; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; DUX4L13; LOC100288289; DUX4L4; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; DUX4L11
17070478	4,62	6,89	-4,82	0,02938	REXO1L2P; LOC101929601; LOC101930111; REXO1L1P; LOC100288562; LOC101929627; REXO1L12P; REXO1L9P; REXO1L8P; REXO1L3P; REXO1L1; REXO1L10P
17081297	4,59	6,87	-4,87	0,000542	OC90; RP11-240B13.2
16816018	2,28	4,59	-4,94	0,006952	MIR365A
17070480	4,17	6,73	-5,92	0,015964	LOC101929601; LOC101930111; REXO1L1P; LOC100288562; LOC101929627; REXO1L12P; REXO1L9P; REXO1L8P; REXO1L2P; REXO1L3P; REXO1L1; REXO1L10P
16965027	3,87	6,48	-6,13	0,002181	USP17L5
17100810	3,35	6	-6,26	0,007345	LOC100507412
17121898	2,24	4,92	-6,4	0,00064	LOC101929826
17103653	2,08	4,92	-7,2	0,000483	GAGE12F; GAGE12J; GAGE2D; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE13; GAGE10; GAGE12E; GAGE12D; GAGE2E; GAGE2A; GAGE2C; GAGE5; GAGE6; GAGE12I; GAGE8; GAGE12B; GAGE4; GAGE7; GAGE3; GAGE2B; LOC102724400; PPP1R3F
16965015	3,55	6,46	-7,5	0,000656	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23
16965007	3,54	6,45	-7,51	0,000578	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L13; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.7; RP11-351I21.6
16705437	2,2	5,14	-7,66	0,006119	MIR1254-1
16965000	3,73	6,71	-7,91	0,000543	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16965011	3,67	6,66	-7,97	0,000715	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L14P; USP17L16P; USP17L17; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P
16965013	3,76	6,76	-8,03	0,000552	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16965017	3,72	6,75	-8,17	0,000513	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16965039	3,48	6,54	-8,3	0,000496	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L13; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16965009	3,53	6,64	-8,69	0,000574	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L14P; USP17L16P; USP17L17; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16965004	2,13	5,31	-9,07	0,000233	USP17L15; USP17L13
17100655	6,01	9,2	-9,17	0,024255	MT-TW
16823889	3,35	6,77	-10,76	0,000547	MIR548H2
16950539	4,3	7,72	-10,77	0,003734	LOC101930660; RP11-380O24.1
17094496	3,32	6,83	-11,36	0,002175	MIR1299
16985065	5,96	9,59	-12,31	0,023225	FKSG49
16737017	4,5	8,36	-14,56	0,002801	DCDC1; DCDC5
17123694	2,46	6,43	-15,73	0,000606	ZNF595
16850428	2,11	7,05	-30,78	0,001124	ROCK1P1

8.2.

EK-2: Peritoneal implant ve asit sıvısından elde edilen hücreler arasındaki istatistiksel olarak anlamlılık gösteren gen ekspresyon değişimleri

Transcript Cluster ID	B Bi-weight Avg Signal (log2)	C Bi-weight Avg Signal (log2)	Fold Change (linear) (B vs. C)	ANOVA p-value (B vs. C)	Gene Symbol
16788616	7,35	2,87	22,33	0,000003	SNORD114-1
16788659	8,63	2,37	76,38	0,000005	SNORD114-12
17116671	3,15	1,86	2,44	0,000032	RNU6-1314P
16788620	5,1	1,26	14,29	0,000036	SNORD114-3
16743340	5,43	2,98	5,47	0,000044	SNORD6; TAF1D; SNORA8
17065663	4,35	1,89	5,48	0,000049	RNU6-729P
16706818	3,11	1,84	2,42	0,000052	RNU6-325P
16682702	5,62	3,34	4,86	0,000061	RNU6-1099P
16779757	2,89	1,5	2,62	0,000078	RNU6-66P
16909411	4,66	2,12	5,82	0,000093	RNY4P19
16874645	5,66	3,59	4,18	0,000126	SNORD88C; C19orf48
16788683	4,07	2,63	2,72	0,000132	SNORD114-21
16760514	10,39	4,04	81,33	0,000148	SCARNA11
16810943	5,9	2,44	11,03	0,000167	SCARNA14
17012709	11	5,54	43,85	0,000202	SNORD100; SNORA33
16750254	2,7	1,64	2,09	0,000205	RNU6-249P
16793923	3,63	1,17	5,5	0,00021	RNU2-14P
16696685	7,77	3,69	16,98	0,000235	SCARNA3
16707882	5,83	2,72	8,6	0,000256	RNU6-271P
16874643	8,27	6,35	3,79	0,000344	SNORD88A
16747394	5,41	4,28	2,18	0,000362	PTMS
17119464	7,75	2,61	35,35	0,000423	SNORD52; C6orf48
17118654	7,34	2,5	28,76	0,000431	SNORD38B; RPS8; SNORD55
16661646	10,72	6,81	14,95	0,00044	RNU11
16881061	2,55	1,48	2,1	0,000442	RNU6-1216P
17122280	5,71	3,6	4,3	0,000445	LOC440895; LIMS3-LOC440895; LOC100507334; LOC100288570; LIMS3; AC013271.3; RP13-1039J1.2; AC108938.5; RP11-1223D19.1
16707925	5,66	3,02	6,25	0,00048	RNU6-1274P
16788697	2,93	1,75	2,28	0,000494	SNORD114-28
17052038	4,2	3,04	2,22	0,000555	RNU6-223P
17021162	4,49	2,71	3,44	0,000561	RNU6-130P
16676215	6,31	5,13	2,27	0,000568	SNORA77
16788614	4,41	3,25	2,24	0,000593	SNORD113-9
17116334	6,32	4,19	4,38	0,000633	RNA5SP520; RNA5SP523
17117055	6,32	4,19	4,38	0,000633	RNA5SP520; RNA5SP523
16966895	3,17	2,09	2,11	0,000634	RNU6-746P
16788665	4,81	3,5	2,46	0,000698	SNORD114-15
17118774	5,82	1,82	16,01	0,00073	SNORA19
17119356	8,14	1,35	110,99	0,000776	SNORA81; EIF4A2; SNORA63; SNORD2; SNORA4; MIR1248

16874641	7,91	5,85	4,17	0,000796	SNORD88B; C19orf48; SNORD88C
16878585	6,94	5,74	2,29	0,000808	SNORD53
16888610	4,71	3,69	2,02	0,000885	COL3A1
17126190	8,09	4,39	12,93	0,000943	SNORA17; SNHG7; SNORA43
17047459	8,73	3,42	39,8	0,001009	SNORA14A
16844046	8,31	5,06	9,53	0,001069	SNORA21; RPL23
16867229	5,43	2,52	7,52	0,001111	SNORD37
17119388	8,8	3,27	46,16	0,001137	RPS3A; SNORD73A
17022612	5,28	2,82	5,51	0,001166	RNU6-906P
17118652	2,66	1,35	2,46	0,001252	SNORD38A
17015472	7,3	4,5	6,98	0,00128	SCARNA27
16688792	1,32	2,53	-2,33	0,001302	RNA5SP22
16684140	6,25	3,82	5,38	0,001305	RNU6-176P
17076203	5,15	3,34	3,5	0,001342	RNU6-533P
17118830	10,56	4,69	58,32	0,001348	SNORD30; SNORD29; SNORD31; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16838101	7,77	3,82	15,44	0,001356	SNORD1B
17119704	9,56	2,62	122,96	0,001382	SNORD87; SNHG6
17046526	6,59	3,4	9,12	0,001474	SNORA15
17046588	6,59	3,4	9,12	0,001474	SNORA15
16907720	7,53	4,66	7,34	0,001482	RNA5SP116
17001256	2,53	3,68	-2,22	0,001487	PPP2R2B; RNA5SP196
17045836	6,72	4,75	3,92	0,001496	RNU6-326P
16702455	4,03	2,43	3,03	0,001515	RNU6-1095P
16919229	9,15	4,28	29,4	0,001546	SNORA71D
16789207	6,29	2,19	17,06	0,001579	SNORA28
16722960	5,51	4	2,85	0,001581	RNA5SP338
16941691	10,7	6,9	13,93	0,001583	SNORD69
16966721	7,5	2,23	38,64	0,001606	SNORA26
16874373	4,91	2,89	4,05	0,001645	RNU6-841P
16938579	4,5	2,18	4,99	0,001688	RNA5SP127
16950131	5,34	2,6	6,69	0,001732	RNU6-858P
16662296	3,61	2,11	2,82	0,001774	RNA5SP42
17097144	5,1	4,01	2,13	0,001811	RNY4P18
17102272	3,12	1,47	3,14	0,001818	SCARNA23
17084256	3,79	2,23	2,94	0,00184	RNU4ATAC15P
16730503	4,43	3,34	2,12	0,001865	YAP1
17028028	4,69	5,72	-2,05	0,001866	C6orf48
17120706	3,2	1,99	2,31	0,001892	PPFIBP1; LOC729222; RP11-582E3.4; ALK
17100899	7,29	5,26	4,09	0,001917	RNA5SP174
16800297	8,86	6,13	6,62	0,002037	RNU6-353P
16722278	5,21	4,03	2,28	0,002038	SPON1
16674269	3,74	4,86	-2,18	0,00205	TEX35
16904022	10,02	7,4	6,18	0,002082	RNU6-580P
16809403	3,7	2,65	2,06	0,002134	MYO5C
16965004	2,38	5,31	-7,62	0,002352	USP17L15; USP17L13

16864165	5,78	2,78	8,01	0,002382	SNORD35B; RPS11
16815208	6,03	4,05	3,94	0,002438	SRRM2
16702759	4,16	6,64	-5,57	0,002446	RNU2-18P
17119224	8,05	2,83	37,24	0,002465	SNORA41; EEF1B2
17114433	6,04	4,88	2,23	0,002518	RNA5SP515
17118848	3,79	1,7	4,27	0,00255	SNORA25; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
16720878	7,22	4,97	4,75	0,002623	RNU6-878P
17061127	6,26	4,34	3,78	0,002627	RASA4; RASA4B; POLR2J4; AC004985.12; RP11-514P8.6; RP11-514P8.8; RP5-1022114.1; RP5-1165K10.2
17118692	6,27	2,88	10,46	0,002649	SNORA44; SNHG12; SNORA61; SNORA16A
16964098	9,19	5,71	11,21	0,002662	SCARNA22
17119056	7,66	4,03	12,39	0,002745	SNORA67; LOC101928634; EIF4A1; SNORA48; SNORD10; RP11-186B7.4
17119260	7,45	3,01	21,73	0,002753	SNORA51
17119498	8,47	2,91	47,36	0,002773	SNORD52; C6orf48
17119536	8,47	2,91	47,36	0,002773	SNORD52; C6orf48
17119598	8,47	2,91	47,36	0,002773	SNORD52; C6orf48
16712451	3,12	1,86	2,39	0,002827	RNU6-306P
16989863	9,64	4,08	47,26	0,002865	SNORA74A
16756158	5,21	6,66	-2,72	0,002906	RNA5SP370
16889109	6,98	1,84	35,49	0,002934	SNORD2; EIF4A2; SNORA63; SNORA4; SNORA81; MIR1248
16948967	8,04	4,5	11,63	0,002934	SNORD66
17098504	10,31	4,88	43,23	0,002949	SNORA65
17096326	7,27	5,45	3,54	0,00295	RNU6-798P
17103750	3,66	4,9	-2,35	0,002968	MIR500B
17114581	4,75	2,83	3,78	0,003011	RNU6-985P
17020748	5,29	6,63	-2,52	0,003017	RP11-257K9.8
17121284	6,13	3,27	7,26	0,003138	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
16973265	6,07	4,63	2,71	0,00317	RNA5SP174
16668109	7,67	3,34	20,15	0,003219	SCARNA2
16961947	11,05	8,71	5,06	0,003295	RNA5SP150
16786587	5,96	4,41	2,91	0,003316	FOS
17121282	7,14	3,71	10,78	0,00333	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
16729538	3,89	1,99	3,75	0,003369	RNU6-544P
16808306	4,26	2,58	3,2	0,003428	PPIP5K1; LOC100508782; AC011330.5
16795366	5,43	2,05	10,38	0,003528	SNORA79
16827764	4,45	3,4	2,07	0,003586	AARS
17121474	5,24	3,8	2,72	0,003601	HERC2; HERC2P2; HERC2P3; LOC101929047; LOC101929832; HERC2P9; HERC2P5; HERC2P8; HERC2P4
16830573	11,32	5,86	43,92	0,003643	SNORA48; EIF4A1; SNORA67; SNORD10
16942552	3,7	5,19	-2,8	0,003651	RNA5SP135
17084704	2,95	4,49	-2,91	0,003742	RP11-331F9.3
16694359	10,5	5,83	25,35	0,003774	SCARNA4

16841689	2,04	3,64	-3,04	0,003789	AC005324.7
16818522	5,71	4,35	2,57	0,003855	RNA5-8SP2
17118838	9,57	4,68	29,55	0,003893	SNORD26; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16719903	4,8	6,07	-2,41	0,003895	MIR3944
17119458	9,95	6,82	8,78	0,003954	SNORD95; GNB2L1; SNORD96A
16782001	5,12	3,91	2,31	0,00398	TRDJ3; YME1L1
16735734	9,14	6,54	6,05	0,004053	MTRNR2L8; MIR4485
17047772	4,4	2,82	2,99	0,004053	RNA5SP234
16950171	3,29	2,19	2,13	0,004115	RNU6-621P
16780077	2,85	1,14	3,26	0,004143	RNU6-61P
16808296	4,49	3,39	2,14	0,004218	RNU6-354P; RNU6-610P
16808338	4,49	3,39	2,14	0,004218	RNU6-354P; RNU6-610P
16988913	5,78	2,93	7,18	0,004245	RNU6ATAC10P
17118760	5,1	2,09	8,04	0,004312	SNORD98; CCAR1
17119270	8,3	5,37	7,6	0,004323	SNORA71E; SNHG11; SNORA60
17119332	8,11	6,22	3,72	0,004369	SNORD43; RPL3; RNU86; SNORD83B
17123152	5,9	3,6	4,91	0,004371	TPM4; AC098614.2; GSI-44D20.1
16685702	5,6	4,05	2,93	0,004473	SNORA55
16900737	5,42	3,29	4,39	0,004549	ANKRD36B
16906335	6,57	5,22	2,54	0,004558	RNA5SP114
17118650	5,91	2,5	10,6	0,004667	SNORD55; RPS8; SNORD38B
17119702	5,76	1,67	17,07	0,004784	SNORD54; RPS20
16842237	10,42	5,32	34,35	0,004833	SNORD3C
16965007	3,35	6,45	-8,56	0,004883	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L13; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.7; RP11-351I21.6
16741637	3,75	2,4	2,55	0,004901	RNU6-292P
16804031	4,78	1,56	9,29	0,004914	SCARNA15; SNHG21; RP11-752G15.7
16965039	3,51	6,54	-8,14	0,004921	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L13; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16667175	3,03	1,57	2,75	0,004936	SNORA66; RPL5
17119264	7,82	5,32	5,66	0,004971	SNORD57; NOP56; SNORD86; SNORD110; MIR1292
16842832	5,3	6,53	-2,34	0,005048	MIR4732; MIR144; MIR451A; MIR451B; RP11-20B24.2
16677612	3,65	2,57	2,11	0,005062	RNA5SP76
17119818	3,44	1,37	4,21	0,005184	SNORA69; RPL39
16924143	4,73	3,34	2,62	0,005207	KMT2C; BAGE2
16759469	9,95	5,12	28,55	0,00525	SNORA49
16763095	5,28	2,89	5,26	0,005292	RNA5SP359
17123154	6,1	3,55	5,87	0,005358	TPM4; AC098614.2; GSI-44D20.1
16725908	10,32	5,38	30,71	0,005378	SNORA57; METTL12
17118778	8,27	5,06	9,27	0,005382	SNORA52; RPLP2

17004612	4,72	3,17	2,94	0,005434	DSP
16880122	4,89	3,56	2,52	0,005585	SPTBN1
16846359	9,33	6,18	8,86	0,005586	RNU1-42P
17119358	4	1,11	7,42	0,005596	SNORA4; EIF4A2; SNORA63; SNORD2; SNORA81; MIR1248
16903419	3,65	2,23	2,68	0,005651	RNU6-715P
16965017	3,56	6,75	-9,14	0,005749	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
17081297	4,5	6,87	-5,19	0,005805	OC90; RP11-240B13.2
17092710	8,54	4,9	12,52	0,005857	SCARNA8
16818590	3,19	4,21	-2,04	0,005926	RNA5SP420
16837226	11,29	5,89	42	0,005972	SNORA38B
16812940	4,74	3,61	2,18	0,005999	RNU6-185P
17057462	6,38	4,04	5,06	0,006008	SNORA5C; TBRG4
17118828	6,03	1,87	17,82	0,006049	SNORD31; SNORD29; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
17125752	2,35	1,33	2,03	0,006091	LOC102723951; UBE2Q2P2; AC023274.4; AC007562.1
16965013	3,69	6,76	-8,4	0,006108	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16909520	11,79	6,21	47,9	0,00616	SNORA75
16919254	4,72	2,72	4,02	0,006183	RNA5SP484
17124276	4,11	3,09	2,03	0,006277	RP11-554D15.3
16965021	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16965023	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16965025	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16965029	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16965031	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6

16965033	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16965037	3,51	6,49	-7,9	0,006296	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L16P; USP17L17; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; LOC649352; RP11-351I21.6
16734524	11,03	4,52	90,78	0,006355	SNORA54
16837230	4,55	3,26	2,43	0,006376	BPTF
16678516	9,12	6,79	5,03	0,006379	RNA5SP19
17118854	9,65	3,48	71,88	0,006393	SNORD5; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; MIR1304
17046094	8,12	5,43	6,45	0,006426	RNU1-14P
16914745	6,99	1,89	34,21	0,006431	SNORD12
16695818	2,99	1,77	2,33	0,00644	RNA5SP62
16946532	3,74	4,98	-2,35	0,006468	RNU7-47P
16858120	10,93	7,9	8,18	0,006513	SNORD105B
16784965	5,54	3,72	3,53	0,006534	RNU6-398P
16869291	6,71	2,1	24,43	0,00655	SNORD41
16976653	5,12	4,06	2,09	0,006622	RNU6-784P
16965000	3,64	6,71	-8,39	0,006689	USP17L15; USP17L6P; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L10; USP17L13; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
16913572	10,49	6,42	16,76	0,006715	SNORA60
17118732	7,15	3,68	11,1	0,00674	SNORD74; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD76; SNORD77
16888104	8,3	6,28	4,05	0,006741	RNU5E-9P
17118718	9,62	2,29	160,2	0,006748	SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
16966210	6,84	4,56	4,87	0,006765	RNU6-1112P
17078914	6,9	3,89	8,06	0,006825	RNU6-925P
17103653	2,44	4,92	-5,61	0,00687	GAGE12F; GAGE12J; GAGE2D; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE13; GAGE10; GAGE12E; GAGE12D; GAGE2E; GAGE2A; GAGE2C; GAGE5; GAGE6; GAGE12I; GAGE8; GAGE12B; GAGE4; GAGE7; GAGE3; GAGE2B; LOC102724400; PPP1R3F
16837063	8,46	2,03	86,3	0,006928	SNORA76C; RP11-329L6.1
17119262	8,94	2,19	107,7	0,006961	SNORD56; NOP56; SNORD57; SNORD86; SNORD110; MIR1292
16965009	3,61	6,64	-8,22	0,006999	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L16P; USP17L10; USP17L13; USP17L14P; USP17L16P; USP17L17; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23; LOC649352; RP11-351I21.6
17121476	5,54	4,19	2,55	0,00701	HERC2; HERC2P2; HERC2P3; LOC101929047; LOC101929832; HERC2P9; HERC2P5; HERC2P8; HERC2P4
16965002	3,53	6,46	-7,61	0,007067	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23

16965015	3,53	6,46	-7,61	0,007067	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L14P; USP17L20; USP17L21; USP17L16P; USP17L5; USP17L22; USP17L17; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L3; USP17L8; USP17L4; USP17L2; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P; USP17L23
16743554	4,82	6,4	-2,99	0,007104	RNA5SP346
16954608	10,51	9,03	2,79	0,007139	RNA5SP132
16685253	3,23	4,42	-2,29	0,007173	RNU4-27P
16817553	5,5	4	2,83	0,007208	CTB-134H23.2; LOC613037; NPIPB9; NPIPB8; NPIPB15; LOC101929910; NPIPB11; NPIPB6; NPIPB7; RP11-347C12.1; RP11-231C14.4; NPIPB3; NPIPB5; NPIPB4; LOC101060275; NPIPA5; PDXDC2P; RP11-166B2.1; RP11-419C5.2
16773485	5,94	3,79	4,45	0,00726	SNORD102; RPL21; SNORA27
16721732	9,31	3,29	64,74	0,007335	SNORA45B
17119802	5,24	3,7	2,91	0,00744	DKC1; SNORA56; MIR664B
17076259	4,21	5,22	-2,01	0,007502	RP11-150O12.4
16836072	4,39	2,48	3,75	0,007512	LUC7L3
16704473	2,35	4,06	-3,27	0,007526	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16704658	2,35	4,06	-3,27	0,007526	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16713858	2,35	4,06	-3,27	0,007526	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
17118820	5,89	3,33	5,89	0,007652	SNORD14B; RPS13; LOC100508408
17079513	2,52	3,83	-2,48	0,007772	RNU6-748P
17118054	4,9	6,48	-2,99	0,007869	RP11-432M8.12
16878583	6,51	2,94	11,83	0,007913	SNORD92
17115996	5,79	4,78	2,02	0,007946	KRT18P10
16850428	2,47	7,05	-23,89	0,008086	ROCK1P1
17095956	6,91	5,76	2,23	0,008108	LOC101927993; RP11-274J16.5
16691877	8,12	6,91	2,3	0,008206	RNU1-13P
16692446	8,12	6,91	2,3	0,008206	RNU1-13P
16763966	6,52	2,21	19,88	0,008245	SNORA2A
17118850	6,93	1,71	37,2	0,008291	SNORA32; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORD5; MIR1304
17044298	3,25	4,3	-2,07	0,008299	RNU7-143P
16881293	3,74	2,38	2,56	0,008456	ZNF638; ZNF638-IT1
16893538	8,68	6,71	3,92	0,008481	RNA5SP122
17079434	11,19	3,9	156,7	0,008481	SNORA72; RPL30
16965011	3,76	6,66	-7,5	0,00849	USP17L15; USP17L9P; USP17L12; USP17L11; USP17L24; USP17L25; USP17L26; USP17L27; USP17L28; USP17L29; USP17L30; USP17L18; USP17L20; USP17L21; USP17L5; USP17L22; USP17L19; USP17L6P; USP17L10; USP17L13; USP17L14P; USP17L16P; USP17L17; USP17L2; USP17L3; USP17L8; USP17L4; LOC101930650; USP17L7; USP17L1P
17119798	5,85	3,8	4,13	0,008545	SNORA70; RPL10
16703561	8,17	6,06	4,33	0,008569	RNU6-1067P
16877760	5,46	3,75	3,28	0,00862	RNU6-936P
16858118	5,89	4,14	3,35	0,008671	SNORD105
16817391	5,77	4,49	2,43	0,008726	NPIPB8; NPIPB9; NPIPB6; NPIPB15; NPIPB7; CTB-134H23.2

16838103	4,58	2,46	4,34	0,008745	SNORD1A; SNORD1C; SNHG16
16784365	5,29	4,17	2,17	0,008813	RNU6ATAC9P
17072371	3,84	2,64	2,29	0,008871	RNU6-628P
17118050	4,33	5,97	-3,11	0,008905	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
17118090	4,33	5,97	-3,11	0,008905	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
17118092	4,33	5,97	-3,11	0,008905	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
16854230	7,85	5,88	3,92	0,008912	RNU6-702P
16808330	4,64	3,17	2,77	0,008949	PPIP5K1; LOC100508782; AC011330.5
16700713	9,71	3,52	73,42	0,008991	SNORA14B
16834632	4,36	2,81	2,91	0,009224	RNU6-971P
16889954	7,15	5,87	2,43	0,009325	SNORD51
17119340	6,41	3,18	9,39	0,009346	SNORA6; RPSA; SNORA62
16959206	2,61	1,59	2,03	0,009361	SNORA58
17120310	1,57	3,1	-2,88	0,009426	LOC102725076; LOC102723382
17118086	4,34	6,02	-3,2	0,009461	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
17016296	2,54	3,68	-2,21	0,009564	HIST1H2AA
16704436	2,2	4,14	-3,86	0,009625	RNA5SP310; RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312
16704842	2,2	4,14	-3,86	0,009625	RNA5SP310; RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312
16806936	5,91	4,42	2,82	0,009626	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
17120092	3,52	2,33	2,29	0,009698	LINC01359; RP11-182I10.3
16704438	2,36	4,08	-3,29	0,009821	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16704648	2,36	4,08	-3,29	0,009821	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
16714284	2,36	4,08	-3,29	0,009821	RNA5SP317; RNA5SP311; RNA5SP315; RNA5SP312; RNA5SP310
17119728	7,3	1,68	49,03	0,010052	SNORD36B; RPL7A; SNORD36A; SNORD24
16837061	7,37	1,53	57,53	0,010077	SNORD104
16904972	5,7	3,89	3,5	0,010118	RNU6-1006P
16766281	9,56	2,16	168,89	0,010125	SNORD59A
16918169	2,56	4,06	-2,82	0,010234	RP4-760C5.3
16739276	6,09	5	2,12	0,010273	MIR3654; EEFIG; RP11-864I4.1
16816018	2,56	4,59	-4,07	0,010321	MIR365A
17118802	7,22	4,21	8,08	0,010375	SNORD15A; RPS3
16682904	4,6	3,36	2,36	0,010458	HP1BP3
17119148	6,91	1,46	43,67	0,010531	SNORD34; RPL13A; SNORD35A; SNORD33; SNORD32A
17118826	8,58	2,75	56,82	0,010557	SNORD22; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNHG1
16696533	6	3,34	6,35	0,010615	SNORD75

17119070	5,49	1,66	14,21	0,010694	SNORD4A
17125984	6,89	5,66	2,34	0,01073	MIR4417
16802160	2,71	3,93	-2,33	0,010774	MIR4311
16669437	5,29	3,7	3,02	0,010793	HIST2H2BA
16832031	11,13	5,4	53,16	0,011019	SNORD3B-1; SNORD3B-2; SNORD3A; SNORD3C; SNORD3D; RP11-160E2.6
17088116	2,96	1,37	3,02	0,01102	MIR4668
17052622	4,43	5,58	-2,22	0,011022	TRBV23-1
16661587	7,06	5,45	3,05	0,011028	RNU6ATAC27P
17099699	4,68	6,11	-2,69	0,011146	MIR3689B
16832005	11,11	5,4	52,56	0,011199	SNORD3B-1; SNORD3B-2; SNORD3A; SNORD3D; RP11-160E2.6; SNORD3C
16842215	11,11	5,4	52,56	0,011199	SNORD3B-1; SNORD3B-2; SNORD3A; SNORD3D; RP11-160E2.6; SNORD3C
16942040	3,74	2,6	2,2	0,011203	RNU6-483P
16818927	4,51	2,96	2,92	0,011251	CHD9
17118088	4,35	5,94	-3,01	0,01135	RP11-432M8.3; RP11-432M8.4; RP11-432M8.5; RP11-432M8.2; RP11-321E2.2; RP11-321E2.7; RP11-321E2.9; RP11-321E2.8
17087682	3,26	1,82	2,72	0,011388	RNU6-329P
17053049	4,13	2,9	2,35	0,011402	RNU6-650P
17000520	9,77	4,29	44,53	0,011445	SNORD63
16939836	5,15	4,09	2,08	0,011475	RNU6-367P
17119342	5,15	4,09	2,08	0,011475	RNU6-367P
16987992	7,01	3,97	8,21	0,011627	SNORA13
17124640	6,39	4,04	5,09	0,011716	TLK2; LOC101928451; TLK2P1; RP11-274B21.1
16789955	7,04	5,21	3,56	0,011799	RPPH1
17038309	6,5	4,37	4,39	0,011815	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
16855322	4,95	2,89	4,17	0,011916	RNU1-46P
16742184	6,46	5,29	2,25	0,012067	RNU6-216P
16997843	6,59	4,45	4,42	0,012093	RNU6-804P
16826968	7,33	3,49	14,33	0,012108	SNORA76A
16678245	3,93	2,15	3,42	0,012237	RNA5SP77
16818588	5,93	4,54	2,62	0,012322	RNA5SP419
17058460	4,05	2,86	2,27	0,01235	BAZ1B
16859655	9,47	4,48	31,91	0,012357	SNORA68; RPL18A
17098533	1,9	3,01	-2,17	0,012409	MIR3911
16806968	5,98	4,49	2,81	0,012582	GOLGA8A; GOLGA8B; LOC101930583
17121348	5,56	4,5	2,08	0,012656	PKD1P5; LOC399491; RP11-958N24.2; PKD1; PKD1P1; LOC101060429; LOC101930075; NPIPA1; NPIPA3; NPIPA2; NPIPA7; NPIPA8; NPIPA5; RP11-121A22.1; RP11-958N24.1; AC138969.4
16983927	4,22	3,17	2,08	0,012828	DNAJC21
17060143	4,28	3,27	2,01	0,012883	BAIAP2L1
16822904	8,27	4,94	10,08	0,01289	SNORA10; RPS2; SNORA64
16996347	6,14	3,4	6,67	0,013012	RNU6ATAC2P; RNU6ATAC
16762470	5,55	3,72	3,55	0,013042	BHLHE41
17057422	8,92	1,53	168,11	0,013201	SNORA9; SNHG15; LOC101928927

16989736	5,44	3,72	3,28	0,013233	EGR1
17125254	2,13	3,37	-2,35	0,013271	LOC101929959; BMS1P20
17118856	9,17	3,71	44,14	0,013335	SNORA18; TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
16738174	4,52	3,03	2,8	0,013394	FNBP4
17012711	10,46	5,1	40,86	0,013401	SNORA33
17006743	6,39	4,2	4,57	0,01344	SNORA38
17125264	3,8	5,32	-2,87	0,013528	LOC101929959
16774043	6,22	4,99	2,35	0,013602	RNU6-71P
16675636	2,97	1,59	2,6	0,013705	RNU6-778P
16947018	6,05	4,26	3,46	0,013891	RNA5SP145
17118058	3,67	5,43	-3,38	0,014032	LOC441081; LOC101929573; LOC101060368; LOC101929599; LOC101929812; LOC728093; LOC101928967; LOC101929545; RP11-98J23.1; RP11-497H16.2; RP11-589F5.3; RP11-497H16.6; RP11-848G14.5; RP11-124L9.3; RP11-124L9.4; RP11-1305N21.2
17118066	3,67	5,43	-3,38	0,014032	LOC441081; LOC101929573; LOC101060368; LOC101929599; LOC101929812; LOC728093; LOC101928967; LOC101929545; RP11-98J23.1; RP11-497H16.2; RP11-589F5.3; RP11-497H16.6; RP11-848G14.5; RP11-124L9.3; RP11-124L9.4; RP11-1305N21.2
17118104	3,67	5,43	-3,38	0,014032	LOC441081; LOC101929573; LOC101060368; LOC101929599; LOC101929812; LOC728093; LOC101928967; LOC101929545; RP11-98J23.1; RP11-497H16.2; RP11-589F5.3; RP11-497H16.6; RP11-848G14.5; RP11-124L9.3; RP11-124L9.4; RP11-1305N21.2
17118127	3,67	5,43	-3,38	0,014032	LOC441081; LOC101929573; LOC101060368; LOC101929599; LOC101929812; LOC728093; LOC101928967; LOC101929545; RP11-98J23.1; RP11-497H16.2; RP11-589F5.3; RP11-497H16.6; RP11-848G14.5; RP11-124L9.3; RP11-124L9.4; RP11-1305N21.2
17006863	6,6	4,73	3,65	0,014127	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16832658	3,6	2,56	2,06	0,0142	TAOK1
17119090	3,88	5,06	-2,25	0,014218	MIR4730
17122448	2,75	1,73	2,04	0,014254	ANKRD36B; ANKRD36; ANKRD36BP2
16977340	4,13	3,1	2,04	0,01436	HNRNPD
17012781	6,31	4,92	2,61	0,014434	RNA5SP218
17099678	6,08	3,3	6,88	0,014564	RNU6ATAC; RNU6ATAC2P
17051215	5,95	4,43	2,87	0,01461	RNA5SP242
16835538	6,07	4,34	3,3	0,014666	RNU6-826P
17119482	7,28	3,57	13,07	0,014796	SNORD50B; SNORD50A; SNHG5
17119732	8,82	3,76	33,47	0,014907	SNORD36C; RPL7A; SNORD36B; SNORD36A; SNORD24
16698232	4,9	3,39	2,85	0,015001	RNU6-487P
17119062	5,69	1,85	14,41	0,015084	SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD49B; SNORD65; C1orf76-AS1
16688022	8,71	6,72	3,98	0,015145	RNU6-371P
17118726	9,39	1,87	182,77	0,015184	SNORD44; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
17118068	3,56	4,96	-2,64	0,015436	LOC441081; LOC101929573; LOC101060368; LOC101929599; LOC101929812; LOC728093; LOC101928967; LOC101929545; RP11-98J23.1; RP11-589F5.3; RP11-497H16.6; RP11-848G14.5; RP11-124L9.3; RP11-124L9.4; RP11-1305N21.2
16984903	4,64	2,76	3,68	0,015451	RNA5SP183
17093722	11,23	7,76	11,07	0,015454	RMRP; RP11-331F9.10
17119476	8,12	3,48	24,82	0,01562	SNORD84; DDX39B
17119630	8,12	3,48	24,82	0,01562	SNORD84; DDX39B

16705399	4,05	3	2,07	0,01566	CCAR1
16697299	4,26	2,64	3,08	0,015849	TPR
16885189	10,35	3	162,67	0,015912	RNU4ATAC
17124748	4,93	3,42	2,84	0,015917	LOC493754; GS1-124K5.12
16693976	5,77	4,36	2,66	0,015948	MUC1
17118724	6,82	2,59	18,77	0,015956	SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
16847393	5,76	4,32	2,72	0,01599	SCARNA20
17100951	2,42	4,29	-3,66	0,01602	DUX4; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC100288289
16713230	4,35	3,22	2,18	0,016094	PARD3
16808555	8,69	7,04	3,14	0,016118	RNU1-119P; RNU1-78P
17118780	12,5	7,54	31,12	0,016162	SNORA45A; RPL27A
16971377	4,23	2,83	2,63	0,01633	RNU6-1230P
17026331	6,51	4,47	4,11	0,016348	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
16729126	9,59	4,94	25,14	0,016382	SNORD15B
17046876	5,45	3,99	2,76	0,016428	PMS2P1; PMS2L2; PMS2P8; RP11-313P13.3; RP11-313P13.4; DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11; PMS2P5; PMS2P9; PMS2P4; PMS2P11; PMS2P6; LOC441259; PMS2
17058776	5,45	3,99	2,76	0,016428	PMS2P1; PMS2L2; PMS2P8; RP11-313P13.3; RP11-313P13.4; DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11; PMS2P5; PMS2P9; PMS2P4; PMS2P11; PMS2P6; LOC441259; PMS2
16965027	3,99	6,48	-5,64	0,016515	USP17L5
17028007	6,8	4,98	3,53	0,016648	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
17038297	6,94	5,03	3,76	0,016702	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
17123694	3,32	6,43	-8,65	0,016733	ZNF595
16823889	3,82	6,77	-7,77	0,016872	MIR548H2
16662722	4,53	2,81	3,29	0,016984	RNU6-753P
16692577	2,44	3,48	-2,06	0,017	FCGR1B; RP11-196G18.3; RP5-998N21.4; RP11-439A17.9
16798553	2,09	3,18	-2,13	0,01704	MIR4509-1; MIR4509-2; MIR4509-3
16805940	2,09	3,18	-2,13	0,01704	MIR4509-1; MIR4509-2; MIR4509-3
16806388	2,09	3,18	-2,13	0,01704	MIR4509-1; MIR4509-2; MIR4509-3
16737841	7,31	4,72	6,01	0,017086	SNORD67
16919223	8,37	2,29	67,8	0,017103	SNORA71B; SNHG17
17118852	9,44	4,55	29,72	0,017126	SNORA1; TAF1D; SNORA8; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
16980970	4,51	3,46	2,08	0,017152	RNU6-582P
17009661	8,11	6,12	3,95	0,017213	RNU1-136P
16958972	8,84	4,46	20,76	0,01751	SNORA7B
16828108	9,24	3,14	68,63	0,017596	SNORD71
17006881	6,49	4,59	3,73	0,017848	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16969646	6,93	5,11	3,54	0,01789	RNU6-431P
16798246	3,45	2,07	2,59	0,017957	IPW; SNORD107; PWARN; SNORD116-4; SNORD116-22; SNORD115-7; SNORD115-13; SNORD115-26; SNORD116-28; LOC101930404; SNRPN; SNHG14
16745561	7,11	2,44	25,48	0,01808	SNORD14E
16787530	4,62	3,59	2,04	0,018119	SNORA11B

17119150	7,41	3,17	18,99	0,018199	SNORD35A; RPL13A; SNORD34; SNORD33; SNORD32A
16842264	4,52	5,63	-2,16	0,01847	MIR1180
17089735	5,1	3,91	2,28	0,018705	SPTAN1
16744391	5,3	3,33	3,92	0,018788	RNU6-893P
16698405	5,82	4,19	3,09	0,019039	RNA5SP74
16701324	5,77	3,53	4,71	0,019101	HNRNPU
17026318	6,87	5,08	3,45	0,019192	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
17027994	6,87	5,08	3,45	0,019192	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
17030820	6,87	5,08	3,45	0,019192	HSPA1A; HSPA1B; HSPA1L
16900800	5,91	1,96	15,51	0,019197	RNU4-8P
17027880	6,76	4,25	5,68	0,019283	SNORA38
17033410	6,76	4,25	5,68	0,019283	SNORA38
17038203	6,76	4,25	5,68	0,019283	SNORA38
17040798	6,76	4,25	5,68	0,019283	SNORA38
17118818	9,46	5,84	12,29	0,019304	SNORD97; EIF4G2
17118690	8,15	4,62	11,52	0,01934	SNORA61; SNHG12; SNORA44; SNORA16A
17120382	5,4	4,32	2,12	0,019482	LOC100134822; FAM157C; LOC101928670; LOC101929008; LOC101929038; LOC101930130; LOC101930567; LOC100132055; RP11-34P13.13; FAM157B
17045069	3,29	2,06	2,35	0,019535	RNA5SP229
17116355	6,67	5,49	2,26	0,019653	RNU1-41P; RNU1-48P
17117092	6,67	5,49	2,26	0,019653	RNU1-41P; RNU1-48P
17070949	3,51	2,39	2,18	0,019654	ESRP1; RAF1
16802720	3,4	2,22	2,26	0,019692	ARIH1
17118836	9,69	1,32	330,74	0,020008	SNORD27; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
17121898	2,58	4,92	-5,06	0,02001	LOC101929826
17021922	3,58	2,3	2,42	0,020298	PNISR
16938935	3,82	2,74	2,12	0,020395	GOLGA4
16942367	6,44	4,42	4,06	0,020503	RNA5SP134
16706706	6,33	4,35	3,96	0,020602	RNU6-441P
17124564	3,77	2,43	2,54	0,020652	LOC101929381; RP11-460N20.5; RP11-479O9.2
16805230	4,03	2,95	2,11	0,020814	CHD2
16855182	5,51	2,36	8,9	0,020934	SNORD58A; RPL17; SNORD58B; SNORD58C
17094496	4,37	6,83	-5,52	0,020973	MIR1299
16849576	5,57	4,52	2,07	0,020974	LGALS3BP
17118730	10,27	4,86	42,38	0,021078	SNORD76; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD47; SNORD44; GASS; SNORD74; SNORD77
16970074	7,61	4,39	9,33	0,021364	SNORA24; SNHG8
17122454	6,27	3,86	5,32	0,021373	ANKRD36; ANKRD36B; ANKRD36C
16780867	5,53	3,7	3,55	0,021811	ARGLU1
17100810	2,98	6	-8,08	0,02197	LOC100507412
17016025	8,28	6,74	2,9	0,022089	RNU6-801P
17012839	2,07	3,64	-2,95	0,022145	MIR548A2
17119730	4,27	1,43	7,15	0,022233	SNORD36A; RPL7A; SNORD36B; SNORD24
16664579	2,31	3,46	-2,23	0,022367	MIR4421
17124534	3,92	2,61	2,47	0,022411	LOC101929381; RP11-460N20.5; RP11-479O9.2

17094237	2,42	3,54	-2,17	0,022466	RP11-216M21.7
16858710	6,06	4,65	2,65	0,022467	JUNB
16933623	4,12	3,11	2,02	0,022552	SNORD125; MIR3653
16766279	4,24	1,54	6,51	0,022667	SNORD59B
17122204	3,81	1,99	3,54	0,022792	ANKRD36; ANKRD36B; ANKRD36C; ANKRD36BP2
16946553	3,8	2,52	2,42	0,023154	U2SURP
16792454	2,64	3,86	-2,34	0,023177	MIR548Y
17026087	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
17027281	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
17030127	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
17032817	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
17035002	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
17037609	9,02	2,91	69,06	0,02329	SNORD32B
16826966	9,87	3,03	114,61	0,023325	SNORA46
17118720	8,5	3,08	42,78	0,02338	SNORD47; SNORD81; SNORD79; SNORD80; SNORD44; GAS5; SNORD74; SNORD76; SNORD77
16956557	3,97	2,54	2,7	0,023725	RNU6-873P
16939281	4,58	2,32	4,8	0,023736	RNU6-1227P
17119338	4,58	2,32	4,8	0,023736	RNU6-1227P
17006066	8,72	3,39	40,18	0,02383	SNORD32B
17121352	5,31	3,53	3,44	0,023897	SNX29; SNX29P2; SNX29P1; LOC101929304; AC007601.2
16827592	3,58	2,44	2,21	0,02399	RNU6-1262P
17118666	5,91	1,86	16,56	0,024058	SNORD45B; RABGGTB; SNORD45A; SNORD45C
17119780	3,66	4,78	-2,17	0,024155	MIR1587
16798222	3,06	2,02	2,06	0,024522	SNORD116-25
16817363	5,83	4,48	2,56	0,024863	EIF3C; EIF3CL
16825306	5,84	4,54	2,46	0,024918	EIF3C; EIF3CL
17126192	5,05	2,18	7,3	0,025001	SNORD49B; SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD65; C17orf76-AS1
17119276	5,92	7,04	-2,17	0,025008	MIR4533
16766940	10,32	7,38	7,66	0,02507	RNU1-83P
16816700	8,34	6,73	3,05	0,025161	RNU6-1005P
16969988	7,86	6,18	3,22	0,025169	RNU1-138P
17120598	9,95	6,31	12,44	0,025274	MALAT1
16786133	4,22	3,14	2,12	0,025431	RBM25
16816406	5,45	4,27	2,27	0,025494	RNU6-1340P
16675354	3,54	2,26	2,43	0,025594	CDC73
16824825	6,43	5,27	2,25	0,025712	NPIPB5; NPIPB3; NPIPB4; LOC613037; NPIPA5; LOC101929910; LOC101060275; NPIPB11; NPIPB8; NPIPB9; RP11-347C12.1; RP11-231C14.4
16798242	3,8	2,32	2,78	0,02604	SNORD116-30
16989815	6,97	5,33	3,12	0,026504	RNU6-572P
17119488	10,59	4,67	60,28	0,026511	SNORA20
17119456	5,59	4,36	2,35	0,02693	GNB2L1; SNORD95; SNORD96A
17119064	3,75	1,32	5,4	0,027043	SNORD65; SNORD49A; LRRC75A-AS1; SNORD49B; C17orf76-AS1
16860746	3,67	2,58	2,13	0,027192	UBA2

16726891	5,86	3,09	6,83	0,027236	MALAT1
16823046	6,64	1,29	40,63	0,027325	SNORD60
16919225	7,42	4,68	6,65	0,027378	SNORA71A
16732345	7,68	5,92	3,4	0,027382	RNU6-1123P
16970894	3,14	2,05	2,13	0,027393	RNU6-1214P
16927283	2,83	4,14	-2,48	0,027406	KB-1183D5.14; KB-1592A4.14; USP41
16753895	4,48	3,32	2,23	0,027534	CPSF6
17121692	4,64	3,53	2,15	0,027615	AMZ2
16927578	1,87	2,97	-2,14	0,02778	KB-1183D5.14
17077824	5,91	4,89	2,03	0,028026	RNU6-1324P
16746093	4,2	3,11	2,14	0,028257	RNU6-876P
16868410	3,45	2,09	2,56	0,02849	ZNF121
17058731	5,02	3,27	3,36	0,028742	GTF2I; GTF2IP1; LOC100093631; RP11-396K3.1
16992465	8,15	3,05	34,3	0,028754	SNORA74B
17118834	3,9	1,54	5,13	0,028814	SNORD28; SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16812243	5,71	4,33	2,62	0,028837	RNU6-415P
17103655	2,91	4,02	-2,16	0,028933	GAGE12F; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE12E; GAGE12D; GAGE12B; GAGE7; GAGE12I; GAGE2A; GAGE1; GAGE12J; GAGE2D; GAGE2B; GAGE13; GAGE2E; GAGE2C; GAGE4; GAGE5; GAGE8; GAGE6; GAGE3
17103661	2,91	4,02	-2,16	0,028933	GAGE12F; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE12E; GAGE12D; GAGE12B; GAGE7; GAGE12I; GAGE2A; GAGE1; GAGE12J; GAGE2D; GAGE2B; GAGE13; GAGE2E; GAGE2C; GAGE4; GAGE5; GAGE8; GAGE6; GAGE3
17103667	2,91	4,02	-2,16	0,028933	GAGE12F; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE12E; GAGE12D; GAGE12B; GAGE7; GAGE12I; GAGE2A; GAGE1; GAGE12J; GAGE2D; GAGE2B; GAGE13; GAGE2E; GAGE2C; GAGE4; GAGE5; GAGE8; GAGE6; GAGE3
16788663	4,3	2,97	2,52	0,028954	SNORD114-14
16698529	4,53	2,93	3,03	0,028961	NUCKS1
16825449	6,45	4,49	3,9	0,028987	NPIP11; NPIPB5; NPIPB3; NPIPB4; NPIPA5; LOC101929910; LOC613037; RP11-347C12.1; NPIPB6; LOC101060275; NPIPB8; NPIPB9; CTB-134H23.2; RP11-231C14.4
16874187	4,15	5,21	-2,08	0,029036	CGB; CGB5; CGB8; CGB1
16679567	5,1	3,68	2,68	0,029084	RNU6-947P
16839692	1,88	3,24	-2,57	0,029117	ORIE2
17021004	4,14	3	2,21	0,029125	PHIP
16857315	4,7	3,36	2,52	0,029135	SAFB
17020960	2,47	3,63	-2,23	0,029261	RNU6-155P
17030833	6,42	4,7	3,29	0,029411	HSPA1B; HSPA1A; HSPA1L
16728986	2,52	3,74	-2,32	0,029548	MIR548AL
17031209	4,37	3,17	2,3	0,029708	BRD2
16990199	4,88	1,67	9,28	0,029809	VTRNA1-1
17119068	7,24	3,35	14,83	0,030029	SNORD42B; CEP164; RPL23A; SNORD42A
16692209	5,93	4,87	2,09	0,030383	NBPF11; NBPF12; NBPF10; NBPF9; NBPF14; NBPF8; NBPF15; NBPF20; NBPF1; NBPF25P; LOC102724250; NBPF23; NBPF26; RP11-458D21.5; NBPF19
16810976	3,72	2,06	3,17	0,030524	SNORD18A; RPL4; SNORD16; SNORD18B; SNORD18C
16982744	3,58	4,59	-2,01	0,030875	CTD-2194D22.1
16767979	1,75	3,23	-2,79	0,030934	RNU7-106P

17021385	4,29	2,45	3,59	0,031087	SYNCRIP
17094874	4,83	3,72	2,15	0,031381	RNA5SP285
17124644	5,19	4,08	2,16	0,03148	LOC101928451; RP11-274B21.1; LINC01347; LOC100288069; LOC101926901; LOC101926936; LOC101928344; LOC101928976; LOC101929540; LOC100134822; FAM157C; LOC101928670; LOC101929008; LOC101929038; LOC101930130; LOC101930567; LOC100132055; RP11-206L10.2; RP11-34P13.13; FAM157B; RP11-261C10.3
16858468	5,42	4,31	2,16	0,031865	PRKCSH
16826077	1,87	3,18	-2,48	0,032042	LOC102725458
16705437	2,89	5,14	-4,76	0,032169	MIR1254-1
16949907	2,88	1,41	2,77	0,032237	LINC00969; SDHAP2
17119144	9,36	3,5	58,14	0,032381	SNORD32A; RPL13A; SNORD35A; SNORD34; SNORD33
16989054	4,28	2,9	2,6	0,032419	RAD50
17056031	4,78	3,17	3,06	0,032599	HNRNPA2B1
16961037	8,05	4,4	12,49	0,032615	SCARNA7
16664514	6,99	3,54	10,87	0,032704	RNU4-61P
16973271	4,94	6,97	-4,09	0,032755	DBET; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; LOC100288289; DUX4L4; DUX4; DUX4L24; DUX4L13; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; DUX4L11
16824193	5,93	4,72	2,31	0,032816	NPIPA3; NPIPA2; NPIPA5; NPIPA1; NPIPA7; LOC102724993; NPIPA8; PKD1P1; NPIP1; AC138969.4; RP11-1212A22.4; LOC399491; LOC101930075
17119496	8,9	6,02	7,34	0,03299	SNORD48
17119534	8,9	6,02	7,34	0,03299	SNORD48
17119596	8,9	6,02	7,34	0,03299	SNORD48
17120006	4,6	3,29	2,47	0,033094	SEPT7P2; SEPT7P9; LOC645513; LOC101926980; RP11-33B1.1; LOC100287934; LOC101930657; RP11-206L10.9
17017219	6,23	2,14	17,02	0,033803	SNORD117
17126262	5,47	3	5,54	0,034212	NEAT1; MIR612
16842217	8,77	6,91	3,62	0,034265	SNORD3D; RP11-160E2.6
16802696	9,53	7,92	3,04	0,0344	RNA5SP399
17120596	8,75	5,28	11,03	0,034568	MALAT1
16974873	3,99	2,82	2,25	0,034625	DHX15
16915528	5,62	6,79	-2,25	0,03486	MIR4533
16730965	6,28	5,12	2,23	0,035019	RNU6-654P
17126098	2,59	3,69	-2,14	0,035285	C2orf27A; C2orf27B
17015987	4,14	2,93	2,31	0,035542	DEK
16781266	7,32	6,14	2,26	0,035601	RNU1-16P
17046886	4,89	3,18	3,29	0,035624	GTF2I; GTF2IP1; LOC100093631; RP11-396K3.1
16726880	5,98	4,1	3,69	0,035657	NEAT1; MIR612
17115505	4,73	3,6	2,18	0,035684	FLNA
17124338	2,14	3,14	-2,01	0,035714	LPAL2
16855340	7,22	3,59	12,31	0,035926	SNORA37
16854395	4,65	3,21	2,71	0,036213	RNU6-1289P
17125350	2,84	3,98	-2,21	0,036248	LOC101928381; RP11-15J10.8; RP11-460E7.9; RP11-350D23.4
17125354	2,84	3,98	-2,21	0,036248	LOC101928381; RP11-15J10.8; RP11-460E7.9; RP11-350D23.4
16852568	7,33	5,92	2,66	0,036272	RNU6-742P
16870200	3,92	2,85	2,09	0,03634	BST2

16737017	5,34	8,36	-8,12	0,036462	DCDC1; DCDC5
16921464	3,33	4,63	-2,46	0,036547	LOC644450
16691969	2,45	4,06	-3,05	0,03667	RP4-791M13.3
16825699	6,96	5,47	2,8	0,036836	LOC613037; LOC101929910; RP11-347C12.1; NPIP3; NPIPB5; NPIPB4; LOC101060275; NPIPA5; NPIPB11; RP11-231C14.4; NPIPB6; NPIPB9; NPIPB8; RP11-166B2.1; CTB-134H23.2
16899758	11,37	9,93	2,71	0,036843	RNU1-38P
17119236	11,37	9,93	2,71	0,036843	RNU1-38P
17026760	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17029076	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17031845	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17034317	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17036565	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17039358	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
17041857	6,77	2,87	14,91	0,036901	SNORD117
16778713	10,97	6,06	30	0,037032	TPT1; LOC101928826
17085779	3,59	2,5	2,13	0,037143	SMCS
17026034	2,03	3,36	-2,53	0,03718	XX-C2158C6.3
16950539	4,91	7,72	-7,02	0,03734	LOC101930660; RP11-380O24.1
17125378	2,13	3,21	-2,12	0,037389	LOC101928381; RP11-15J10.8; RP11-250H24.6; RP11-460E7.9; RP11-350D23.4
17121144	2,82	4,07	-2,37	0,037473	LOC100996379; LOC102723534
16889627	2,79	1,08	3,28	0,037824	SNORD70
16850264	4,72	3,66	2,08	0,037834	WDR45B
16994170	3,91	2,5	2,66	0,037883	NSUN2
16909524	9,97	5,31	25,32	0,038012	SNORD82
17119258	7,5	2,01	45,14	0,038081	SNORD110; NOP56; SNORD57; SNORD86; MIR1292
16832307	2,92	3,95	-2,04	0,038089	FAM27L
17121462	4,75	2,41	5,05	0,038235	SMG1; SMG1P1; SMG1P3; LOC101060596; LOC102723773; LOC102725125; BOLA2; LOC101060386; SLC7A5P1; LOC101060604; SMG1P5; SMG1P7; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-231C14.3; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; RP11-296I10.6; NPIPB4; LOC613037; NPIPB5; NPIPA5; SMG1P2
17120600	9,04	5,93	8,64	0,038268	MALAT1
16913737	4,83	3,38	2,74	0,038326	TOP1
16711985	5,35	3,62	3,33	0,038471	RNA5SP302
16747336	6,77	4,92	3,6	0,03873	SCARNA10
16926765	4,44	5,64	-2,29	0,039415	LOC100508046; POTEH-AS1; LOC101929572
17121456	5,07	3,21	3,64	0,039446	SMG1; BOLA2; LOC101060386; SMG1P5; RP11-231C14.3; SMG1P1; SMG1P3; SMG1P7; NPIPB4; LOC102725125; LOC613037; NPIPB5; NPIPA5; SLC7A5P1; LOC101060604; NPIPB3; LOC101929910; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; RP11-296I10.6
16976131	8,3	6,46	3,57	0,03968	RNA5SP361
17113523	3,05	1,79	2,38	0,039763	RNU6-1323P
17099695	5,19	6,47	-2,42	0,03992	MIR3689A
16973283	5,03	7,04	-4,05	0,040105	DBET; DUX4; DUX4L24; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; DUX4L13; LOC100288289; DUX4L4; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; DUX4L11
17120314	2,24	3,51	-2,42	0,040142	LOC102725076; FLJ43315
17121262	2,14	3,36	-2,33	0,040205	GOLGA8J
17119462	8,45	5,67	6,91	0,040316	SNORD48
17123390	6,4	4,65	3,38	0,040618	HMGB1; HMGB1P5; HMGB1P1; CTCFL; HMGB1P4; HMGB1P9

16939558	3,92	2,88	2,05	0,040753	CTNNB1
16902921	2,74	1,5	2,37	0,041181	RNA5-8SP5
16694357	9,17	5,71	11,01	0,041224	SNORA80E
16664731	4,07	3,06	2,01	0,041459	PRPF38A
16896442	3,16	2,06	2,14	0,041476	EIF2AK2
16849744	3,37	4,79	-2,69	0,041519	MIR1250
16919227	6,59	4,75	3,6	0,041768	SNORA71C
16808334	4,32	3,21	2,15	0,041958	PPIP5K1; AC011330.5
16973278	4,71	6,68	-3,93	0,042248	DUX4; DBET; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; LOC100288289; DUX4L4; DUX4L26; DUX4L24; DUX4L9; DUX4L13; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; RP11-413E6.7; DUXAP9; DUX4L11
16973287	4,71	6,68	-3,93	0,042248	DUX4; DBET; DUX4L1; DUX4L8; DUX4L7; DUX4L6; DUX4L5; DUX4L3; DUX4L2; LOC652301; LOC100291626; LOC100288289; DUX4L4; DUX4L26; DUX4L24; DUX4L9; DUX4L13; DUX4L10; DUX4L12; DUX4L14; DUX4L15; RP11-413E6.7; DUXAP9; DUX4L11
16822892	7,93	3,69	18,98	0,042575	SNORA64; RPS2
17085991	2,34	3,43	-2,13	0,042673	RNU6-1228P
16914741	2,46	1,44	2,03	0,042678	SNORD12C
17120680	4,55	2,64	3,76	0,042858	NEAT1; MIR612
16983000	7,14	5,83	2,48	0,042913	RNA5SP176
16717520	8,38	2,91	44,28	0,043013	SNORA12
16832568	3,41	2,24	2,25	0,043368	SNORD4B; RPL23A; SNORD42A
16983157	6,68	3,91	6,82	0,043435	SNORD123
16811372	6,34	4,66	3,22	0,043513	PKM
16713085	4,78	2,49	4,87	0,04358	KIF5B
17118860	6,59	2,78	13,98	0,04386	SNORD14C; HSPA8; SNORD14D
17118662	4,19	1,63	5,91	0,043899	SNORD45C; RABGGTB; SNORD45B; SNORD45A
17114723	3,9	2,82	2,12	0,04391	SPANXC; SPANXD
16743296	3,11	1,82	2,45	0,044523	TAF1D; SNORA8; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
17089622	3,87	2,81	2,09	0,044672	TMSB4XP4
17118670	6,79	3,18	12,16	0,045065	SNORD21; RPL5
16925023	5,74	4,18	2,95	0,045158	SNORA80A
16680962	4,11	5,24	-2,19	0,045313	MIR4689
17082935	2,87	4,62	-3,36	0,045326	ZNF250
17118832	9,74	5,63	17,3	0,04552	SNORD29; SNORD31; SNORD30; SNORD28; SNORD27; SNORD26; SNORD25; SNORD22; SNHG1
16763964	9,93	6,55	10,41	0,045679	SNORA34; MIR1291
16692553	7,12	8,5	-2,6	0,045833	NBPF20
16721807	9,24	4,85	20,99	0,045867	SNORA23
16830837	5,13	3,82	2,48	0,046203	SCARNA21
17020930	3,69	2,53	2,23	0,04663	TMEM30A
16857913	4,57	2,86	3,27	0,046768	HNRNPM
17121460	5,71	3,52	4,56	0,046885	SMG1P1; SMG1P3; LOC102725125; NPIP4; LOC613037; NPIP5; NPIP5; SLC7A5P1; LOC101060604; SMG1P5; CTD-2547E10.2; RP11-645C24.2; RP11-231C14.3; RP11-347C12.2; RP11-345J4.8; SMG1; SMG1P2; LOC101060596; BOLA2; LOC101060386; LOC102723773; SMG1P7; RP11-296I10.6
17103647	2,86	3,95	-2,13	0,046907	GAGE12F; GAGE12J; GAGE2D; GAGE12C; GAGE12G; GAGE12H; GAGE2B; GAGE13; GAGE12E; GAGE12D; GAGE2E; GAGE2A; GAGE2C; GAGE4; GAGE12I; GAGE8; GAGE12B; GAGE5; GAGE6; GAGE7; GAGE1; GAGE3; GAGE10

16985852	3,91	2,85	2,08	0,047054	BDP1
16778731	4,11	1,77	5,06	0,047225	SNORA31
17123810	3,27	4,33	-2,08	0,047303	LINC01088; RP11-438E5.1
17123020	3,13	4,21	-2,11	0,047487	LA16c-83F12.6
16882726	4,2	5,46	-2,4	0,047531	IGKV1D-33; IGKV1-33; IGKV1D-17; IGKV1-27; IGKV1D-32; IGKV1-32; IGKV1D-27; IGKC
16985794	3,21	2,19	2,03	0,047671	GTF2H2C_2; GTF2H2C; GTF2H2; GTF2H2B; GTF2H2D
16914704	4,45	3,04	2,65	0,047683	DDX27
16743322	7,38	4,2	9,01	0,047966	SNORA8; TAF1D; SNORA1; SNORA18; SNORA40; SNORA32; SNORD5; MIR1304
17087933	4,49	3,13	2,57	0,048001	RAD23B
16992094	4,61	2,85	3,4	0,048042	RNU6-477P
16856257	4,79	3,7	2,13	0,048326	PTBP1; MIR4745
17098322	4,32	3,18	2,2	0,048342	RPL35
16766283	4,44	3	2,73	0,048345	PTGES3
16658097	4,32	5,41	-2,12	0,048525	RP3-395M20.7
16900166	4,14	5,39	-2,37	0,048727	IGKV1D-33; IGKV1-33; IGKC; IGKV1D-17; IGKV1-27; IGKV1D-32; IGKV1-32; IGKV1D-27
17106604	4,63	3,42	2,32	0,049643	NDUFA1
17001147	4,57	3,02	2,94	0,049828	RN7SKP246

8.3.

EK-3: Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/01-16	Tarih: 02.01.2014				
Doç.Dr.Yasemin BASKIN'ın sorumlusu olduğu "Over Kanserlerinde, Peritoneal Metastaz Sürecinde Mezenkimal-Epitelial Tranzisyonun Moleküler Mekanizması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SerenİNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

8.4. Proje Destekleri

8.4.1. EK-4: “Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı” (TÜBİTAK 1001)



Sayı : B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-13941

23/01/2015

Konu : 214S334 Numaralı Proje Öneriniz

Sayın Doç. Dr. YASEMİN BASKIN

2014 yılı 2. döneminde "Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı" kapsamında Kurumumuza önerilen projelere ilişkin bilimsel değerlendirme süreci tamamlanmış ve bu süreci başarıyla geçen projeler web sayfamızda (<http://www.tubitak.gov.tr>) ilan edilmiştir.

Bilimsel olarak desteklenmesine karar verilen proje önerilerinin ilgili mevzuat çerçevesinde, mali ve benzeri konularda değerlendirilme çalışmalarına başlanmıştır. Süreç tamamlandığında projelere ait sözleşme ve diğer belgeler imzalanmak üzere proje yürütücülerine gönderilecektir.

Çalışmalarınızda başarılar diler, saygılar sunarım.

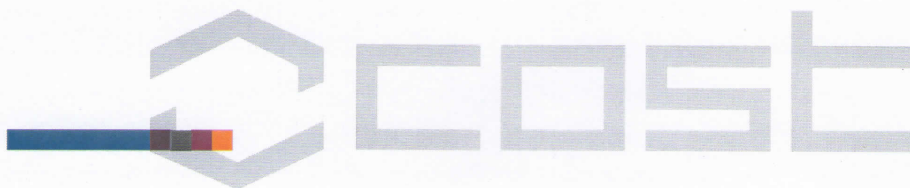
Prof. Dr. Sevim AYDIN
Sağlık Bilimleri Araştırma Destek
Grubu
Yürütme Komitesi Sekreteri V.

PANEL PUAN SEVİYESİ: B

A: Çok İyi B: İyi C: Orta D: İyi Değil E: Yetersiz

Panel toplam puanı A ve B seviyesinde olan projeler desteklenmiştir.
1001 programında destek oranı %28,5 olarak gerçekleşmiştir.

8.4.2. EK-5: COST (European Cooperation in Science and Technology)



Brussels, 30 October 2015

COST 061/15

DECISION

Subject: Memorandum of Understanding for the implementation of the COST Action "Diagnosis, Monitoring and Prevention of Exposure-Related Noncommunicable Diseases" (DiMoPEX) CA15129

The COST Member Countries and/or the COST Cooperating State will find attached the Memorandum of Understanding for the COST Action Diagnosis, Monitoring and Prevention of Exposure-Related Noncommunicable Diseases approved by the Committee of Senior Officials through written procedure on 30 October 2015.

30.11.2015

Assoc. Prof. Dr. Yasemin Baser

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Y. Baser'.

read out approved



COST is supported by
the EU Framework Programme
Horizon 2020

COST Association, International not-for-profit
organisation/Association internationale sans but lucratif
Register of legal entities Brussels: 0829090573

COST Association
Avenue Louise 149 | 1050 Brussels, Belgium
t: +32 (0)2 533 3800 | f: +32 (0)2 533 3890
office@cost.eu | www.cost.eu

8.5. Özgeçmiş

Uzm. Dr. Nuri YILDIRIM
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı
nuri.yildirim@ege.edu.tr
0 232 390 17 00

Öğrenim Durumu

Derece	Üniversite, Bölüm/Program	Yıl
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)	2001-2007
Tıpta Uzmanlık	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)	2007-2012
Yan Dal Uzmanlık	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD/ Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi)	2013-2016
Doktora	Dokuz Eylül Üniversitesi (Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı)	2013-

Görevler

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)	2007-2012
Araştırma Görevlisi	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD/ Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi)	2013-2015
Araştırma Görevlisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD/ Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi)	2015-2016
Uzman Doktor	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum AD/ Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi)	2016-

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

- Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği (TJOD)
- Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği
- Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM)
- Jinekolojik Endoskopi Derneği (JED)
- European Society of Gynecologic Oncology (ESGO)

Yayınlar ve akademik çalışmalar

- Rubella vaccination during the preconception period or in pregnancy and perinatal and fetal outcomes. Turk J Pediatr. 2012 May-Jun; 54(3):230-3. Ergenoğlu AM, Yeniel AO, **Yıldırım N**, Kazandı M, Akercan F, Sağol S.
- Early diagnosis of rudimentary horn pregnancy and its laparoscopic excision: a case report. J Turk Soc Obstet Gynecol 2012; 9: 77- 9. Ergenoğlu AM, Yeniel AO, **Yıldırım N**, Sagol S, İtil IM
- Peritonitis, peritoneal abscess and preterm birth after perforated appendicitis: Report of 2 cases. J Turk Soc Obstet Gynecol 2012; 9: 120- 3. Ergenoğlu AM, Yeniel AO, **Yıldırım N**, İtil IM.
- Recurrent uterine rupture after hysteroscopic resection of the uterine septum. Int J Surg Case Rep.2012 Nov 21;4(2):182-184. Ergenoglu M, Yeniel AO, **Yıldırım N**, Akdemir A, Yucebilgin S.
- Fetal aortic isthmus Doppler measurements for prediction of perinatal morbidity and mortality associated with fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jun;92(6):656-61. Abdelrazzaq K, Yeniel AÖ, Ergenoglu AM, **Yıldırım N**, Akercan F, Karadadaş N.
- Attenuation of Ischemia/Reperfusion-Induced Ovarian Damage in Rats: Does Edaravone Offer Protection? Eur Surg Res. 2013 Jul 26;51(1-2):21-32. Ergenoglu M, Erbaş O, Akdemir A, Yeniel AO, **Yıldırım N**, Oltulu F, Aktuğ H, Taskiran D
- Regression of Endometrial Implants by Resveratrol in an Experimentally Induced Endometriosis Model in Rats. Reprod Sci. 2013 Oct;20(10):1230-6. Ergenoglu AM, Yeniel AO, Erbas O, Aktug H, **Yıldırım N**, Ulukus M, Taskiran D.
- Perinatal outcomes and placental findings in ablatio placentae. Ege Journal of

- Medicine 2013; 52(4):194-198. **Yıldırım N**, Yeniel AÖ, Ergenoğlu AM, Yıldırım AG, Akdemir A, Zekioglu O.
- Early prenatal diagnosis of ischiopagus twins. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014; 11(1):68-71. Ergenoğlu AM, **Yıldırım N**, Yeniel AO, Akdemir A, Şahingöz Yıldırım AG, Karadadaş N.
 - What is your diagnosis? J Turkish-German Gynecol Assoc. 2013; 14: 123-4. Saatli HB, **Yıldırım N**, Cagliyan E, Obuz F, Koyuncuoglu M.
 - The role of endometrial thickness for detecting endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014 Feb; 54(1): 36-40. Saatli B, **Yıldırım N**, Olgan S, Koyuncuoglu M, Emekci O, Saygılı U.
 - Effect of oxytocin treatment on explant size, plasma and peritoneal levels of MCP-1, VEGF, TNF- α and histopathological parameters in a rat endometriosis model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Apr; 175: 134-9. Yeniel AÖ, Erbas O, Ergenoglu AM, Aktug H, Taskiran D, **Yıldırım N**, Ulukus M.
 - Isolated torsion of the fallopian tube with ectopic pregnancy. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics. 2014;24(2):120-2. **Yıldırım N**, Sahingöz Yıldırım AG, Akdemir A, Ergenoglu AM, Yeniel AO.
 - Synchronous tumors of the female genital tract: 20-year experience of a single center. Ginekolo Pol 2014; 85 (6): 441-5. Saatli B, **Yıldırım N**, Ozay AC, Koyuncuoglu M, Demirkan B, Saygili U. DOI: 10.17772/gp/1750
 - High-dose atorvastatin ameliorates the uterine microenvironment in streptozotocin-induced diabetic rats. Gynecol Endocrinol. 2014 Nov;30(11):789-93. Zeybek B, Ergenoglu M, Erbas O, **Yıldırım N**, Akdemir A, Yavasoglu A, Aktug H, Taskiran D.
 - Mitotically active cellular fibroma of the ovary: A case report. J Turk Soc Obstet Gynecol 2015; 1: 51-53. **Yıldırım N**, Saatli B, Akalın F, Ulukus C, Obuz F, Saygili U.
 - Single Incision Trans-Umbilical Total Hysterectomy: Robotic or Laparoscopic? Gynecol Obstet Invest. 2015;80(2):93-8. Akdemir A, **Yıldırım N**, Zeybek B, Karaman S, Sendag F.

- Effects of Resveratrol on Ovarian Morphology, Plasma Anti-Mullerian Hormone, IGF-1 Levels, and Oxidative Stress Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2015 Aug;22(8):942-7. Ergenoglu M, **Yildirim N**, Yildirim AG, Yeniel O, Erbas O, Yavasoglu A, Taskiran D, Karadadas N.
- Octreotide protects ovary against ischemia-reperfusion injury in rats: Evaluation of histological and biochemical parameters. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Oct;41(10):1591-7. **Yildirim N**, Yigitturk G, Sahingoz Yildirim AG, Akdemir A, İlgen O, Yeniel O, Ergenoglu M, Erbas O.
- Termination of pregnancy for fetal abnormalities: Main arguments and a decision-tree model. *Prenat Diagn.* 2015 Nov;35(11):1128-36. Kose S, Altunyurt S, **Yildirim N**, Keskinoglu P, Çankaya T, Bora E, Erçal D, Özer E.
- Diagnostic and prognostic values of preoperative serum levels of YKL-40, HE-4 and DKK-3 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):64-9. Kemik P, Saatli B, **Yildirim N**, Kemik VD, Deveci B, Terek MC, Koçtürk S, Koyuncuoğlu M, Saygılı U.
- Pure notes appendectomy with single port laparoscopy instruments: case presentation. *Robotics, Laparoscopy & Endosurgery (Video Article)* 2015; 1: 19-20. Canda E, Arslan NC, Bişgin T, **Yildirim N**, Saatli B.
- Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36 (4): 533-7. **Yildirim N**, Dikmen Y, Terek MC, Akman L, Gunel NS, Aktan C, Zekioglu O, Gunduz C.
- Gestational trophoblastic diseases. **Yildirim N**, Saatli B. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topic* 2015;8(4):120-124
- The Accuracy of Frozen Section in the Diagnosis of Malignant Adnexal Masses. **Yildirim N**, Sahingoz Yildirim AG, Ergenoglu M, Yeniel O, Zekioglu O, Ozdemir N, Terek C. *Dicle Medical Journal* 2016; 43 (1): 18-21
- Analysis of first-trimester combined test results in preparation for a cell-free fetal DNA era. Kose S, Cımrın D, **Yildirim N**, Aksel O, Keskinoglu P, Bora E, Cankaya T, Altunyurt S. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Aug 11. pii: S0020-7292(16)30298-3. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.05.014. [Epub ahead of print]