



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



HEPATİT C VİRÜS-İLİŞKİLİ HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA MOLEKÜLER PATOGENEZİN VE YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN BİYOİNFORMATİK ANALİZ İLE ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Yağmur KURT DEMİRTAŞ

Tıbbi Biyokimya

İzmir
2021

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**HEPATİT C VİRÜS-İLİŞKİLİ HEPATOSELÜLER
KARSİNOMDA MOLEKÜLER PATOGENEZİN VE
YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN BİYOİNFORMATİK
ANALİZ İLE ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Yağmur KURT DEMİRTAŞ

Danışman(lar)

Dr. Öğretim Üyesi Sevcan ATAY

Tıbbi Biyokimya (Anabilim Dalı Adı)
Tezli Yüksek Lisans

İzmir

2021

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Dr. Öğretim Üyesi Sevcan ATAY

.....

(Danışman)

Üye :

.....

Üye :

.....

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 16/08/2021

ÖNSÖZ

Bu tez, Hepatit C virüsü enfeksiyonu ilişkili hepatosellüler karsinom gelişen hastaların tümör dokularında, komşu tümör içermeyen eşlenik karaciğer dokularına göre ekspresyon düzeyi değişen genlerin tespit edilmesi, diagnostik ve prognostik moleküler biyobelirteçlerin keşfi ile hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni terapötik hedeflerin önerilmesi amacı ile gerçekleştirilmiş biyoinformatik temelli bir araştırmayı konu almaktadır. Günümüzde kansere bağlı ölümlerin oldukça önemli bir kısmını oluşturan bu hastalıkla daha etkin bir şekilde mücadele edebilmek, yeni tedavi alternatiflerinin önünü açmak ve bilim dünyasını, yüz güldüren sonuçlar elde etmeye bir adım daha yaklaştırmak için gösterdiğimiz çabayı, bu tez çalışması ile sizlere sunuyorum.

İZMİR

09/07/2021

Yağmur KURT DEMİRTAŞ

ÖZET

Kronik hepatit C virüslü hastalarda başlıca ölüm nedeni olan hepatosellüler karsinom (HCC), tüm karaciğer kanseri vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Fakat HCV ile ilişkili HCC gelişiminin moleküler patogenezi hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. HCV-ilişkili HCC'nin moleküler patogenezinin aydınlatılması, yeni terapötik moleküler hedeflerle birlikte alternatif tanısal ve prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması için önemli bir adımdır.

Bu çalışmada, HCV ile ilişkili HCC hastalarının tümör dokularında, eşlenik komşu tümör-içermeyen karaciğer dokularına kıyasla tüm genom gen ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler ve ilgili moleküler mekanizmalar araştırıldı. Bunun için hepatosellüler karsinom dokularının transkriptomik verilerini içeren veri setleri NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanında tarandı. Dahil etme kriteri, "insan kaynaklı hepatosellüler karsinomun tek kanallı gen ekspresyonu mikrodizi sinyal yoğunluğu dosyaları ve eşleştirilmiş bitişik tümör olmayan karaciğer dokuları" olarak belirlendi. CEL. uygun veri setlerinin dosyaları indirildi ve her bir veri seti Partek Genomics Suite (PGS) ile ayrı ayrı analiz edildi. Tüm veri kümeleri, RMA algoritması kullanılarak normalleştirildi. Farklı şekilde ifade edilen genler, tek Yönlü ANOVA yöntemiyle belirlendi ve ardından sonuçlar, aşağıdaki kriterlere göre filtrelendi: $1,5 < \text{kat değişim} < -1,5$, FDR ayarlı p-değeri $< 0,05$. Yol zenginleştirme, Gen Ontolojisi ve protein-protein etkileşimi (PPI) analizleri, tanımlanan ekspresyon değişikliklerinin fonksiyonel önemini belirlemek için kullanıldı. Son olarak, bu genlerin HCV ile ilişkili HCC'li hastaların genel sağkalım (OS) oranı üzerindeki etkisini araştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı.

Çalışmaya 30 HCV-ilişkili tümör ve 43 eşleşen bitişik tümör-olmayan doku içeren dört GEO veri seti (GSE19665, GSE12941, GSE64041, GSE69715) dahil edildi. Tümör dokularında CLEC1B, COLEC10, OIT3 ve STAB2 genlerinin aşağı regülasyonu, komşu tümör-olmayan dokulara kıyasla dört veri setinin tümünde belirlendi. Bu genlerin C-tipi lektin reseptörü sinyal yolu ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak bu genlerin aşağı regülasyonu ile hastaların OS oranları arasında bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$ ve $HR > 1$). GSE19665, GSE12941 ve GSE69715 veri setlerinde amino asit metabolizması, sitokin-sitokin reseptör etkileşimi, ECM-reseptör etkileşimi ve TGF-beta yolu dahil olmak üzere çeşitli yollarda zenginleştiği tespit edilen toplam 34 ortak gen ekspresyonu değişikliği bulundu. Bu genlerden ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A genlerinin tümöral yukarı regülasyonu, HCV-ilişkili HCC'li hastaların genel sağkalım oranlarının azalması ile anlamlı olarak ilişkili bulundu ($p < 0,05$ ve $HR > 1$). Ayrıca bu dört genin ürünlerinin PPI analizinde birbirleriyle yakın etkileşim içinde olduğu ve esas olarak mitotik hücre döngüsü süreci ile ilgili olduğu belirlendi.

Burada, HCV ile ilişkili hepatosellüler karsinomda tanısal ve prognostik biyobelirteç olma potansiyeline sahip farklı şekilde eksprese edilen genleri ve hastalığın moleküler patogenezi hakkında yeni verileri rapor ediyoruz. İleri çalışmalarda elde edilen verilerin daha geniş hasta gruplarında valide edilmesi planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom; Hepatit C virüsü; Transkriptomik; Biyobelirteç

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC), the major cause of death in patients with chronic hepatitis C virus, constitutes 90% of all liver cancer cases. However, the knowledge about the molecular pathogenesis of HCV-associated HCC development is rather limited. Enlightening the pathogenesis of HCV-associated HCC is an important step for the identification of alternative diagnostic and prognostic biomarkers, together with novel therapeutic molecular targets.

In this study, changes in whole-genome gene expression levels and related molecular mechanisms were investigated in tumor tissues of HCV-associated HCC patients compared to matched adjacent non-tumor liver tissues. For this, data sets containing transcriptomic data of hepatocellular carcinoma tissues were screened in the NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) database. The inclusion criterion was determined as "single-channel gene expression microarray signal intensity files of human-derived hepatocellular carcinoma and matched adjacent non-tumor liver tissues". CEL files of the appropriate data sets were downloaded, and each dataset was analyzed separately with the Partek Genomics Suite (PGS). All datasets were normalized using the RMA algorithm. Differently expressed genes were determined by the one Way ANOVA method and then the results were filtered according to the following criteria: 1.5 < fold change < -1.5, FDR adjusted p-value < 0.05. Pathway enrichment, Gene Ontology, and protein-protein interaction (PPI) analyses were used to determine the functional importance of the identified differentially expressed genes. Finally, Kaplan-Meier survival analysis was used to investigate the effect of these genes on the overall survival (OS) rate of patients with HCV-associated HCC.

Four GEO datasets (GSE19665, GSE12941, GSE64041, GSE69715) including 30 HCV-associated tumors and 43 matched adjacent non-tumor tissues were included in the study. Down-regulation of the CLEC1B, COLEC10, OIT3 and STAB2 genes was determined in tumor tissues in all four data sets compared to adjacent non-tumor tissues. These genes were found to be associated with the C-type lectin receptor signaling pathway. However, no association was found between the downregulation of these genes and the rate of OS of patients ($p > 0.05$ ve $HR > 1$). A total of 34 common gene expression changes enriched in various pathways including amino acid metabolism, cytokine-cytokine receptor interaction, ECM-receptor interaction, and TGF-beta pathway were found in the GSE19665, GSE12941, and GSE69715 datasets. Among these genes, the up-regulation of ANLN, ASPM, HMMR, and TOP2A genes was found to be significantly associated with the decreased overall survival rate of patients with HCV-associated HCC ($p < 0.05$ ve $HR > 1$). In addition, the products of these four genes were determined to be in close interaction with each other in PPI analysis and mainly related to the mitotic cell cycle process.

Here we report the differentially expressed genes that have the potential to be diagnostic and prognostic biomarkers in HCV-associated hepatocellular carcinoma and novel data on the molecular pathogenesis of the disease. Further studies are planned to confirm these data in larger patient groups.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis C virüs; Transcriptome; Biomarker

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Araştırmanın Problemi.....	1
1.2 Araştırmanın Sorusu.....	2
1.3 Araştırmanın Hipotezleri.....	2
1.4 Araştırmanın Varsayımları	2
1.5 Araştırmanın Sınırlılıkları.....	3
1.6 Araştırmanın Amacı	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Hepatosellüler karsinom	4
2.1.1 Hepatosellüler Kanser ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.1.1 Karaciğer yağlanması	5
2.1.1.2 Diyabet.....	5
2.1.1.3 Aflatoksin ve aristolojik asit.....	6
2.1.1.4 Alkol	6

2.1.1.5 Hepatit B Virüs (HBV) Enfeksiyonu.....	7
2.1.1.6 Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu.....	7
2.1.2 HCC’de Diagnostik Araçlar.....	8
2.1.2.1 Görüntüleme araçları	8
2.1.2.2 Biyopsi	8
2.1.2.3 Laboratuvar testleri.....	8
2.1.3 HCC’de Prognostik Araçlar.....	9
2.1.4 HCC Diagnostik ve Prognostik Araçlara İlişkin Kısıtlamalar	10
2.2 Hepatosellüler Karsinomda Transkriptomik Araştırmalar	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1 İş akışı.....	12
3.2 Araştırma Stratejisi ve Seçim Kriterleri	14
3.3 İnklüzyon Kriterleri.....	14
3.4 Eksklüzyon Kriterleri	14
3.5 Transkriptomik Analizler.....	15
3.5.1 Gene chip ve ekzon array analizleri	15
3.5.1.1 Veri aktarımı ve normalizasyon	16
3.5.1.2 Kalite Kontrol (QA/QC)	19
3.5.1.3 Gen Ekspresyon Değişikliklerinin Belirlenmesi	20
3.5.1.4 Hiyerarşik kümeleme.....	21
3.5.1.5 Venn diagramı analizi.....	22
3.5.1.6 PGS ile Gen Ontoloji ve yolak zenginleştirme analizleri	22
3.6 Protein-Protein Etkileşim (PPI) Ağı Analizi	24
3.7 PPI Etkileşim Kümesinde Yer Alan Genlerin FunRich ile Gen Ontoloji Analizi	24
3.8 Sağkalım Analizleri.....	24
4. BULGULAR.....	25

4.1 Mikroarray Veri Setleri.....	25
4.1.1 GSE19665.....	26
4.1.2 GSE12941.....	26
4.1.3 GSE64041.....	26
4.1.4 GSE69715.....	26
4.2 Normalize Gen Ekspresyon Matriks Verilerinin Kalite ve Kontrolü	27
4.2.1 Ana komponent analizi dağılım grafiği (PCA scatter plot)	27
4.2.2 Sample box&Whiskers chart	28
4.2.3 Histogram	28
4.3. Gen Ekspresyon Değişikliklerinin Değerlendirilmesi.....	29
4.3.1 Ekspresyonu değişen genler.....	29
4.3.2 Hata kaynakları	30
4.3.3 Farklı eksprese olan genlerin hiyerarşik kümelemesi	31
4.3.4 Ortak gen ekspresyon değişiklikleri	34
4.4 Biyolojik Değerlendirme	36
4.4.1 Gen Ontoloji analizi	36
4.4.2 Yolak zenginleştirme analizi.....	41
4.5 Protein-Protein Etkileşim (PPI) Ağı Analizi	44
4.6 MCODE Kümesinde Yer Alan Gen Ürünleri için Gen Ontoloji Analizi	46
4.7 Hayatta Kalma Analizi Sonuçları.....	48
4.7.1 Yukarı regüle genlerin HCV-ilişkili HCC hastalarında genel sağkalıma etkisi	48
4.7.2 Aşağı regüle genlerin sağkalıma etkisi.....	49
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	81

9. TEŞEKKÜR	200
10. ÖZGEÇMİŞ.....	201



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Günümüzde hepatosellüler kanser tanısında kullanılan ve araştırılan biyobelirteçler.....	9
Tablo 2: Kullanılan ve araştırılmakta olan biyobelirteçlerin avantaj ve dezavantajları	10
Tablo 3: Çalışmada kullanılan veri setleri.....	25
Tablo 4: HCC tümör dokularında, komşu normal karaciğer dokularına göre ekspresyonu $\pm 1,5$ kat değişim gösteren gen sayıları.....	30
Tablo 5: 4 veri setinde ekspresyonu ortak değişen genlerin listesi (FDR ayarlı p-değişimi $< 0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	34
Tablo 6: GSE12941, GSE19665 ve GSE69715 veri setlerinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin listesi (FDR ayarlı p-değişimi $< 0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	35
Tablo 7: Dört veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin Gen Ontoloji analizi. İstatistiksel olarak en anlamlı ilk 10 Gen Ontoloji kategorisi her tür için verilmiştir (p $< 0,05$). GO ID: Gen Ontoloji ID	38
Tablo 8: Üç veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin Gen Ontoloji analizi. İstatistiksel olarak en anlamlı ilk 10 Gen Ontoloji kategorisi her tür için verilmiştir (p $< 0,05$). GO ID: Gen Ontoloji ID	40
Tablo 9: Dört veri setinde ekspresyonu değişen genlerin kodladığı proteinler için yolak zenginleştirme analizi. Bu analizde 1 yolak zenginleşmiş olup tabloda verilmiştir (p $< 0,05$).	42
Tablo 10: Üç veri setinde ekspresyonu değişen genlerin kodladığı proteinler için yolak zenginleştirme analizi. Bu analizde 39 yolak zenginleşmiş olup en anlamlı 18 tanesi tabloda verilmiştir (p $< 0,05$).	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmanın iş akışı.	13
Şekil 2. PGS’de Gene Chip analizleri için veri yükleme sayfasının seçilmesi	16
Şekil 3. PGS’de ekzon arrayler için veri aktarımı.....	17
Şekil 4. PGS’de sinyal yoğunluklarının normalizasyonu.	17
Şekil 5. PGS’de ekzon array’lerde gen düzeyine indirgeme	19
Şekil 6. PGS’de gen listesinin oluşturulması.	21
Şekil 7. PGS’de hiyerarşik küme oluşturulması.....	21
Şekil 8. PGS’de Gen Set Zenginleştirme Analizi ($p<0,05$).	23
Şekil 9. PGS’de yolak zenginleştirme analizi ($p<0,05$).....	23
Şekil 10. RMA ile normalize edilmiş verilerin ana komponent analizi (PCA) dağılım grafikleri. Mavi küme: Komşu doku örnekleri, Kırmızı küme: Tümör doku örnekleri, (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715.....	27
Şekil 11. RMA ile normalize edilmiş veri setlerinin Sample box görüntüleri. Mavi barlar: Komşu doku örnekleri, Kırmızı barlar: Tümör doku örnekleri, (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715.	28
Şekil 12. RMA ile normalize edilmiş verilerin histogram görüntüleri. Mavi: Komşu doku örnekleri, Kırmızı: Tümör doku örnekleri, (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715.....	29
Şekil 13. Hata kaynakları. (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715. Mavi: Biyolojik varyantlar. Kırmızı: Non-biyolojik varyantlar.....	30
Şekil 14. GSE19665 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p -değişimi $<0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	31
Şekil 15. GSE12941 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p -değişimi $<0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	32
Şekil 16. GSE64041 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p -değişimi $<0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	32
Şekil 17. GSE69715 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p -değişimi $<0,05$, Kat değişimi $\pm 1,5$).	33
Şekil 18. Veri setlerinde ekspresyon düzeyi değişen genlerin sayısını gösteren Venn diagramları. HCV-ilişkili HCC’de eşlenik komşu dokulara göre 4 veri setinde (a) ve 3 veri setinde (b) ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin sayılarını göstermektedir.	33
Şekil 19. Ekspresyon düzeyi değişen genlerin kodladığı proteinlerin etkileşim ağı (PPI). Yeşil: Tümörde komşu dokuya göre yukarı regüle; Kırmızı: Tümörde komşu dokuya göre aşağı regüle. “Preferred layout” (tercih edilen düzen) olarak çizilmiştir.	45

Şekil 20. MCODE kümesine dahil olan genler için total PPI etkileşim ağı. Yeşil: Tümörde komşu dokuya göre yukarı regüle; Kırmızı: Tümörde komşu dokuya göre aşağı regüle. “Preferred layout” (tercih edilen düzen) olarak çizilmiştir.....	46
Şekil 21. MCODE kümesi için Gen Ontoloji analizi. Funrich programında “gene ontology database” kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (a) Biyolojik proses, (b) Hücresel komponent (c) Moleküler fonksiyon. ($p<0,05$).	47
Şekil 22. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu artan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) ANLN, (b) ASPM, (c) CDC20, (d) CENPF, (e) HMMR, (f) TOP2A genlerine aittir.	49
Şekil 23. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) ANGPTL1, (b) BEX1, (c) BMP5, (d) C7, (e) CCL19, (f) CDH19 genlerine aittir.	50
Şekil 24. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) CLEC1B, (b) COLEC10, (c) CXCL14, (d) DNASE1L3, (e) DPT, (f) FCN3 genlerine aittir.	51
Şekil 25. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) FREM2, (b) GPM6A, (c) GZMK, (d) HAMP, (e) HHIP, (f) IL7R genlerine aittir.	52
Şekil 26. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) JCHAIN, (b) LIFR, (c) NPY1R, (d) OIT3, (e) PLAC8, (f) RSPO3 genlerine aittir.	53
Şekil 27. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. (a) SAMD12, (b) SDS, (c) SLC5A1, (d) STAB2 genlerine aittir.	54

KISALTMALAR LİSTESİ

CI: Confidence interval (Güven aralığı)

CT: Bilgisayarlı tomografi.

DM: Diabetes mellitus

ECM: Ekstrasellüler matriks

FFA: Serbest yağ asitleri

GEO: Gene Expression Omnibus

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatosellüler karsinom

HCV: Hepatit C virüsü

HR: Hazard ratio (Tehlike oranı)

LDL: Düşük yoğunluklu protein

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

OS: Overall survival (Total sağkalım)

OSlich: Online consensus Survival for liver hepatocellular carcinoma

PGS: Partek Genomics Suite

TCGA: The Cancer Genome Atlas (Kanser Genom Atlası)

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

1. GİRİŞ

1.1 Araştırmanın Problemi

Hepatosellüler karsinom (HCC), karaciğer tümörlerinin %90'ını oluşturmaktadır ve dünyada kansere bağlı ölüm istatistiklerinde 4. sırada yer almaktadır (Kim ve Viatour, 2020). Çoğu vakada hastalığın ileri aşamalarda tanı alması, hastaların tedavi seçeneklerini sınırlayan bir etmen olup hastalarda sağkalım oranını önemli bir ölçüde azaltmaktadır (Crissien ve Frenette, 2014).

HCC etiyolojik kökenine göre değerlendirildiğinde oldukça heterojen bir hastalıktır. HCC'de diagnostik ve prognostik biyobelirteçlerin tespiti için gerçekleştirilmiş birçok çalışma mevcut olsa da hastalığın etiyolojik kökeni baz alınarak oluşturulmuş homojen HCC hasta gruplarında gerçekleştirilmiş biyobelirteç taramaları oldukça sınırlıdır.

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun, HCC'nin başlıca komplikasyonlarından biri olduğu ve HCC riskini arttırdığı bilinmektedir (El-Serag, 2012). Ancak HCV-ilişkili HCC'nin moleküler patogenezi yeterince anlaşılamamıştır (Axley, Ahmed, Ravi, ve Singal, 2018; Irshad, Gupta, ve Irshad, 2017). Etiyolojisinde HCV enfeksiyonu olan HCC vakalarının tedavisinde kullanılabilecek yeni ve etkili moleküler hedeflerin belirlenebilmesi için hastalığın moleküler patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir.

Bununla birlikte, genel HCC hasta grupları için önerilen moleküler biyobelirteçlerin, HCV-ilişkili HCC'de diagnostik ve prognostik biyobelirteç olarak etkinlikleri henüz bilinmemektedir. HCV-ilişkili HCC'de etkinliği ve spesifitesi yüksek diagnostik ve prognostik biyobelirteçlerin tespitinin gerçekleştirilmesi için homojen hasta gruplarında gerçekleştirilmiş araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Transkriptomik analiz yöntemleri, tüm genom düzeyinde mRNA ekspresyon değişikliklerini değerlendirmeye imkân vermeleri sebebiyle biyobelirteç taramalarında sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir. Fakat, mRNA ekspresyonunu etkileyen birçok demografik, klinik, deneysel ve çevresel faktör bulunmaktadır. Transkriptomik araştırmalar sonucunda elde edilen verilerin hastalık ile direkt olarak ilişkilendirilebilmesi için bu faktörlerin minimuma indirilmesi gerekmektedir.

1.2 Araştırmanın Sorusu

HCV-ilişkili HCC hastalarında, tümör dokusunda eşlenik normal karaciğer dokularına göre mRNA seviyesindeki değişikliklerin transkriptomik seviyede incelenmesi ile aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır:

- i) Tümör dokularında komşu tümör içermeyen karaciğer dokularına göre mRNA seviyesinde hangi farklılıklar bulunur?
- ii) Tümöral gen ekspresyon değişiklikleri sonucunda meydana gelebilecek protein seviyesindeki farklılıklar hangi moleküler fonksiyonlarda, hangi hücresel komponentlerde, hangi biyolojik proseslerde ve hangi moleküler yollarda zenginleşmişlerdir?
- iii) Tespit edilen tümöral ekspresyonu değişmiş olan genlerin kodladığı proteinler arasında bir etkileşim potansiyel olarak mevcut mudur?
- iv) Eğer potansiyel bir protein-protein etkileşim mevcut ise, bu etkileşim ağında yer alan proteinler hangi moleküler fonksiyonlarda, hangi hücresel komponentlerde, hangi biyolojik proseslerde ve hangi moleküler yollarda zenginleşmişlerdir?
- v) Tespit edilen tümöral mRNA ekspresyon değişikliklerinin HCV-ilişkili HCC hastalarında genel yaşam oranı üzerine bir etkisi var mıdır?

1.3 Araştırmanın Hipotezleri

Transkriptom seviyesinde gerçekleştirilen keşifsel bir araştırmadır. HCV-ilişkili hepatosellüler karsinomda transkriptom seviyesinde biyoinformatik analiz teknikleri kullanılarak yeni diagnostik, prognostik biyobelirteç adayları ile moleküler hedefler belirlenebilir ve hastalığın moleküler patogenezi hakkında bilgi edinilebilir.

1.4 Araştırmanın Varsayımları

HCV-ilişkili HCC hastalarının tümör dokularındaki bazı genlerin ekspresyon düzeyi, eşlenik komşu karaciğer dokularına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterebilir.

1.5 Araştırmanın Sınırlılıkları

HCV-ilişkili HCC hastalarına ilişkin transkriptomik veri oldukça kısıtlı olup, bu araştırmaların birçoğunda tümörlerin derecelendirmesi yapılmamıştır. Bu nedenle bu araştırmada tümörlerin dereceleri dikkate alınmadan, tüm tümör dokuları, eşlenik komşu dokular ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubuna ait veriler kısıtlı olduğundan çalışma sonucunda elde edilen veriler bir diğer HCV-ilişkili HCC hasta grubunda valide edilememiştir. Araştırma sonucunda elde edilen verilerin ileri araştırmalarda valide edilmesi gerekmektedir.

1.6 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmadaki amacımız, HCV-ilişkili HCC’de diagnostik ve prognostik biyobelirteç olabilme potansiyeli olan mRNA seviyesindeki değişimlerin ve terapötik hedef olabilme potansiyeli olan moleküler yolların biyolojik olmayan varyasyon kaynaklarının gen ekspresyon profili üzerine olan etkileri minimize edilerek tüm genom gen ekspresyon seviyesinde taranarak tespit edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatosellüler karsinom

Hepatosellüler kanser (HCC), karaciğerde en sık görülen kanser türü olup, tüm karaciğer kanseri vakalarının %90'ını oluşturmaktadır (Asafo-Agyei ve Samant, 2020). Erkeklerde en sık görülen beşinci; kadınlarda ise dokuzuncu kanser türü olduğu belirtilmektedir (Ferlay ve ark., 2015).

Hepatosellüler kanser hastalarında erken tanı hastalara tümör rezeksiyonu ve karaciğer nakli tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Fakat, hastaların yaklaşık yüzde 85'i hastalığın ileri evrelerinde ilk tanı aldıkları için bu tedavi seçeneklerinden faydalanamamaktadırlar (Crissien ve Frenette, 2014). Bu yöntemlerin dışında HCC tedavisinde perkutanöz etanol enjeksiyonu, radyorekans ablasyon, trans-arterial kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve kemoterapi kullanılabilmektedir (Raza ve Sood, 2014). Hepatosellüler kanser tedavisi alanındaki bilimsel çalışmalara ve ilerlemelere rağmen, günümüzde HCC hastalarında hala genel sağkalım oranı oldukça düşüktür. ABD'de 11.187 vakanın incelendiği bir çalışmada HCC hastalarında genel sağkalım oranının 6-20 ay olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarında, hastalarda 2 yıllık genel sağkalımın %50'nin altında ve 5 yıllık genel sağkalımın ise sadece %10 olduğu belirtilmektedir (Golabi ve ark., 2017). Son yıllarda gerçekleştirilen, Çin'de 2887 hasta ile yapılan bir araştırmada, HCC hastalarında ortalama genel sağkalım süresinin yaklaşık olarak 9 ay olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, katılımcıların %49,3'ünün 1 yıl, %35,3'ünün 2 yıl, %26,6'sının 3 yıl ve %19,5'inin ise 5 yıl genel sağkalım gösterdiği de bildirilmiştir (C. Y. Wang ve Li, 2019).

Bu sonuçlar popülasyonda genel tarama yapmaya imkân sağlayacak yeni, spesifik ve etkili diagnostik biyobelirteçlerin, hastalığın izleminde ve tedavisinde kullanılabilecek prognostik biyobelirteçler ile terapötik moleküler hedeflerin keşfedilmesine olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır. Bununla birlikte, HCC gelişimine yol açan biyolojik ve kimyasal karsinojenik faktörlerin birbirinden farklı moleküler karsinogenez süreçlerine yol açabileceği olasıdır. Bu sebeple, daha spesifik biyobelirteçler ve hedeflenebilir genler ile gen ürünlerinin keşfinde, çalışmaya alınan hasta grubunun

hastalığın etiyolojisi açısından homojen olması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda hepatosellüler kanser etiyolojisinde rol aldığı bilinen faktörler belirtilmiştir.

2.1.1 Hepatosellüler Kanser ve Risk Faktörleri

Siroz, HCC için başlıca risk faktörünü oluşturmaktadır. Bu nedenle, siroza yol açan etmenlerin (karaciğer yağlanması, diyabet, aflatoksin, aristoloşik asit, hepatit B ve hepatit C) her biri, bu hastalık için ayrı bir risk taşımaktadır (J. D. Yang ve ark., 2019).

2.1.1.1 Karaciğer yağlanması

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak da bilinen “karaciğer yağlanması”, alkol kullanımının olmadığı durumlara karaciğerde görülen, inflamasyon (steatosis) ve lobuler inflamasyonun eşlik etmediği makroveziküler değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde yağ çeşitli sebeplerden dolayı birikebilmekle birlikte yaygın görülen nedenleri arasında karaciğere gönderilen serbest yağ asitlerinin (FFA) miktarlarının artması, karaciğerde yağ asidi sentezinin artması, FFA oksidasyonunun azalması ile çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) sentezinde/sekresyonunda meydana gelen azalma gösterilebilir (Antunes, Azadfard, Hoilat, ve Gupta, 2020). NAYKH'nin progresyon potansiyeli gösteren formu, NAKYH vakalarının çok az bir kısmını oluşturmakta olup (%10-20) non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlanır. NASH, daha ileri düzeyde karaciğer hastalıklarına ve dolayısıyla siroz, karaciğere bağlı ölümler ve hepatosellüler karsinoma (HCC) yol açabilmektedir (Younossi ve ark., 2016). NAYKH karaciğerde en sık rastlanan hastalıktır ve özellikle gelişmiş ülkelerde HCC için önemli risk faktörleri arasındadır (J. D. Yang ve ark., 2019).

2.1.1.2 Diyabet

1986'da, Lawson ve ekibi diabetes mellitus (DM) ve HCC arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Lawson ve ark., 1986).

Diyabet ve HCC arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, diyabetin şu faktörler üzerinden HCC'yi tetikleme olasılığı üzerinde

durulmaktadır: Hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, hiperglisemi, inflammatuar sitokinler ve epigenetik mekanizmalar (X. Li, Wang, ve Gao, 2017).

2.1.1.3 Aflatoksin ve aristoloşik asit

Aflatoksin kontaminasyonu, HCC insidansının yüksek olduğu alanlarda yaygın olarak görülür (Gouas, Shi, ve Hainaut, 2009). Aflatoksinin karaciğer karsinogenezi ile genel olarak ilişkilendirilen formu, *Aspergillus sp.* tarafından üretilen TP53 tümör baskılayıcı genin 249. kodonunda mutasyonlara yol açan aflatoksin B1'dir (AFB1). Yüksek aflatoksin düzeylerinin gözlemlendiği bölgelerdeki HCC vakalarında rastlanan TP53 vakalarının %50-90'ında R249S mutasyonu görüldüğü bildirilmiştir (Gouas ve ark., 2009; H.-M. Shen ve Ong, 1996; Weng ve ark., 2017).

Aristoloşik asit (AA), dünyanın her yerinde yetişen ve *Aristolichia* veya *Asarum* olarak bilinen bir bitkide bulunan, oldukça mutajen bir bileşiktir (Arlt, Stiborova, ve Schmeiser, 2002). Farklı coğrafi bölgelerden 1400 HCC hastasının dahil edildiği bir çalışmada (Ng ve ark., 2017), Tayvan vakalarının %78'inde, Çin vakalarının %47'sinde, Güneydoğu Asya vakalarının %29'una, Kore vakalarının %13'üne, Japonya vakalarının %2,7'sine, Kuzey Amerika vakalarının %4,8'ine ve Avrupa vakalarının %1,7'sine ait tümör doku örneklerinde, AA'nın yol açtığı mutasyon düzeyinin çok yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2.1.1.4 Alkol

Alkolik siroz, HCC için önemli bir risk faktörüdür (Matsushita ve Takaki, 2019). Dünya Kanseri Araştırma Fonu'nun yürüttüğü ve 19 çalışmanın (n=5650) kullanıldığı bir meta-analizde, günlük her 10 g alkol alımının HCC riskini %4 oranında arttırdığı bulunmuştur (Park ve ark., 2015). Ancak bu oran, kronik hepatite bağlı sirozu olan hastalarda HCC gelişme riskinden daha düşüktür (Jepsen, Ott, Andersen, Sørensen, ve Vilstrup, 2012; West, Card, Aithal, ve Fleming, 2017).

2.1.1.5 Hepatit B Virüs (HBV) Enfeksiyonu

HBV, HCC gelişimi için önemli bir risk faktörü olup dünya çapındaki HCC vakalarının en az %50'sinde görülmektedir (Xie, 2017). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %30-40'ı, siroz ve HCC gibi komplikasyonlara bağlı olarak yaşamını yitirmektedir (Yip, Liang, ve Wong, 2020).

Post hepatik sirozun tümör oluşumu ile yakından ilişkili olduğu 1950'lerde anlaşılmış olup, HBV'nin HCC için majör risk faktörlerinden olduğu, 1960'ların sonlarında yapılan serolojik testlerle kanıtlanmıştır (Higginson, 1963; Sheldon ve James, 1948; Steiner ve Davies, 1957; Walshe ve Wolff, 1952).

2.1.1.6 Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu

Hepatosellüler karsinom, hepatit C viral enfeksiyonu ile ilişkilendirilen önemli bir komplikasyon olup, HCV enfeksiyonu olan hastalarda HCC riskinin 15-20 kat arttığı bildirilmiştir (Chen ve Morgan, 2006; El-Serag, 2012). 2005-2015 yılları arasında, diğer etiyolojik temellere sahip HCC vakalarının ölüm oranında bir değişikliğe rastlanmamış iken, HCV-ilişkili HCC ölümlerinde %21,1 oranında artış olduğu rapor edilmiştir (Axley ve ark., 2018).

HCV'nin tek başına onkojenik etki gösterdiğine dair bir kanıt bulunmasa da, siroz gelişmeyen HCV hastalarında HCC'nin nadiren de olsa gelişmesi, doğrudan onkojenik bir etki olduğunu düşündürmektedir (Leong ve Leong, 2005). Ancak HCV-ilişkili HCC'nin patogenezinde, HCV'nin doğrudan ya da dolaylı bir role mi sahip olduğu hala tartışmalı bir konudur. Transgenik fare modellerinin kullanıldığı bazı çalışmalarda HCV'nin core proteininin onkojenik özelliği nedeniyle hepatokarsinogenez ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilirken, inflamasyona bağlı hücre ölümü ve rejenerasyon gibi faktörlere de işaret edilmiştir (Koike, 2007; Tsutsumi ve ark., 2003). HCV, kronik inflamasyon, hücre ölümü ve siroz gelişimini destekleyerek HCC'ye dolaylı yoldan da sebep olmaktadır (But, Lai, ve Yuen, 2008; Koike, 2007). Bu dolaylı etki, yine HCV'nin çekirdek, E1, E2, NS3 ve NS5A proteinlerinin, hücre döngüsü ve metabolizmasının regülasyonunu bozacak şekilde sinyal yollarını modüle etmesiyle gerçekleşmektedir (Irshad ve ark., 2017).

2.1.2 HCC’de Diagnostik Araçlar

HBV ilişkili HCC’de görülen tümörler infiltratif ve multinodüler iken, HCV-ilişkili HCC hastalarının çoğunda tümörler katı, küçük ve kapsüllüdür (Okuda, Obata, Motoike, ve Hisamitsu, 1984). HCC tanısı için kullanılan araçlar arasında görüntüleme teknikleri, biyopsi ve laboratuvar testleri yer almaktadır. (Attwa ve El-Etreby, 2015).

2.1.2.1 Görüntüleme araçları

Görüntüleme, HCC’nin görüntülenmesi, takibi, evre belirlenmesi ve tedaviye alınan yanıtların takibinde önemli bir role sahiptir (Vietti Violi, Lewis, Hectors, Said, ve Taouli, 2019). Ultrason, bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans ve hepatik anjiyografi gibi görüntüleme teknikleri, özellikle küçük hücreli HCC’nin tanınması için son derece kullanışlıdır. Görüntüleme teknikleri, kanserin karaciğer içindeki lokalizasyonunun belirlenmesine olanak tanır (Kenmochi, Sugihara, ve Kojiro, 1987).

2.1.2.2 Biyopsi

Doku biyopsisi, lezyonu incelemek için anahtar yöntemlerden biridir. Alınan küçük parçalardan elde edilen morfolojik, fenotipik ve moleküler düzeydeki bilgi, tümörün tamamını temsil etmeyebilir, ancak yine de lezyonun kendisi hakkında fikir edinmeyi sağlamaktadır (Di Tommaso ve ark., 2019).

2.1.2.3 Laboratuvar testleri

Daha önce de belirtildiği gibi HCC oluşumu, displastik makronodüllerin daha agresif tümörlere dönüştüğü çok adımlı bir proses olup TERT (en sık rastlanan-%60-), CTNNB1, TP53, CDKN2, ARID1A, AXIN1, VEGFA (6p21) ve FGF19/CNND1 (11q13) gibi mutasyonlar üzerinden ilerler. Ancak bunların hiçbiri erken evredeki hastalıklar için biyobelirteç özelliği taşımamaktadır (Singh ve ark., 2020). Günümüzde kullanılan ve araştırılmakta olan biyobelirteçler Tablo 1’de ilişkili yayından yeniden düzenlenerek verilmiştir (Attwa ve El-Etreby, 2015).

Tablo 1: Günümüzde hepatosellüler kanser tanısında kullanılan ve araştırılan biyobelirteçler

Biyobelirteçler	Karakter	Cut-off düzeyi	Duyarlılık	Spesivite
AFP	Onkofetal glikoprotein	10-16 ng/dL 20 ng/dL	%60-%80 %39-%66	%70-%90 %76-%97
AFP-L3	AFP alt türü	%10 %15	%39,9 %36,1- %96	%93,4 %92-%99,5
GP73	Golgi-spesifik membran proteini	10-relative units	%69	%86
GPC3	Onkofetal glikoprotein	2 ng/dL	%51	%90
DCP	Anormal protrombin	40 mAu/ml	%48-%62	%81-%98
HS-GGT	Anormal protrombin	5,5 IU/mL	%43,8- %74	Bildirilmemiştir
AFU	Lizozomal enzim	870 nmol/saat	%82	%71

(AFP: Alfa-fetoprotein; AFP-L3: Lens culinaris-reaktif AFP; GP73: Golgi protein 73; GPC3: Glipikan-3; DCP: Des-gama-karboksiprotrombin; HS-GGT: Hepatoma Spesifik Gama-glutamil transferaz; AFU: Alfa-L-fukozidaz)

Bunların dışında EGF 61*G (rs4444903), MPO -463*G (rs2333227) ve CAT -262*C (rs1001179) gibi HCV-ilişkili HCC'ye spesifik genomik biyobelirteçler de rapor edilmiştir (Hoshida, Fuchs, Bardeesy, Baumert, ve Chung, 2014).

2.1.3 HCC'de Prognostik Araçlar

HCC'de prognostik faktörler; tümör ile ilişkili, karaciğerin durumu ile ilişkili, hastanın genel sağlık durumu ile ilişkili ve tedavinin etkinliğiyle ilişkili olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır (Piñero, Dirchwolf, ve Pessôa, 2020; Selçuk, 2017).

HCC için günümüzde kullanılan prognostik biyobelirteçler arasında AFP, AFP-L3, DCP ve osteopontin bulunmaktadır (Piñero ve ark., 2020).

2.1.4 HCC Diagnostik ve Prognostik Araçlara İlişkin Kısıtlamalar

Anlaşıldığı üzere, diagnostik amaçlı kullanılan biyobelirteçler genellikle prognostik amaçla da kullanılmaktadır. Bu araçların her birinin bir takım avantaj ve dezavantajları Tablo 2’de derlenerek verilmiştir (Attwa ve El-Etreby, 2015; Ayoub ve ark., 2019; Lou, Zhang, Lv, Zhang, ve Jiang, 2017; Xi ve Yang, 2020; J. Yang ve ark., 2015; Yao ve ark., 2000; Zacharakis, Aleid, ve Aldossari, 2018).

Tablo 2: Kullanılan ve araştırılmakta olan biyobelirteçlerin avantaj ve dezavantajları

Markerlar	Avantajı	Dezavantajı
AFP	En sık kullanılan ve en çok araştırılmış biyobelirteç	Duyarlılığı düşük olduğundan zayıf bir biyobelirteçtir.
AFP-L3	AFP’nin, lens culinaris agglutinin’e en güçlü bağlanan alt türüdür.	Anlamli sonuç vermesi için diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.
GP73	Erken evre için AFP’den çok daha duyarlıdır	Araştırma aşamasında olup tutarsız sonuçlar elde edilmektedir.
GPC3	Küçük, iyi diferansiye ve sirozun eşlik ettiği kanserler için kullanışlıdır.	Anlamli sonuç vermesi için diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.
DCP	HCC olmayan durumlarda yükselme eğilimi göstermez.	Anlamli sonuç vermesi için diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.
HS-GGT	Duyarlılık düzeyi iyi olan bir biyobelirteçtir.	Spesifik değildir.
AFU	-	HCC hastalarının %60’ında artsa da, araştırma sonuçları tutarsız olduğundan güvenilir değildir.
Osteopontin	AFP’den daha duyarlıdır ve HCC ile sirozu daha başarılı ayırır.	AFP kadar spesifik değildir.

Tablo 2’de gösterildiği üzere kullanılmakta ya da araştırılmakta olan biyobelirteçler ya tek başına yetersiz kalmakta ya da spesifikliği düşük olduğu için güçlü bir potansiyel taşımamaktadır. Bu nedenle, HCC’nin tanı ve prognozu için yeni ve etkili biyobelirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu arayış içerisinde transkriptomik analizler öne çıkan bir yaklaşımdır.

2.2 Hepatosellüler Karsinomda Transkriptomik Araştırmalar

Transkriptomik teknolojiler, tüm genom düzeyinde mRNA ekspresyon düzeylerini araştırmaya imkân veren teknolojilerdir (Lowe, Shirley, Bleackley, Dolan, ve Shafee, 2017). Bu tekniklerden biri olan mikroarray yöntemi, on binlerce nükleik asidin bir yüzeye bağlanarak, bir karışımdaki nükleik asit sekanslarının miktarlarının belirlenmesi için kullanılan bir yöntem olup (Bumgarner, 2013), HCC gelişiminin arkasındaki moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında başarıyla kullanılmıştır (Maass ve ark., 2010).

HCC üzerine yapılan çalışmalarda mikroarraylerden, hastalığın progresyon ve prognozu ile ilgili genlerin belirlenmesi (F. Yin ve ark., 2016), tanı için potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi (H. Wang ve ark., 2019) ve HCC'nin transkripsiyonel regülasyonunun araştırılması (Xu, Chang, Fu, Yuan, ve Chen, 2018) gibi konularda yararlanılmıştır.

Lizuka ve ekibi, 2002 yılında HBV ve HCV-ilişkili HCC hastalarının ekspresyon profillerini karşılaştırarak, iki virüsün hastalığa farklı mekanizmalar üzerinden yol açtığını ortaya koymuştur (Iizuka ve ark., 2002). Wurmbach ve ekibinin 2007 yılında yaptığı bir çalışmada ise, farklı evrelerde 48 HCV-ilişkili HCC hastasından elde edilen 73 örnek, normal dokularla karşılaştırarak hastalığın progresyonu ile ilgili bir moleküler profil oluşturmuşlardır (Wurmbach ve ark., 2007). Bu çalışmada özellikle anormal iğsi mikrosefali ilişkili protein, hyaluronan aracılı motilite reseptörü, primaz 1, eritropoietin ve nörogulin 1 indüksiyonu tespit edilmiştir. Ayrıca yolak analizlerine göre, siroz evresinde görülen Notch ve Toll-like reseptör yolaklarını, karsinogenezin erken evrelerinde Jak/STAT regülasyonunun bozulması takip etmekte; ileri kanser evrelerinde ise DNA replikasyonu, onarımı ve hücre döngüsünde görevli olan genlerin yukarı regülasyonu da prosese dahil olmaktadır. Ahmad ve ekibi ise (2012) 6 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, HCV-RNA pozitif hastalara ait analizledikleri 22000 gen içerisinde, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip 107 yukarı regüle ve 112 aşağı regüle gen tanımlamış; bu genlerin erken evre fibrozis ile siroz arasındaki ayrımına olanak vereceğine işaret etmişlerdir. Bu ayrımın, HCC'nin de erken evrede tanısına da olanak sağlayacağı düşünülmektedir (Ahmad, Ijaz, ve Hassan, 2012). 90 HCV-ilişkili HCC hastası, 10 komşu doku ve 97 normal dokunun kullanıldığı mikroarray bazlı bir

Çalışmada (Liu ve ark., 2019), HMMR, CCNB1 ve KIF20A ekspresyonlarında meydana gelen değişim nedeniyle bu proteinlerin potansiyel tanı ve ilaç için potansiyel hedef olabileceği belirtilmiştir. Liu ve ekibinin yapmış olduğu bu çalışmada kontrol grubu olarak komşu ve normal doku kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında ise kontrol grubu sadece komşu dokudan oluşan daha homojen bir gruptur. Literatürde, HCV-ilişkili HCC için tümör dokuları ile eşlenik komşu dokuların karşılaştırıldığı bir çalışma örneğine tarafımızdan rastlanmamıştır.

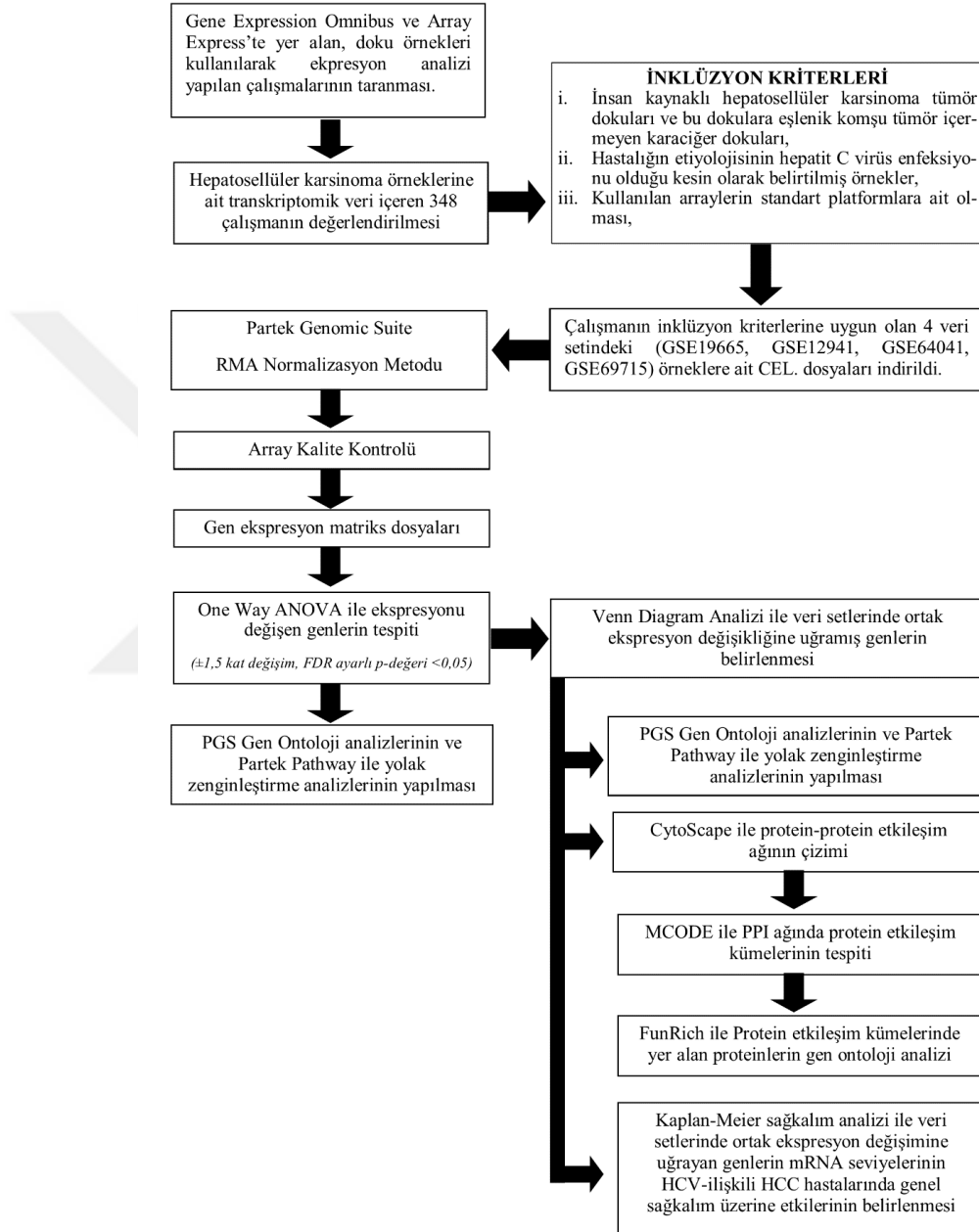


3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 İş akışı

Bu araştırma kamusal veri bankalarından çalışmanın inklüzyon kriterlerine uygun olarak seçilen tüm genom gen ekspresyon ham verilerinin analiz edilmesi ile

gerçekleştirilen bir biyoinformatik çalışmadır. Aşağıda çalışmanın iş akışını özetleyen bir grafik gösterilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmanın iş akışı.

3.2 Araştırma Stratejisi ve Seçim Kriterleri

Uygun veri setlerinin seçimi, NCBI Gene Expression Omnibus (Clough ve Barrett, 2016) ve ArrayExpress Archive of Functional Genomics Data (Rocca-Serra ve ark., 2003) veri bankaları taranmıştır. Araştırma, “hepatocellular carcinoma” (hepatosellüler karsinom) anahtar kelimesiyle yapılmıştır. Filtreleme kriterleri “*homo sapiens*”, “expression profiling by array” (array ile ekspresyon profillemesi) ve “tissue” (doku) olarak belirlenmiştir.

Filtreleme sonucu görüntülenen çalışmalar detaylı olarak incelenerek örneklerin çalışmamızın inklüzyon kriterlerine uygunluğu değerlendirilmiştir. Çalışmamızın inklüzyon ve eksklüzyon kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.3 Inklüzyon Kriterleri

Çalışmamızın inklüzyon kriterleri;

- i) İnsan kaynaklı hepatosellüler karsinom tümör dokuları ve bu dokulara eşlenik komşu tümör içermeyen karaciğer dokuları,
- ii) Hastalığın etiolojisinin hepatit C virüs enfeksiyonu olduğu kesin olarak belirtilmiş örnekler,
- iii) Kullanılan arraylerin standart platformlara ait olması,
- iv) Mikroarraylerin tek kanallı olması,

olarak belirlenmiştir.

3.4 Eksklüzyon Kriterleri

Çalışmanın eksklüzyon kriterleri,

- i) Hücre hattı ve hayvan modeli çalışmaları,
- ii) Hastalığın histopatolojik alt türünün net şekilde belirtilmediği çalışmalar,
- iii) Standart platform kullanmayan çalışmalar (özel olarak tasarlanmış array kullananlar),
- iv) Analiz edebildiği gen sayısı görece az olan platformlara ait arrayler,
- v) Çift kanallı array kullanılan çalışmalar,

- vi) Hem HBV hem de HCV enfeksiyonu taşıyan/öyküsü olan vakalara ait transkriptomik veriler,
- vii) Örneklerle ait hepatit verisi ayrıntılı olarak belirtilmemiş olan çalışmalar,
- viii) Tümöre komşu eşlenik karaciğer dokusu içermeyen çalışmalar,
- ix) Kalite kontrolünden geçemeyen arrayler,

olarak belirlenmiştir.

3.5 Transkriptomik Analizler

Çalışmanın kriterlerine uygun bulunan örneklerle ait ham sinyal yoğunluğu verilerini içeren CEL. dosyaları Gene Expression Omnibus Veri Bankası'ndan indirildi. Çalışmaya dahil edilen veri setlerinin analizleri, Partek Genomics Suite v7.0 programı (PGS) kullanılarak programın analiz iş akışı takip edilerek gerçekleştirildi.

Çalışmanın kriterlerine uyan örneklerin dahil olduğu veri setlerinin Affymetrix gene chip ve ekzon array platformlarına ait olduğu görüldü. Gene Chip platformlarına dahil veri setleri (GSE19665 ve GSE69715) PGS gen ekspresyon iş akışı, GSE64041 ve GSE12941 veri setleri ise PGS ekzon iş akışı takip edilerek incelendi. GSE64041 veri seti çalışmaya dahil edilen ekzon array platformunda yer alan GSE12941 veri setinde kullanılan problemlerin bir alt kümesinden oluşturulmuş olup, tüm transkriptom array dizaynı ile Affymetrix'in diğer GeneChip platformlarından farklılık göstermektedir. Partek Genomics Suite tarafından tarafımıza bu array türünün iki iş akışı ile de analiz edilebileceği iletilmiştir. Çalışmamızda ortak prob dizaynına sahip olan GSE64041 ve GSE12941 veri setleri sonuçların güvenilirliğini artırabilmek için ortak olarak ekzon iş akışı kullanılarak analiz edilmiştir. İleri araştırmalarımızda GSE64041 veri setinin gene ekspresyon iş akışı ile de değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

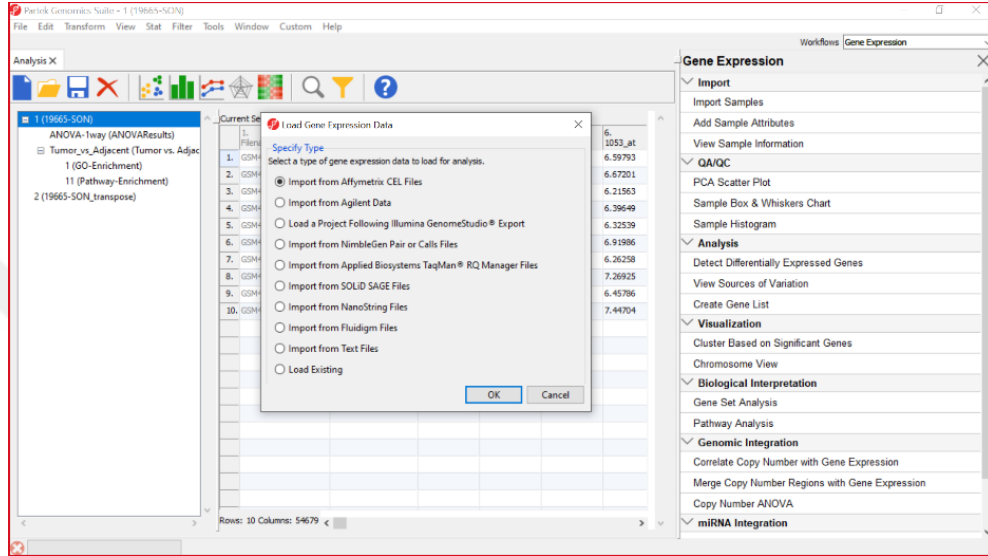
Ekzon arraye ait sonuçların gene chip verilerine ait sonuçlar ile karşılaştırılabilmesi için ekzon array verileri gen seviyesine özetlenerek değerlendirildi. Analiz yöntemi alt başlıklarda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

3.5.1 Gene chip ve ekzon array analizleri

GSE19665, GSE64041 ve GSE69715 veri setleri Affymetrix Gene Chip, GSE12941 veri seti ise Affymetrix ekzon array platformlarına aittir.

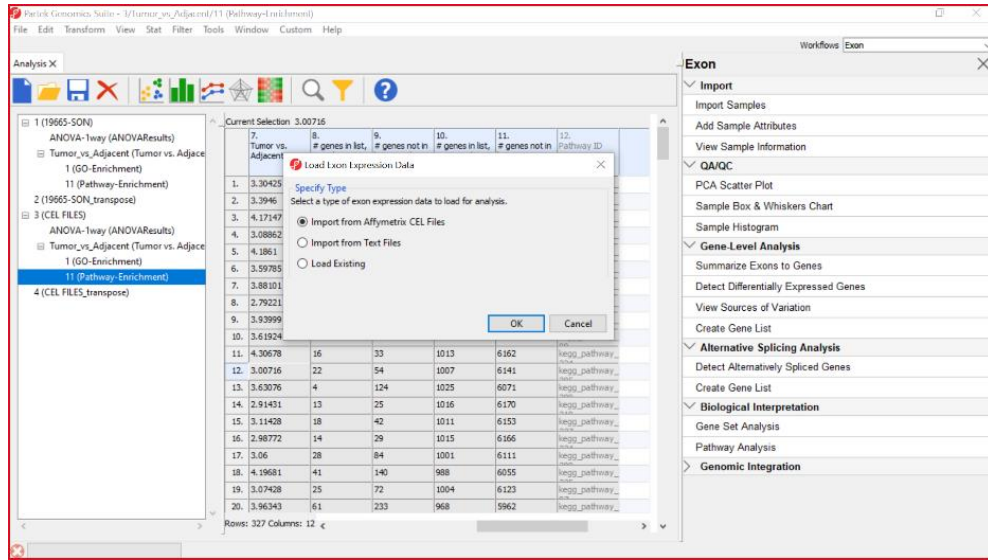
3.5.1.1 Veri aktarımı ve normalizasyon

Gene chip arrayler için Partek Genomics Suite programında iş akışı kısmından “Gene expression” (gen ekspresyonu) seçildi. Açılan pencereden “Import from Affymetrix CEL files” (Affymetrix CEL dosyalarından aktar) seçeneği seçilerek veri yükleme sayfası açıldı (Şekil 2).



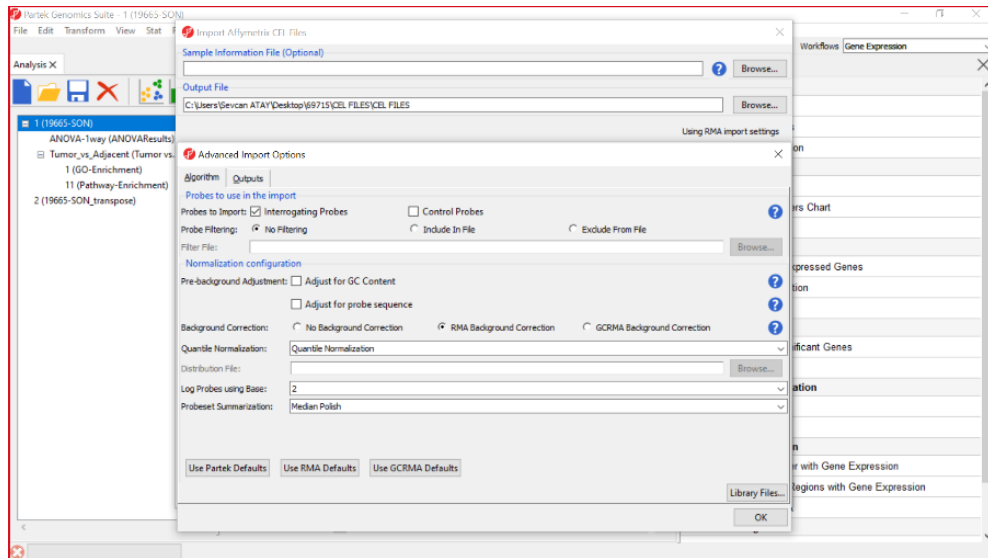
Şekil 2. PGS’de Gene Chip analizleri için veri yükleme sayfasının seçilmesi

Ekzon array için ise, Partek Genomics Suite’in iş akışı (Workflow) kısmından “ekzon” seçeneği seçilerek “import” komutu verildi (Şekil 3). Analizi yapılacak dosyalar seçilerek tamamı işlenmek üzere komut verildi ve bir sonraki adım olan normalizasyona geçildi.



Şekil 3. PGS’de ekzon arrayler için veri aktarımı

Normalizasyon RMA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. RMA, hatalı eşleşme problemlerinde bulunan bilgileri kullanmamakta ve tüm tam eşleşme prob yoğunluklarının modellenmiş bir global düzeltmesini gerçekleştirerek arka plan sinyalini hesaplamaktadır. Normalizasyon aşamasında (Şekil 4), öncelikle prob seviyesindeki sinyal yoğunluklarında Robust Multichip Average (RMA) yöntemi kullanılarak arka plan düzeltmesi ile gerçekleştirildi.

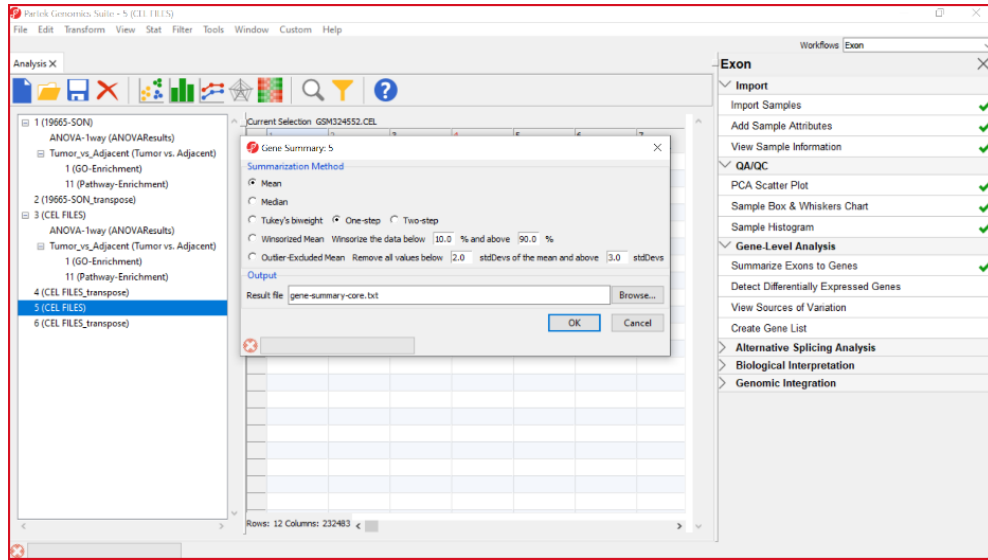


Şekil 4. PGS’de sinyal yoğunluklarının normalizasyonu.

Ardından arraylerden gelen sinyallerin birbirleri ile karşılaştırılabilmesi tüm gruplar aynı dağılıma göre niceliksel olarak normalleştirildi. Bunun için nicel (Quantile) normalizasyon prosedürü uygulandı. Nicel normalizasyon, örnekler arasındaki istatistiksel dağılımları aynı olacak şekilde dönüştüren ve dağılımdaki global farklılıkların teknik varyasyondan kaynaklandığını varsayan global bir normalizasyon yöntemidir (Amaratunga ve Cabrera, 2011; Bolstad, Irizarry, Astrand, ve Speed, 2003). Bu yöntemde gözlemlenen dağılımlar, normalleştirmeyi sağlamak için aynı olmaya zorlanır ve ortalama dağılım (örnekler arasındaki her bir niceliğin ortalaması) referans olarak kullanılır.

Ardından prob temelli sinyal verilerinin log2 transformasyonu gerçekleştirilerek, bu verilerde median polish yöntemi ile prob seti özetleme aşaması gerçekleştirildi. Prob seti özetleme aşaması, her bir gen için mevcut bulunan birçok tam eşleşme probuna ait sinyallerin tek bir gene indirgenmesi aşamasıdır. Elde edilen log2 tabanında normalize edilmiş sinyal yoğunlukları ardından “Import” ile liste haline getirildi. Böylece gen ekspresyon matriks dosyası elde edilmiş oldu.

Ekzon arrayden elde edilen verilerin gene chip verileri ile karşılaştırılabilmesi için, ekzon array verileri gen düzeyine özetlendi. Bunun için, “Summarize exons to genes” (Ekzonları gen düzeyine indir) sekmesi seçildi. Ortalama (mean), tek adımlı (one-step) seçenekleri işaretlenerek işleme devam edildi (Şekil 5).



Şekil 5. PGS’de ekzon array’lerde gen düzeyine indirgeme

Normalizasyon tamamlandıktan sonra örnekleri “tümör” ve “komşu doku” olarak ayırmak için “Add Sample Attributes” (Örnek özellikleri ekle) penceresi açıldı. Çıkan seçeneklerden “Add categorical attributes” (Kategorik özellik ekle) seçilerek Grup1 “Tumor”, Grup2 “Adjacent” olarak isimlendirildi. Örnekler bu gruplara uygun bir şekilde aktarıldı ve elde edilen liste kaydedildi.

3.5.1.2 Kalite Kontrol (QA/QC)

Bu aşamada ilk olarak normalize edilmiş sinyal yoğunlukları, ana komponent analizi dağılım grafiği (Principle Component Analysis- PCA scatter plot) ile, tümör ve komşu doku için ayrı ayrı kümelenecek benzer örneklerin gen ekspresyonlarının benzer sinyal yoğunluğuna sahip olup olmadığı kontrol edildi. Bunun için, gen ekspresyon iş akışı sekmesinin kalite kontrol (QA/QC) kısmından “PCA scatter plot” seçeneğine tıklandı. Aynı renkte noktaların aynı tür örneklerle (tümör ya da komşu doku) ait olduğu grafikler elde edildi.

Ardından, normalizasyon sonrası sinyallerin düzgün dağılım gösterip göstermediğini kontrol etmek için, sample box&whiskers chart kısmında medyanların karşılaştırıldığı bir grafik oluşturuldu. Yine kalite kontrol kısmının “Sample box&Whiskers Chart”

seçeneği seçilerek, x eksenindeki her kutunun bir örneği, y ekseninin ise sinyal yoğunluğunun dağılımını gösterdiği grafikler elde edildi.

Kalite kontrolün son aşaması olarak örneklerin histogramı oluşturuldu. Kalite kontrol kısmından “Sample histogram” seçeneği seçilerek, her bir çizginin x eksenindeki prob yoğunluğuna sahip bir örneği ifade ettiği ve y ekseninde prob yoğunluğunun frekansının yer aldığı grafikler elde edildi.

Her bir veri seti için ayrı ayrı elde edilen bu grafiklerin görüntüleri kaydedilerek analiz aşamasında geçildi.

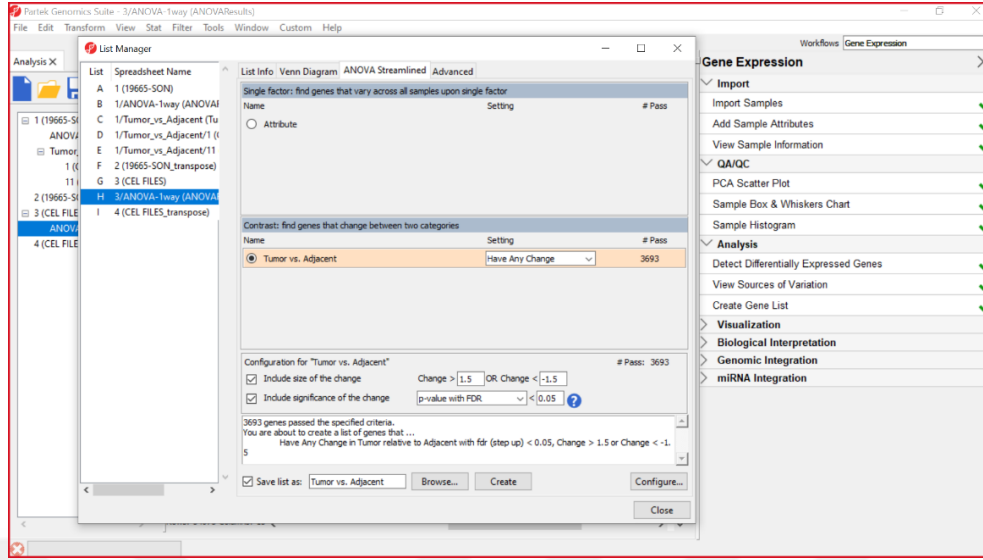
3.5.1.3 Gen Ekspresyon Değişikliklerinin Belirlenmesi

Analiz kısmında ekspresyonu değişen genlerin tespit edilmesi için “Detect Differentially Expressed Genes” (Ekspresyonu değişen genleri tespit et) sekmesi seçildi. “Experimental factor” (Deneysel faktör) olarak “Attribute” (Özellik) seçilerek ekspresyon değişiminin tümör ve komşu dokular arasında kıyaslanması için komut verildi. Ardından kontrol grubu olarak tümör içermeyen karaciğer dokularına ait veriler seçildi.

Çalışma grubunda kontrol grubuna göre gen ekspresyon değişikliklerinin belirlenmesi için log2 tabanındaki normalize sinyal yoğunlukları kullanılarak gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirildi. Tümörde komşu dokulara göre gen ekspresyon değişiklikleri kat değişimi (fold change) olarak raporlandı.

Biyolojik kaynaklı hata payının düşük olup olmadığını görüntülemek için “Sources of variation” (varyasyon kaynakları) sekmesi kullanılarak elde edilen görsel değerlendirildi.

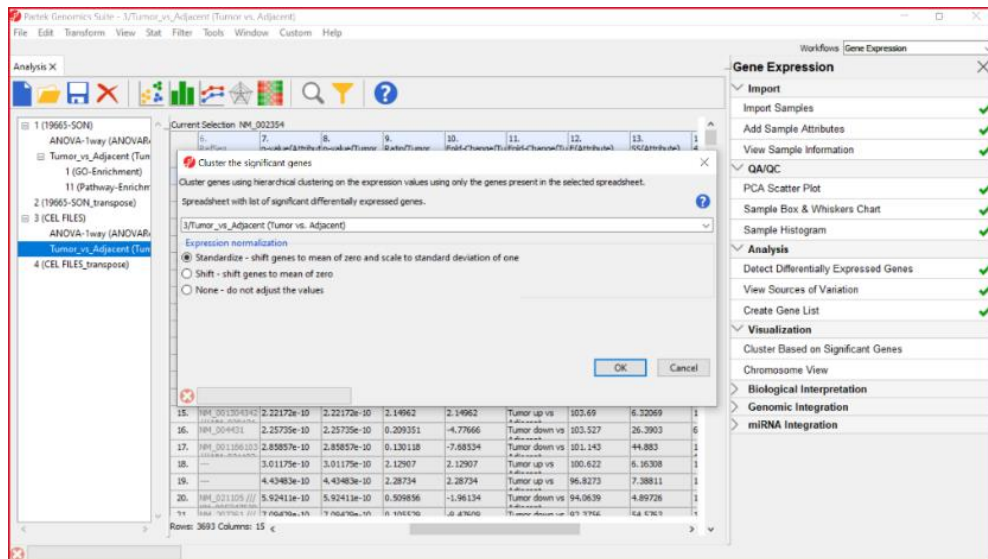
Tümör ve komşu doku örneklerinde ekspresyonu değişen genlerden, anlamlı değişim gösterenleri filtrelemek için gen listesi oluşturma aşamasına geçildi. ANOVA analizi sonucu elde edilen farklı eksprese olan gen listesinde kat değişimi $\pm 1,5$ kat değişim gösteren genler liste haline getirildi (FDR ayarlı p-değeri $< 0,05$) (Şekil 6). Bu gen ekspresyon değişimleri istatistiksel olarak anlamlı gen ekspresyon değişiklikleri olarak kabul edildi ve her çalışma için ayrı ayrı kaydedildi.



Şekil 6. PGS’de gen listesinin oluşturulması.

3.5.1.4 Hiyerarşik kümeleme

Ekspresyon değişimi anlamlı olan genler için hiyerarşik kümeleme yapıldı. Normalize edilmiş ve istenen aralıkta ($\pm 1,5$ kat) ekspresyon değişimi gözlenen normalize edilmiş genlerin listesi programda seçilerek ısı haritaları elde edildi ve görseller kaydedildi (Şekil 7).



Şekil 7. PGS’de hiyerarşik küme oluşturulması

3.5.1.5 Venn diagramı analizi

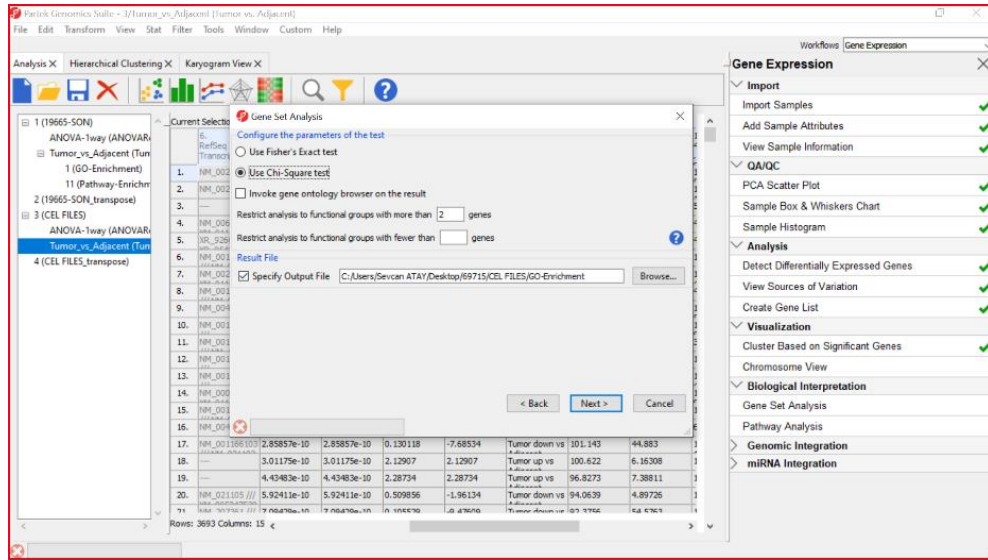
Her veri setinde tümör dokularında, komşu dokulara farklı eksprese olan genlerin tespitinden sonra, Partek Genomics Suite'in bir aracı olan Venn diagramı analizi kullanılarak, veri setlerinde ortak olarak ekspresyonu değişen genler belirlendi ve şema ile görselleştirildi.

3.5.1.6 PGS ile Gen Ontoloji ve yolak zenginleştirme analizleri

PGS ile Gen Ontoloji ve yolak zenginleştirme analizleri bu çalışmada;

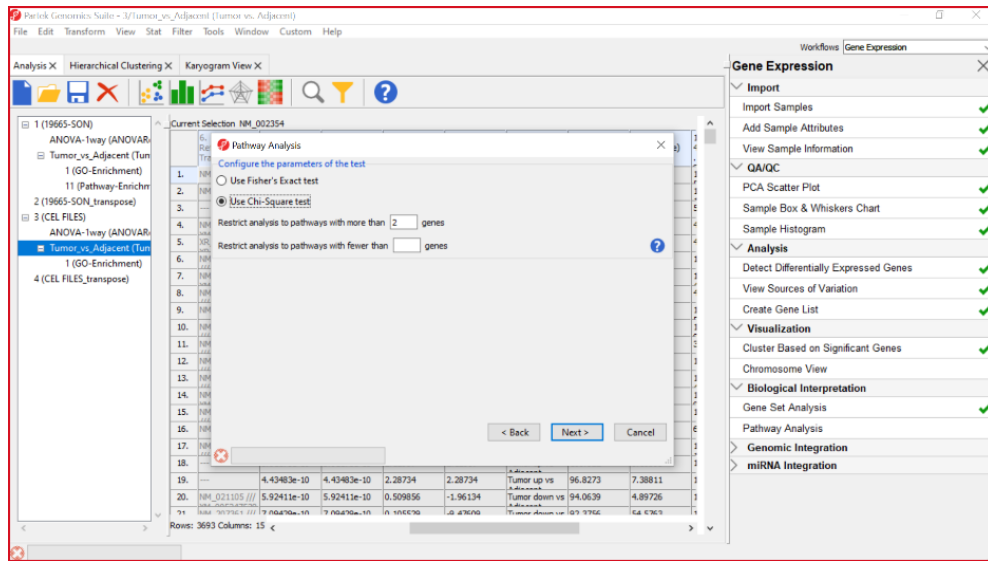
- i) Her bir veri setinin analizi sonucu elde edilen farklı eksprese olmuş genler,
- ii) Dört ve üç veri setinde ortak olarak ekspresyon değişikliğine uğramış olan genler için gerçekleştirildi.

Farklı eksprese olmuş gen listelerinde yer alan genlerin kodladığı proteinlerin hücre içi lokalizasyonu, moleküler fonksiyonu ve dahil olduğu biyolojik proseslerin tespit edilmesi için Gen Ontoloji analizi gerçekleştirildi. Bunun için yazılımdaki (Şekil 8) biyolojik değerlendirme (biological interpretation) sekmesi altındaki Gene Set Analysis (Gen set analizi) seçeneği tıklanarak Gen Ontoloji analizi belirtilen gen listeleri için gerçekleştirildi. Gen Ontoloji analizi için PGS'de varsayılan olarak bulunan Gen Ontoloji veri bankası temel alındı. İstatistiksel analiz Ki-kare testi ile gerçekleştirilmiş olup, sonuçlar girilen gen listesi ile en az 2 ortak gen içeren fonksiyonel gruplar ile sınırlandırıldı ($p < 0,05$).



Şekil 8. PGS’de Gen Set Zenginleştirme Analizi ($p < 0,05$).

Ardından yolak zenginleştirme analizi (Şekil 9) “yolak zenginleştirme” (Pathway enrichment) sekmesinde gen sembolü kullanılarak gerçekleştirildi. Yolak zenginleştirme analizi için PGS’de varsayılan olarak bulunan KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) veri bankası temel alındı. İstatistiksel analiz Ki-kare testi ile gerçekleştirilmiş olup, sonuçlar girilen gen listesi ile en az 2 ortak gen içeren KEGG yolları ile sınırlandırıldı ($p < 0,05$).



Şekil 9. PGS’de yolak zenginleştirme analizi ($p < 0,05$).

3.6 Protein-Protein Etkileşim (PPI) Ağı Analizi

Protein-protein etkileşim analizi için, kompleks verileri görselleştirmek ve bunları başka verilere entegre etmek için kullanılan, açık kaynaklı yazılım platformu CytoScape v3.8.2 programı (Shannon ve ark., 2003) kullanıldı. File (dosya) kısmından “import” seçeneğine gidilerek “public database” seçildikten sonra, proteinlerin birbiriyle nasıl bir bağlantısı olduğunu görmek için veri kaynağı olarak Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (Etkileşen genlerin/proteinlerin tespiti için arama aracı- STRING protein query) (Szklarczyk ve ark., 2019) seçildi. Farklı eksprese olan gen listesindeki protein kodlayan genler tespit edilerek, ürünlerinin birbirleri ile olan etkileşimlerinin değerlendirilmesi için gen sembolleri listesi halinde programa girildi. Daha sonra güven aralığı olarak güvenilirlik (cut off) değeri 0,5 olarak belirlendi. Tekrar import komutu verildiğinde bir etkileşim ağı (network) elde edildi. Protein-protein etkileşim ağında kümelenme olup olmadığını belirlemek için, bir etkileşim ağında birbiriyle yüksek oranda bağlantılı olan bölgeleri bulmak amacıyla kullanılan Molecular Complex Detection (Moleküler kompleks belirleme- MCODE) (Bader ve Hogue, 2003) kullanıldı.

3.7 PPI Etkileşim Kümesinde Yer Alan Genlerin FunRich ile Gen Ontoloji Analizi

Genlerin ve proteinlerin fonksiyonel zenginleştirme ve etkileşim ağı analizlerini gerçekleştirmek için kullanılan bir yazılım aracı olan Funrich (Fonseka, Pathan, Chitti, Kang, ve Mathivanan, 2021) kullanılarak, MCODE ile kümelenen genlerin ontoloji analizi gerçekleştirildi. Analiz, 2’den fazla genin grup oluşturduğu fonksiyonel gruplar ile sınırlandırıldı ($p < 0,05$).

3.8 Sağkalım Analizleri

Bu analiz, GSE64041 haricinde kalan 3 veri seti için yapılan analiz sonucu bulunan ortak olarak ekspresyonu değişmiş 34 genin, hastalarda genel sağkalım süresine etkisini belirlemek için gerçekleştirildi. Kaplan-Meier grafikleri, Biomedical Informatics Institute platformunda yer alan OSlich (Online consensus Survival for liver

hepatocellular carcinoma) analiz programı (An ve ark., 2020) kullanılarak çizildi. Bu platformda, 4 bağımsız kohorttan 637 karaciğer kanseri vakasına ait veri bulunmaktadır. Bu hasta kohortları arasından sağkalım analizleri hastaların klinik verilerinde hepatit statüsü bilgisini sağlayan tek veri seti olan Kanser Genom Atlası'nda (TCGA) LIHC kohortunda (n=361) gerçekleştirildi ("Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma," 2017). Bu hasta grubunda hepatosellüler karsinom etiyolojisi Hepatit C virüsü enfeksiyonu olan totalde 32 hasta olduğu görüldü. Hasta grubu 34 genden her birinin mRNA ekspresyonu için düşük ekspresyon ve yüksek ekspresyon olmak üzere ikiye ayrıldı (%50 düşük-%50 yüksek eksprese eden grup). Hedef genlerin hastalarda genel sağkalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yaşam oranı analizi ile gerçekleştirildi. Gen ekspresyon düzeylerinin hastalarda genel sağkalım üzerine olan etkilerinin belirlenmesi için çizilen Kaplan-Meier grafiklerinde analizlere ait, p değeri, HR (hazard ratio) ve %95 CI (confidence interval) değerleri belirtilmiştir. $p < 0,05$ ve $HR > 1$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Mikroarray Veri Setleri

Çalışma için uygun bulunan veri setleri GSE19665, GSE12941, GSE64041 ve GSE69715 olarak belirlenmiştir. Bu veri setlerinden GSE19665 ve GSE69715 gen ekspresyon iş akışı GSE12941 ve GSE64041 ise ekzon iş akışı ile analizlenmiştir. Toplam 30 tümör dokusu; bu dokulara eşlenik 43 komşu doku kullanılmıştır. Bu veri setleri ile ilgili detaylı bilgi, Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmada kullanılan veri setleri.

GEO ID	Tümör	Kontrol	Platform	Referans
--------	-------	---------	----------	----------

	(n)	(n)		
GSE19665	5	5	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array	(Deng ve ark., 2010)
GSE12941	6	6	[HuEx-1_0-st] Affymetrix Human Exon 1.0 ST Array	(Satow ve ark., 2010)
GSE64041	12	12	[HuGene-1_0-st] Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array	(Makowska ve ark., 2016)
GSE69715	7	20	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array	(Sekhar ve ark., 2018)
TOPLAM	30	43		

4.1.1 GSE19665

Bu veri setinde kullanılan örnekler, Ağustos 1998-Haziran 2006 Tokyo Üniversitesi Hastanesi'nde ameliyat olan HCC hastalarından alınmıştır. Bu vakaların etiyolojik faktörünün HCV olduğu, GEO'dan elde edilmiştir.

4.1.2 GSE12941

Bu veri setinde kullanılan örnekler, National Cancer Center Hospital (Japonya) kurumunda ameliyat olan hastalardan alınmıştır. Hastaların HCV taşıdığına ilişkin veriler GEO'dan elde edilmiştir.

4.1.3 GSE64041

Bu veri setinde kullanılan örnekler, Ağustos 2002-Mart 2012 yılları arasında University Hospital Basel kurumuna başvuran hastalara aittir. Hastaların HCV durumları ile ilgili bilgi GEO'da bulunmadığı için, çalışmayı gerçekleştiren araştırmacıdan istenmiştir.

4.1.4 GSE69715

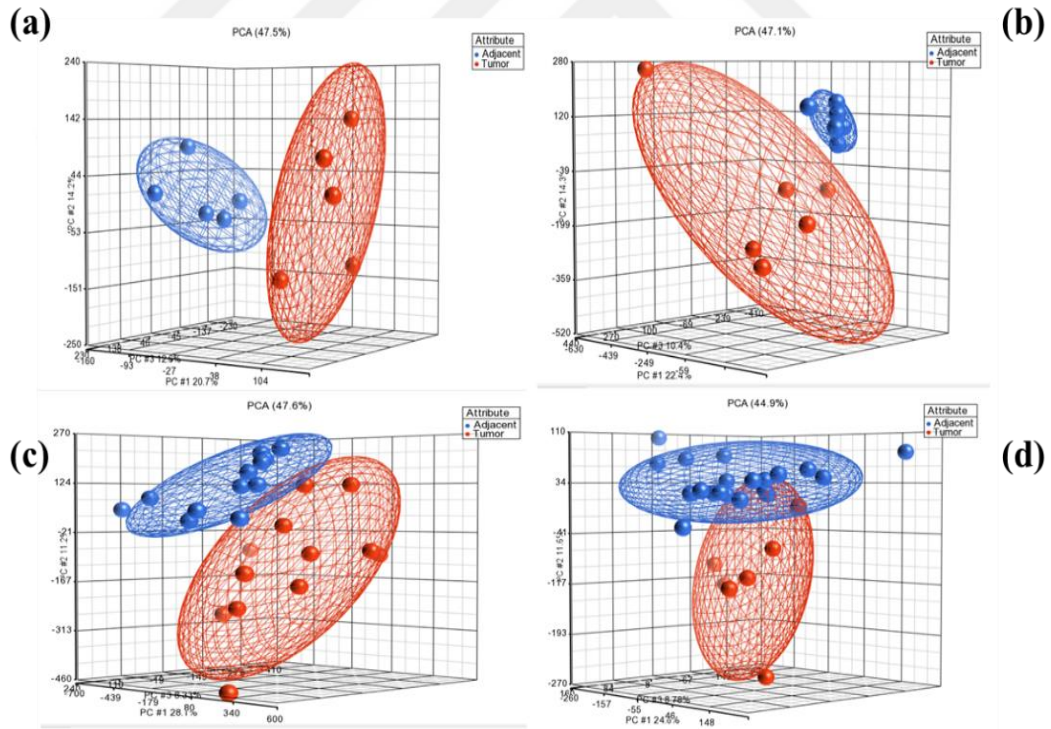
Bu veri setinde kullanılan örnekler, 2006-2010 yılları arasında Cagliari'de (İtalya) Liver Transplantation Center of the Brotzu Hospital kurumunda ameliyat olan HCV-ilişkili HCC hastalarına aittir. Bu çalışmada, diğerlerinden farklı olarak, 6 hastanın karaciğerinin farklı kısımlarından tümör ve komşu doku örnekleri alınmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen örnekler A ile kodlanan tümör dokusu ve D ile kodlanan komşu dokudur. D doku örnekleri, tümörden 2-3 cm uzaklıktan ve tümörün kuzey, güney, doğu ve batı lokasyonlarından alınmıştır.

4.2 Normalize Gen Ekspresyon Matriks Verilerinin Kalite ve Kontrolü

4.2.1 Ana komponent analizi dağılım grafiği (PCA scatter plot)

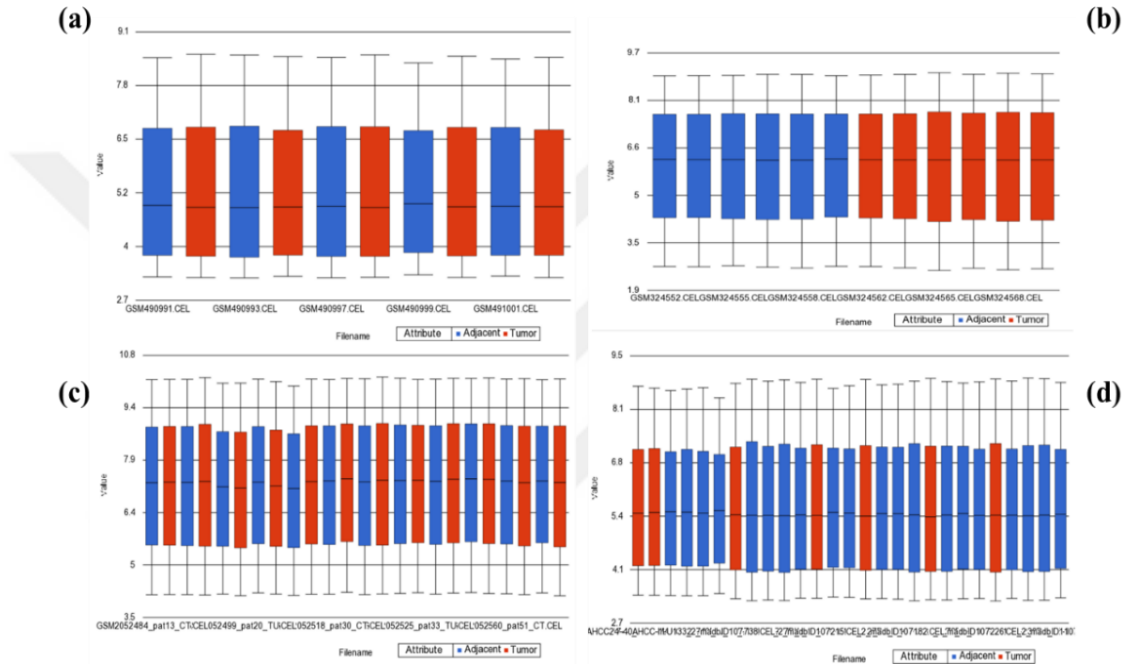
Normalize edilmiş sinyal yoğunluklarının tümör ve komşu dokular için ayrı ayrı kümелendiği ana komponent analizi dağılım grafiği (PCA scatter plot) görüntülerinde, örneklerin birbirine yakın ancak farklılık gösteren kümeler elde edilmiş olup bu görünüm, seçilen örneklerin kaliteli ve araştırmamızda kullanılmaya uygun olduğunu göstermektedir. GSE19665, GSE12941, GSE64041 ve GSE69715 veri setlerinin ana komponent analizi dağılım grafikleri Şekil 10’da verilmiştir.



Şekil 10. RMA ile normalize edilmiş verilerin ana komponent analizi (PCA) dağılım grafikleri. Mavi küme: Komşu doku örnekleri, Kırmızı küme: Tümör doku örnekleri, (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715.

4.2.2 Sample box&Whiskers chart

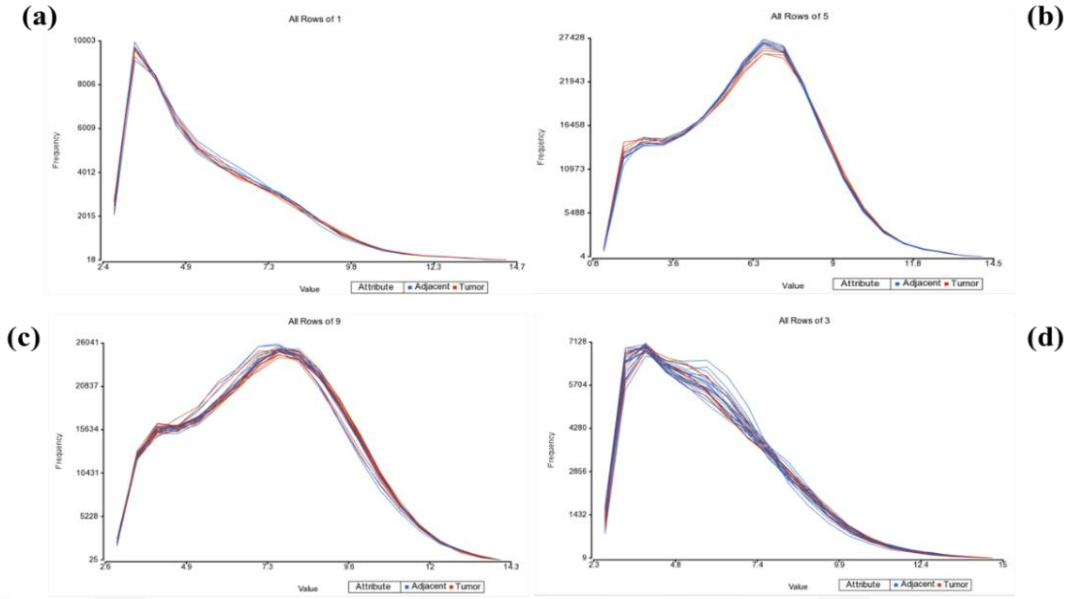
Normalizasyon sonrası sinyallerin düzgün dağılım gösterip göstermediğini tespit etmek için oluşturulan Sample Box&Whiskers chart grafiklerinde, sinyal dağılımlarının birbirine yakın olduğu görülmüş ve aykırı bir örneğe rastlanmamıştır. GSE19665, GSE12941, GSE64041 ve GSE69715 veri setlerinin sample box'ları Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. RMA ile normalize edilmiş veri setlerinin Sample box görüntüleri. Mavi barlar: Komşu doku örnekleri, Kırmızı barlar: Tümör doku örnekleri, (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715.

4.2.3 Histogram

Histogram görüntülerinde her bir çizgi bir örneğe ait olup x ekseninde probun sinyal yoğunluğu, y ekseninde ise prob yoğunluğunun frekansı yer almaktadır. Bu grafiklerde de aykırı bir örneğe rastlanmamış olup tüm örnekler kalite kontrolden başarıyla geçmiştir. GSE19665, GSE12941, GSE64041 ve GSE69715 veri setlerinin histogramları Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12. RMA ile normalize edilmiş verilerin histogram görüntüleri. Mavi: Komşu doku örnekleri, Kırmızı: Tümör doku örnekleri, **(a)** GSE19665, **(b)** GSE12941, **(c)** GSE64041, **(d)** GSE69715.

4.3. Gen Ekspresyon Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

4.3.1 Ekspresyonu değişen genler

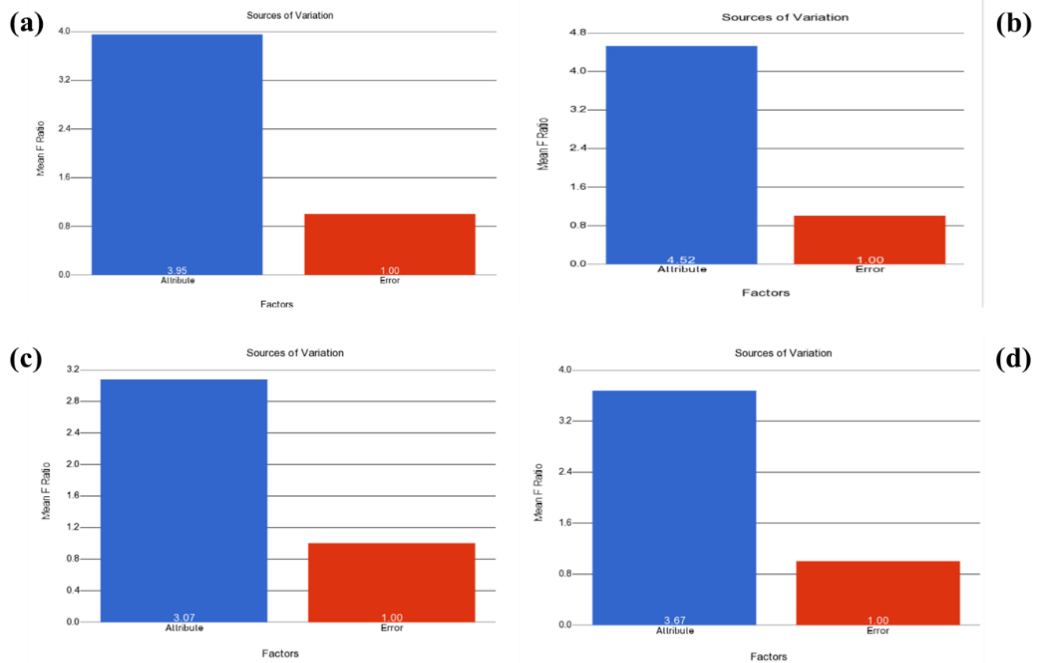
HCC tümör dokularında, komşu normal karaciğer dokularına göre ekspresyonu $\pm 1,5$ kat değişim gösteren (FDR ayarlı p-değeri $< 0,05$) genleri belirlemek için yapılan analizde GSE19665 veri setinde 1047 (EK 1-2), GSE12941 veri setinde 71 (EK 3-4), GSE64041 veri setinde 9 (EK 5-6) ve GSE69715 veri setinde 2526 (EK 7-8) tane tümöral ekspresyonu eşlenik komşu dokuya göre değişen gen bulunmuştur. Bu veri setlerinde yukarı ve aşağı regüle olan gen sayıları, Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: HCC tümör dokularında, komşu normal karaciğer dokularına göre ekspresyonu $\pm 1,5$ kat değişim gösteren gen sayıları.

	Yukarı regüle	Aşağı regüle
GSE19665	286	1039
GSE12941	11	60
GSE64041	3	6
GSE69715	1613	1639

4.3.2 Hata kaynakları

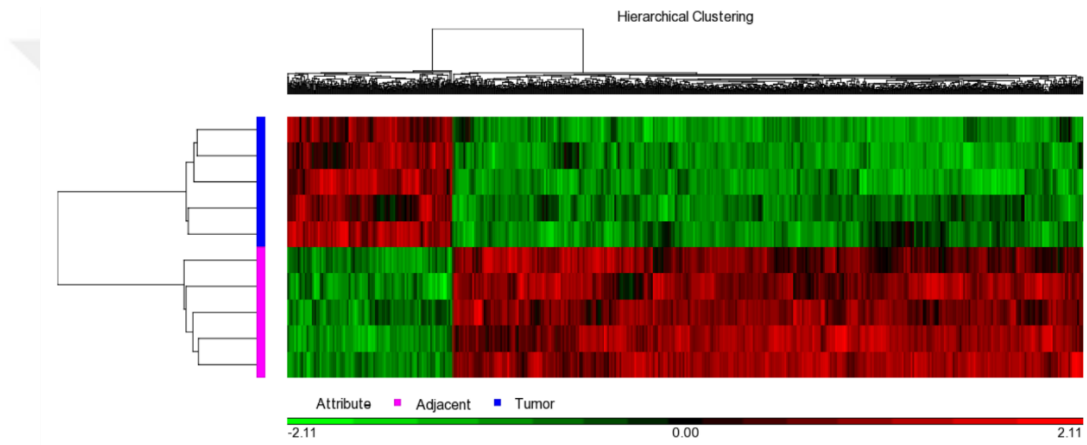
Elde edilen verilerdeki farklılıklara biyolojik olmayan faktörlerin ne ölçüde etki ettiğini belirlemek amacıyla yapılan varyasyon kaynakları analizinde, biyolojik olmayan varyantların etkisinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Veri setlerinde belirlenen hata kaynağı grafikleri Şekil 13’te verilmiştir.



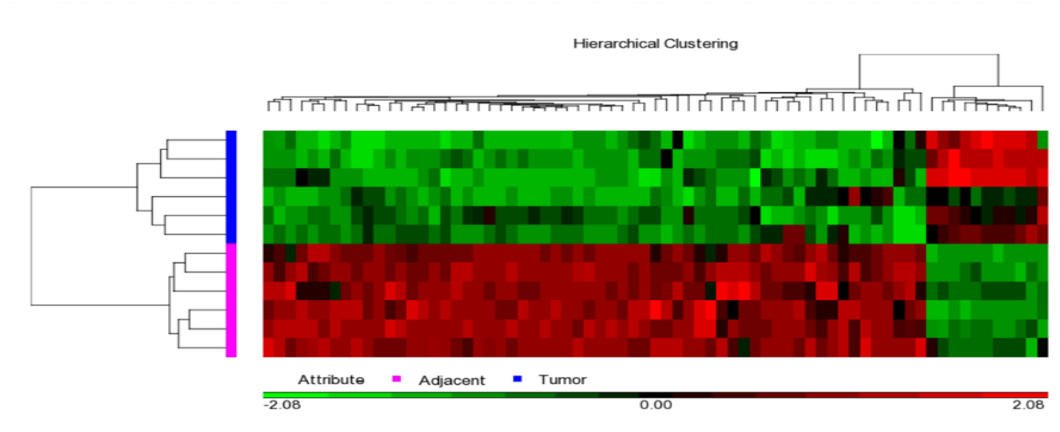
Şekil 13. Hata kaynakları. (a) GSE19665, (b) GSE12941, (c) GSE64041, (d) GSE69715. Mavi: Biyolojik varyantlar. Kırmızı: Non-biyolojik varyantlar.

4.3.3 Farklı eksprese olan genlerin hiyerarşik kümelemesi

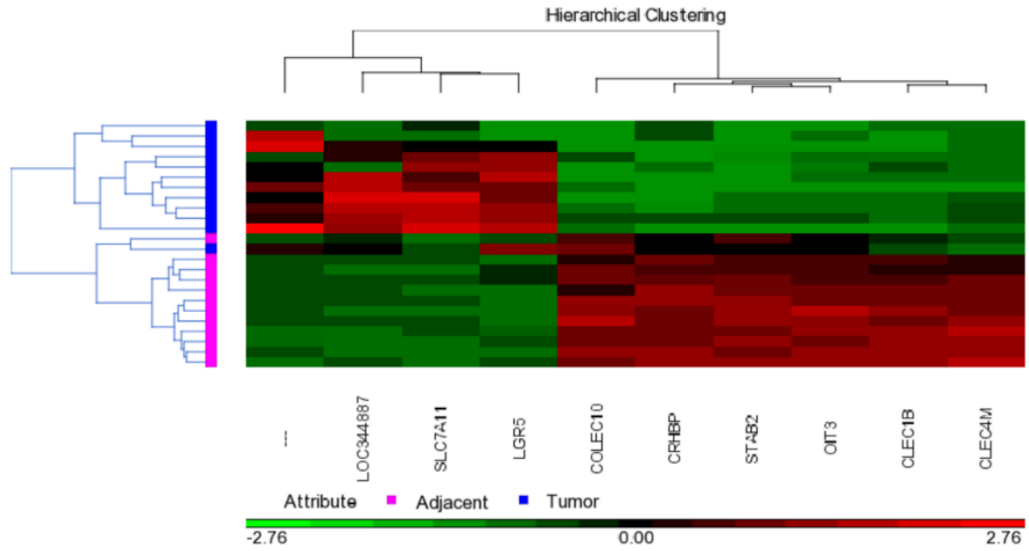
Her bir genin her bir örnekteki ekspresyonunu görsel hale getirmek için hiyerarşik kümelerden yararlanılmıştır. Bu kümelerde her bir kolon bir geni, her bir satır ise bir örneği temsil etmektedir. Ekspresyon düzeyi artan genler kırmızı, azalan genler yeşil, ekspresyon düzeyi değişmeyen genler ise siyah renk ile ifade edilmiştir. Veri setlerinin analizi ile elde edilen ekspresyon değişikliğine uğramış genlerin listesi kullanılarak hazırlanan hiyerarşik kümeler (gen ekspresyon ısı haritası) Şekil 14-17’de verilmiştir.



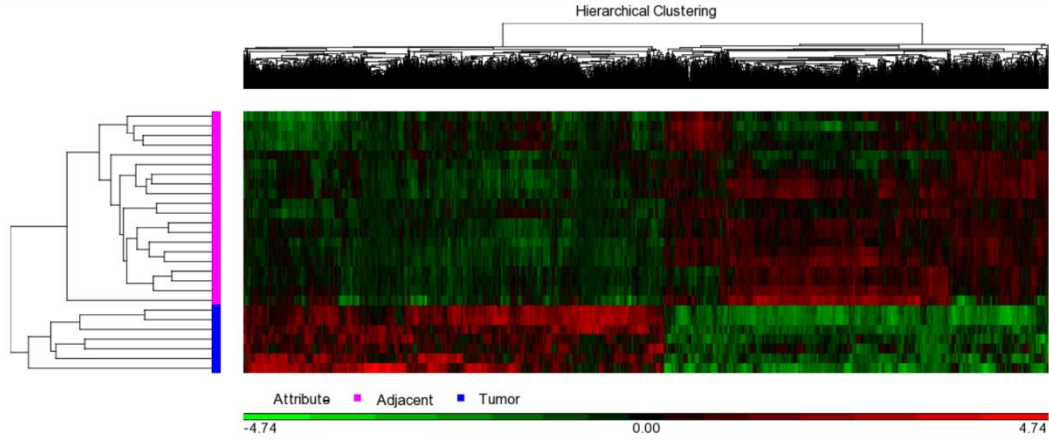
Şekil 14. GSE19665 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p-değişimi<0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).



Şekil 15. GSE12941 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p-değişimi<0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).

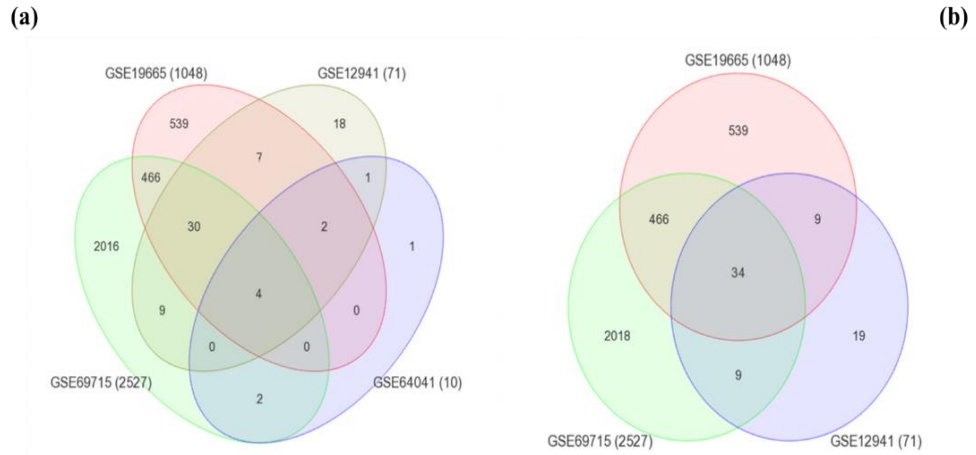


Şekil 16. GSE64041 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p-değişimi<0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).



Şekil 17. GSE69715 veri setindeki HCC tümör ve eşlenik dokularındaki mRNA ekspresyonlarını gösteren hiyerarşik küme. Kırmızı: Ekspresyon düzeyi artan genler. Yeşil: Ekspresyon düzeyi azalan genler (FDR ayarlı p-değişimi < 0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).

Venn diagramı analizi ile, veri setlerinde farklı eksprese olan ortak genler tespit edilmiş olup, elde edilen görseller Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18. Veri setlerinde ekspresyon düzeyi değişen genlerin sayısını gösteren Venn diagramları. HCV-ilişkili HCC’de eşlenik komşu dokulara göre 4 veri setinde **(a)** ve 3 veri setinde **(b)** ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin sayılarını göstermektedir.

4.3.4 Ortak gen ekspresyon değişiklikleri

4 veri setinde de ekspresyonu ortak olarak değişen 4 gen (CLEC1B, COLEC10, OIT3 ve STAB2) tespit edilmiş olup, bu genlerin tamamının tümör dokusunda komşu non-tümöral karaciğer dokularına göre aşağı regüle olduğu belirlenmiştir. Tüm veri setlerinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin listesi Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: 4 veri setinde ekspresyonu ortak değişen genlerin listesi (FDR ayarlı p-değişimi<0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).

Gen Sembolü	Gen adı	Eşlenik komşu dokuya karşı tümörde meydana gelen değişimin tanımı
CLEC1B	C-tipi lektin domaini ailesi 1, üye B	Aşğı regüle
COLEC10	Kollektin 10 (C-tipi lektin)	Aşğı regüle
OIT3	Onkoprotein ile indüklenmiş transkript 3	Aşğı regüle
STAB2	Stabilin 2	Aşğı regüle

Yapılan araştırmada, bu veri setlerinin 3 tanesinde (GSE12941, GSE19665 ve GSE69715) 34 tane ortak gen ifade değişikliği olduğu, bu genlerden 6 genin yukarı regüle (ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR ve TOP2A), 28 genin ise aşağı regüle olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle bu aşamadan sonraki analizler GSE64041 veri setinin aykırı (outlier) olma ihtimaline karşın hem ortak bulunan 4 gen hem de 3 veri setindeki ortak 34 gen için gerçekleştirilmiştir.

GSE64041 dışındaki diğer veri setlerinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin listesi Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: GSE12941, GSE19665 ve GSE69715 veri setlerinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin listesi (FDR ayarlı p-değişimi<0,05, Kat değişimi $\pm 1,5$).

Gen sembolü	Gen ismi	Eşlenik komşu dokuya karşı tümörde meydana gelen değişimin tanımı
ANGPTL1	Angiopietin benzeri protein-1	Aşağı regüle
ANLN	Anilin	Yukarı regüle
ASPM	Anormal iç benzeri mikrosefali ilişkili protein	Yukarı regüle
BEX1	Beyinde eksprese edilen X-bağlı protein-1	Aşağı regüle
BMP5	Kemik morfojenik proteini 5	Aşağı regüle
C7	Komplement bileşen 7	Aşağı regüle
CCL19	Kemokin (C-C motif ligandı) 19	Aşağı regüle
CDC20	Hücre bölünmesi, döngü 20	Yukarı regüle
CDH19	Cadherin 19, tip 2	Aşağı regüle
CENPF	Sentromer proteini F	Yukarı regüle
CLEC1B	C-tipi lektin domaini ailesi 1, üye B	Aşağı regüle
COLEC10	Kollektin 10 (C-tipi lektin)	Aşağı regüle
CXCL14	Kemokin (C-X-C motif ligandı) 14	Aşağı regüle
DNASE1L3	Deoksiribonukleaz 1-benzeri 3	Aşağı regüle
DPT	dermatopontin	Aşağı regüle
FCN3	Ficolin (kollajen/fibrinojen domaini içeren) 3	Aşağı regüle
FREM2	FRAS1- ilişkili ekstrasellüler matriks proteini 2	Aşağı regüle
GPM6A	Glikoprotein M6A	Aşağı regüle
GZMK	Granzim K	Aşağı regüle
HAMP	Hepsidin antimikrobiyal peptidi	Aşağı regüle
HHIP	Hedgehog etkileşim proteini	Aşağı regüle
HMMR	Hyaluronan aracılı motilite reseptörü (RHAMM)	Yukarı regüle

IL7R	Interlokin 7 reseptörü	Aşağı regüle
JCHAIN	Multimerik IgA ve IgM'nin katılan zinciri	Aşağı regüle
LIFR	Lösemi inhibitör faktörü reseptörü alfa	Aşağı regüle
NPY1R	Nöropeptid Y reseptörü Y1	Aşağı regüle
OIT3	Onkoprotein ile indüklenmiş transkript 3	Aşağı regüle
PLAC8	Plasenta spesifik protein 8	Aşağı regüle
RSPO3	R-spondin 3	Aşağı regüle
SAMD12	Steril alfa motif domaini içeren protein 12	Aşağı regüle
SDS	Serin dehidrataz	Aşağı regüle
SLC5A1	Sodyum/Glukoz cotransporter, üye 1	Aşağı regüle
STAB2	Stabilin 2	Aşağı regüle
TOP2A	Topoizomeraz-II alfa	Yukarı regüle

4.4 Biyolojik Değerlendirme

4.4.1 Gen Ontoloji analizi

Gen Ontoloji analizleri Partek Genomics Suite programı ile, önce her veri setinde tümörde komşu dokuya göre anlamlı ekspresyon değişikliğine uğradığı belirlenen genler için ayrı olarak hem de 4 veri seti ve 3 veri setinde ortak ekspresyon değişikliğine uğrayan genler için gerçekleştirilmiştir.

GSE19665 veri setinde ekspresyonu anlamlı olarak değişen genlerin ontoloji analizi, bu genlerin immünoglobulin kompleksleri, ekstrasellüler boşluk ve membranın dış kısımlarında lokalize olan proteinleri kodladığını göstermektedir. Çeşitli enzimlerin aktivitesinde etkili olduğu belirlenen bu proteinler, genel olarak komplement aktivasyonu ve immün sistem ile bağlantılı proseslerde görev almaktadırlar (EK 9).

GSE12941 veri setinde ekspresyonu değişen genler ise ağırlıklı olarak çeşitli immünoglobulin komplekslerine dahil olan proteinleri kodlamaktadır. Amonyak-liyaz aktivitesi ve ICAM-3 reseptörü gibi enzim ve reseptör aktivitelerinden sorumlu olan

bu genler, eritropoietin yanıtı, histidin katabolizması, çeşitli detoksifikasyon prosesleri gibi çeşitli metabolik aktivitelere katılmaktadırlar (EK 10).

GSE64041 veri setindeki genlerin varikozite, astrosit projeksiyonu, multiveziküler cisimcik gibi pek çok komponentin yapısında yer alan proteinleri kodladığı görülmüştür. Bu proteinler ICAM-3 reseptör aktivitesi başta olmak üzere çeşitli reseptör aktivite, partikül taşınması ve LDL-bağlanması gibi fonksiyonlarda görev almakta olup kokaine hücresel yanıt oluşturulması, peptid-antijen transportu, çeşitli aminoasitlerin metabolik proseslerin regülasyonu gibi metabolik olaylara katılmaktadırlar (EK 11).

GSE69715 veri setindeki genler ise, hücrenin pek çok kısmında (sitoplazma, sentromer, sitosol, membrana bağlı organeller) ve immünoglobulin komplekslerinde lokalize proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler, çeşitli protein, enzim, antijen ve reseptörlerin bağlanmalarından sorumlu olup ağırlıklı olarak çeşitli metabolik olayların düzenlenmesinde (uyarana hücresel yanıt, hücre çoğalması, hücre aktivasyonu, lenfosit aktivasyonu) görev almaktadırlar (EK 12).

4 veri setinde ekspresyon düzeyi ortak olarak değişen genler için yapılan Gen Ontoloji analizinin sonuçlarına göre, kodlanan proteinler ağırlıklı olarak hücre membranının iç yüzeyinde, hücre organellerinin ve komponentlerin zarfında yer alan proteinleri kodlamaktadır. Ağırlıklı olarak LDL başta olmak üzere lipoprotein bağlanmasında rol aldığı gözlenen bu proteinler, hyaluronan metabolizması, glikozaminoglikan katabolizması, platelet aktivasyonu, Gram (+) bakterilere yanıt oluşturulması gibi biyolojik proseslere dahil olmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: Dört veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin Gen Ontoloji analizi. İstatistiksel olarak en anlamlı ilk 10 Gen Ontoloji kategorisi her tür için verilmiştir ($p < 0,05$). *GO ID: Gen Ontoloji ID*

Fonksiyon	Tür	Zenginleştirme p-değeri	Grupta bulunan genlerin yüzdesi (%)	GO ID
Kollajen trimeri	hücre komponenti	1,3306E-13	1,14943	5581
Endositik vezikül membranı	hücre komponenti	4,78279E-08	0,641026	30666
Nükleer zarf	hücre komponenti	3,30309E-07	0,564972	5635
Organel zarfı	hücre komponenti	5,71135E-07	0,543478	31967
Zarf	hücre komponenti	5,71135E-07	0,543478	31975
Plazma membranının dış tarafı	hücre komponenti	0,000956847	0,25641	9897
Plazma membranının iç komponenti	hücre komponenti	0,00113995	0,137268	5887
Plazma membranının intrinsik komponenti	hücre komponenti	0,00168704	0,12987	31226
Membran tarafı	hücre komponenti	0,00291311	0,214592	98552
Sitoplazmik vezikül membranı	hücre komponenti	0,0217863	0,140845	30659
Düşük yoğunluklu lipoprotein partikülü reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	8,99297E-91	8,33333	5041
Lipoprotein partikülü reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	6,40497E-73	6,66667	30228
Düşük-yoğunluklu lipoprotein partikül bağlanması	moleküler fonksiyon	1,8688E-68	6,25	30169
Mannoz bağlanması	moleküler fonksiyon	3,54332E-50	4,54545	5537
Protein disülfid oksidoredüktaz aktivitesi	moleküler fonksiyon	4,67957E-48	4,34783	15035

Hyaluronik asit bağlanması	moleküler fonksiyon	4,67957E-48	4,34783	5540
Lipoprotein partikül bağlanması	moleküler fonksiyon	1,01545E-39	3,57143	71813
Protein-lipid kompleksi bağlanması	moleküler fonksiyon	1,01545E-39	3,57143	71814
Kemoatraktan aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,29606E-29	2,63158	42056
Disülfid oksidoredüktaz aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,53461E-27	2,43902	15036
Kraniyal iskelet sistemi gelişimi	biyolojik proses	2,2664E-135	12,5	1904888
Komplement aktivasyonu, lektin yolağı	biyolojik proses	6,9534E-99	9,09091	1867
Hyaluronan katabolik prosesi	biyolojik proses	1,8688E-68	6,25	30214
Platelet formasyonu	biyolojik proses	7,09207E-58	5,26316	30220
Hyaluronan metabolik prosesi	biyolojik proses	5,25758E-36	3,22581	30212
Pozitif kemotaksis	biyolojik proses	1,04635E-23	2,08333	50918
Glikozaminoglikan katabolik prosesi	biyolojik proses	6,51964E-19	1,63934	6027
Aminoglikan katabolik prosesi	biyolojik proses	1,43833E-17	1,51515	6026
Gram pozitif bakterilere karşı savunma yanıtı	biyolojik proses	6,35835E-13	1,08696	50830
Platelet aktivasyonu	biyolojik proses	1,16835E-11	0,970874	30168

Tablo 8’de ise, GSE64041 dışındaki veri setlerinde (GSE19665, GSE12941, GSE69715) ekspresyon düzeyi anlamlı düzeyde değişen genler için yapılan Gen Ontoloji analizi gösterilmiştir. Bu analizin sonucuna göre ekspresyonu ortak olarak anlamlı düzeyde değişen genler, çoğunlukla immünoglobulin komplekslerine katılan proteinleri kodlamaktadır. Yine ağırlıklı olarak lipoprotein bağlanmasında görev alan bu proteinler, septin sitoskeleti organizasyonu, lektin yolağı aktivasyonu, demir eksikliğine yanıt, demir transportunun negatif düzenlenmesi gibi pek çok metabolik sürece dahil olmaktadır.

Tablo 8: Üç veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin Gen Ontoloji analizi. İstatistiksel olarak en anlamlı ilk 10 Gen Ontoloji kategorisi her tür için verilmiştir ($p < 0,05$). *GO ID: Gen Ontoloji ID*

Fonksiyon	Tür	Zenginleştirme p-değeri	Grupta bulunan genlerin yüzdesi (%)	GO ID
Dimerik IgA immünoglobulin kompleksi	hücre komponenti	1,69867E-43	33,3333	71750
Sekretuar dimerik IgA immünoglobulin kompleksi	hücre komponenti	1,69867E-43	33,3333	71752
IgM immünoglobulin kompleksi	hücre komponenti	1,69867E-43	33,3333	71753
IgM immünoglobulin kompleksi, dolaşımda	hücre komponenti	1,69867E-43	33,3333	71754
Pentamerik IgM immünoglobulin kompleksi	hücre komponenti	1,69867E-43	33,3333	71756
Aktomiyozin kontraktıl halka	hücre komponenti	6,0439E-33	25	5826
IgA immünoglobulin kompleks	hücre komponenti	6,0439E-33	25	71745
IgA immünoglobulin kompleks, dolaşımda	hücre komponenti	6,0439E-33	25	71746
Monomerik IgA immünoglobulin kompleks	hücre komponenti	6,0439E-33	25	71748
Polymeric IgA immünoglobulin kompleks	hücre komponenti	6,0439E-33	25	71749
CCR10 kemokin reseptör bağlanması	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	31735
Hedgehog ailesi protein bağlanması	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	97108
IgA bağlanması	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	19862
Onkostatın-M reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	4924
Peptid YY reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	1601

L-serin amonyak liyaz aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,69867E-43	33,3333	3941
Pankreatik polipeptid reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	6,04E-33	25	1602
Deoksiribonukleaz I aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,33E-26	20	4530
Siliyer nörotrofik faktör reseptör aktivitesi	moleküler fonksiyon	1,33E-26	20	4897
Siliyer nörotrofik faktör reseptör bağlanması	moleküler fonksiyon	1,33E-26	20	5127
Komplement aktivasyonu, lektin yolağı	biyolojik proses	6,4896E-47	18,1818	1867
Septin sitoiskelet organizasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	32185
Nöral katlanmada artış	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	21502
Dendritik hücrelerin regulasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	2000547
Myeloid dendritik hücre kemotaksisi	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	2408
Safra asidine hücresel yanıt	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	1903413
İntestinal absorpsiyonun negatif regulasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	1904479
Demir iyonu starvasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	1990641
Demir iyonu transportunun negatif regulasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	34757
Demir iyonu transmembran transportunun negatif regulasyonu	biyolojik proses	1,69867E-43	33,3333	34760

4.4.2 Yolak zenginleştirme analizi

Yolak zenginleştirme analizleri, öncelikle her veri seti için ayrı olarak yapılmış, daha sonra 4 veri setinde ortak ekspresyon değişikliğine uğramış genler için ve ardından

GSE64041 haricinde kalan 3 veri setinde ortak ekspresyon değişikliğine uğramış genler için gerçekleştirilmiştir.

GSE19665 veri seti için yapılan analizde, ekspresyonu değişen genlerin 296 yolakta zenginleştiiği görülmüştür. Bu yolaklar arasında araşidonik asit metabolizması, platelet aktivasyonu ve C-tipi lektin reseptör yolağı gibi çeşitli yolaklar önde gelmektedir (EK 13).

GSE12941 veri setinde ekspresyonu değişen genlerin 90 farklı metabolik yolakta zenginleştiiği saptanmıştır. Bu yolaklar arasında histidin metabolizması, dallı aminoasit biyosentezi, C-tipi lektin reseptörü sinyal yolağı gibi çeşitli metabolik süreçlerde yer almaktadır (EK 14).

GSE64041 veri setinde 6 yolak zenginleşmiştir. Bunlar C-tipi reseptör sinyal yolağı, ferropitoz yolağı, kızamık, fagozom, Wnt sinyal yolağı ve tüberküloz yolaklarıdır (EK 15).

GSE69715 veri setinde ise 327 yolak zenginleşmiştir. Bunların arasında inflammatuar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, astım gibi hastalıklara ilişkin yolaklar önde gelmektedir (EK 16).

4 veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin, C-tipi lektin reseptörü sinyal yolağında zenginleştiiği saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Dört veri setinde ekspresyonu değişen genlerin kodladığı proteinler için yolak zenginleştirme analizi. Bu analizde 1 yolak zenginleşmiş olup tabloda verilmiştir ($p < 0,05$).

Yolak ismi	Zenginleştirme skoru	Zenginleştirme p-değeri	Yolakta bulunan genlerin yüzdesi (%)	Yolak ID
C-tipi lektin reseptörü sinyal yolağı	27,6531	9,78181E-13	0,160772	kegg_pathway_254

GSE64041 dışında kalan 3 veri setinde ekspresyonu değişen genler ise, 39 yolakta zenginleşmiş olup dallı aminoasit biyosentez yolağı, sitokin-sitokin reseptör etkileşimleri, glisin, serin, treonin metabolizması gibi yollar önde gelmektedir (Tablo 10).

Tablo 10: Üç veri setinde ekspresyonu değişen genlerin kodladığı proteinler için yolak zenginleştirme analizi. Bu analizde 39 yolak zenginleşmiş olup en anlamlı 18 tanesi tabloda verilmiştir ($p < 0,05$).

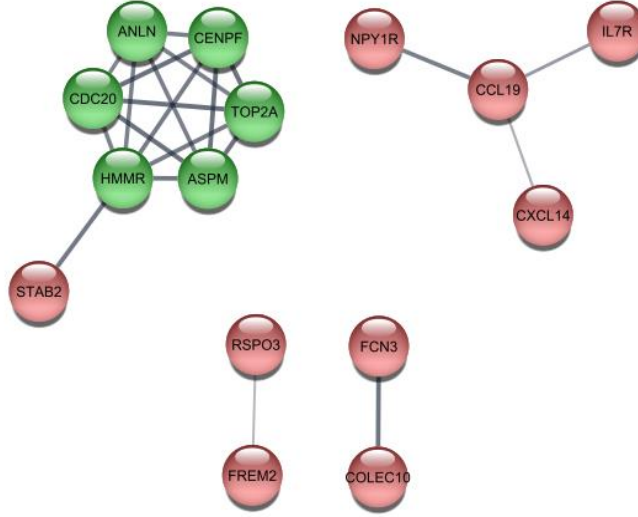
Yolak ismi	Zenginleştirme skoru	Zenginleştirme p-değeri	Yolakta bulunan genlerin yüzdesi (%)	Yolak ID
Valin, lösin, izolösin biyosentezi	61,0036	3,2098E-27	6,25	kegg_pathway_289
Sitokin-sitokin reseptör etkileşimi	11,5999	9,16695E-06	0,292056	kegg_pathway_141
ECM-reseptör etkileşimi	10,0664	4,24812E-05	0,536193	kegg_pathway_71
TGF-beta sinyal yolağı	7,98634	0,000340075	0,431965	kegg_pathway_31
Glisin, serin ve treonin metabolizması	6,88795	0,00102	0,666667	kegg_pathway_62
Prion hastalıkları	6,34393	0,00175739	0,613497	kegg_pathway_128
Karbohidrat sindirimi ve absorpsiyonu	6,0489	0,00236045	0,584795	kegg_pathway_220
Hedgehog sinyal yolağı	5,84452	0,00289573	0,564972	kegg_pathway_191
Mineral absorpsiyonu	5,17064	0,00568096	0,5	kegg_pathway_30
Sistein ve metiyonin metabolizması	4,7833	0,00836837	0,462963	kegg_pathway_23
Sitokin-sitokin reseptörü ile viral protein etkileşimi	4,77257	0,00845862	0,273598	kegg_pathway_173
Primer immün defekt	4,56789	0,0103798	0,442478	kegg_pathway_76

Bazal hücreli kanser	4,52699	0,0108132	0,438596	kegg_pathway_295
JAK-STAT sinyal yolağı	4,31106	0,0134193	0,251256	kegg_pathway_104
Adipositlerde lipolizin regülasyonu	3,7871	0,0226612	0,369004	kegg_pathway_33
Aminoasitlerin biyosentezi	3,5268	0,0293987	0,344828	kegg_pathway_73
Camp sinyal yolağı	3,21941	0,0399788	0,199005	kegg_pathway_292
Kemokin sinyal yolağı	3,11347	0,0444466	0,193986	kegg_pathway_146

4.5 Protein-Protein Etkileşim (PPI) Ağı Analizi

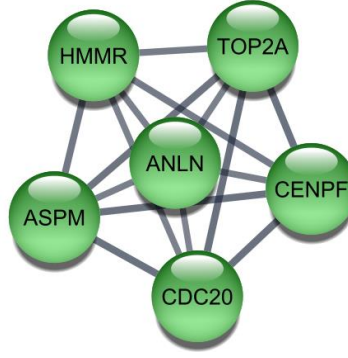
Cytoscape programı kullanılarak yapılan bu analiz, ilk olarak 4 çalışmanın analizinde elde edilen 4 ortak genin ürünleri için gerçekleştirilmiştir. Yapılan PPI ağı analizi sonucunda genlerin kodladığı proteinler arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır.

3 çalışmadan elde edilen 34 ortak genin ürünleri için PPI ağı analizi sonucu elde edilen görsel Şekil 19'da gösterilmiştir. Bu analize ait etkileşim ağı değerlendirildiğinde, ANLN, CENPF, TOP2A, ASPM, HMMR, CDC20 ve STAB2'nin birbirleri ile; NPY1R, CCL19, IL7R ve CXCL14 proteinlerinin birbirleri ile; RSPO3 ve FREM2'nin birbirleri ile ve FCN3 ile COLEC10'nun birbirleri ile etkileşimde bulunduğu görülmüştür.



Şekil 19. Ekspresyon düzeyi değişen genlerin kodladığı proteinlerin etkileşim ağı (PPI). Yeşil: Tümörde komşu dokuya göre yukarı regüle; Kırmızı: Tümörde komşu dokuya göre aşağı regüle. “Preferred layout” (tercih edilen düzen) olarak çizilmiştir.

Etkileşim gösteren bu proteinlerden birbirleri arasında kuvvetli etkileşim olduğu deneysel olarak gösterilmiş olanları belirlemek maksadı ile MCODE yazılımından yararlanılmıştır. Şekil 20’de verildiği üzere ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR ve TOP2A’nın birbirleri ile kuvvetli fonksiyonel etkileşim halinde olduğu belirlenmiş ve bir küme oluşturdukları görülmüştür. Bu genlerin hepsinin tümöral ekspresyonları komşu karaciğer dokularına göre yüksektir. Bu kümeye dahil olan proteinlerden ileri aşamalarda MCODE kümesi olarak bahsedilecektir.

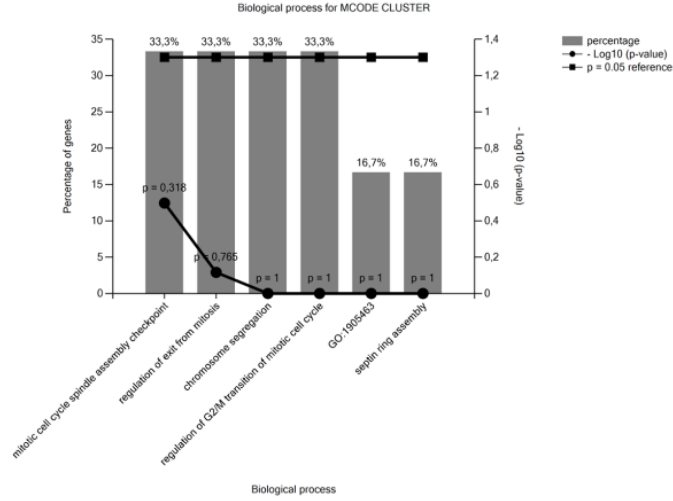


Şekil 20. MCODE kümesine dahil olan genler için total PPI etkileşim ağı. Yeşil: Tümörde komşu dokuya göre yukarı regüle; Kırmızı: Tümörde komşu dokuya göre aşağı regüle. “Preferred layout” (tercih edilen düzen) olarak çizilmiştir.

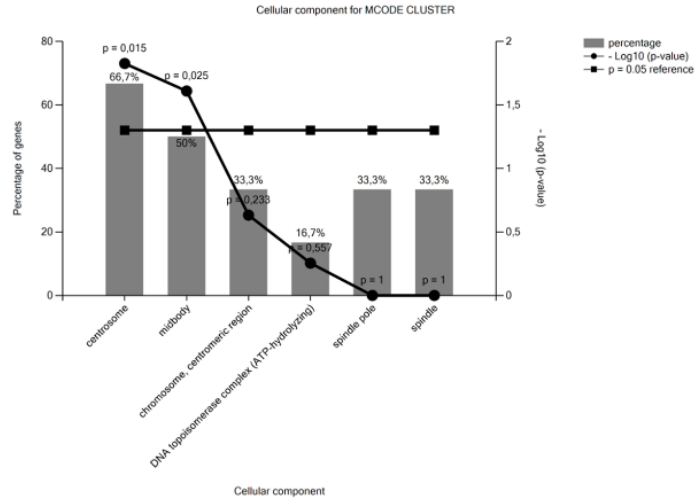
4.6 MCODE Kümesinde Yer Alan Gen Ürünleri için Gen Ontoloji Analizi

Elde edilen MCODE kümesine dahil olan proteinler (ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR ve TOP2A) için Funrich programı kullanılarak Gen Ontoloji analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda, kümede yer alan proteinlerin daha çok sentrozom ve orta gövdede (midbody) yer aldığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Proteinlerin C terminalini bağlamakla görevli olabilecek olan bu proteinlerin, hücre döngüsüne ait yolaklarda rol alabileceği görülmüş, fakat zenginleştirme sonuçları istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p > 0,05$). Gen Ontoloji analizi sonuçlarına ait grafikler Şekil 21’de verilmiştir.

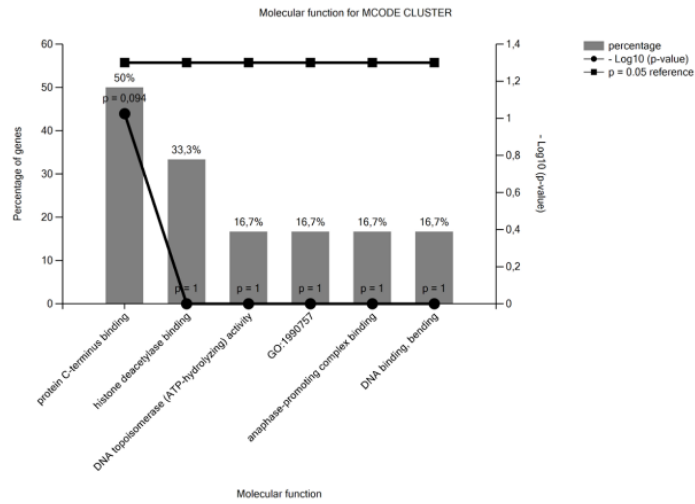
(a)



(b)



(c)

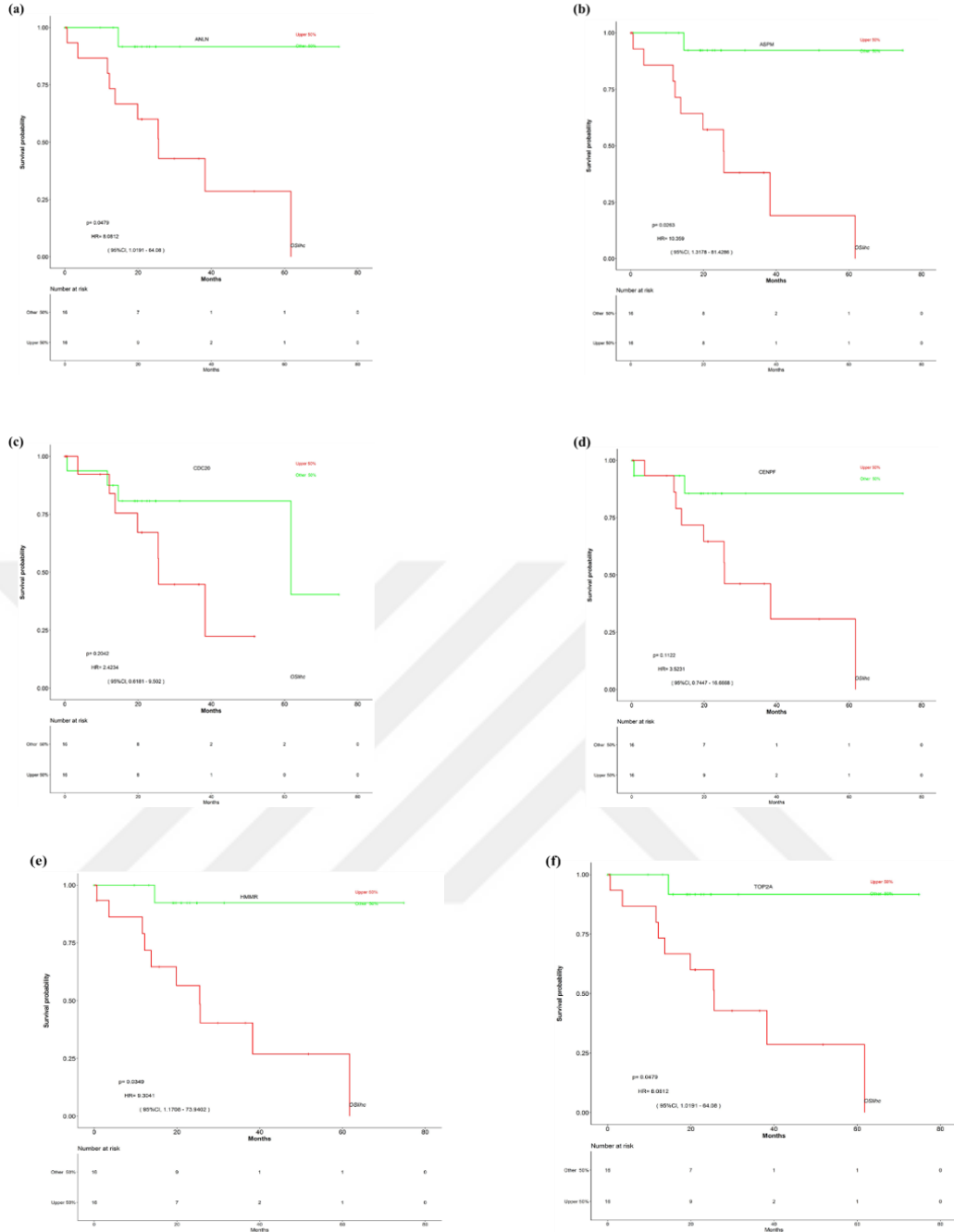


Şekil 21. MCODE kümesi için Gen Ontoloji analizi. Funrich programında “gene ontology database” arkaplan olarak kullanılarak gerçekleştirilmiştir. **(a)** Biyolojik proses, **(b)** Hücresel komponent (c) Moleküler fonksiyon. ($p < 0,05$).

4.7 Hayatta Kalma Analizi Sonuçları

4.7.1 Yukarı regüle genlerin HCV-ilişkili HCC hastalarında genel sağkalıma etkisi

Tümör dokusunda komşu dokuya göre yukarı regüle olduğu belirlenen genlerin HCV-ilişkili HCC hastalarında genel sağkalıma etkisi, Kaplan-Meier hayatta kalma grafikleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Ekspresyonu artan 6 genin ekspresyon değerleri ile hastalarda genel sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier grafikleri Şekil 22’de verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre tümörde yukarı regüle olduğunu tespit ettiğimiz 6 genden dördünün (ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A) (Şekil 22a, 22b, 22e ve 22f) tümöral ekspresyon artışının hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$ ve $HR>1$). Yüksek tümöral ekspresyona sahip olduğu belirlenen CENPF ve CDC20 genlerindeki ekspresyon değişikliğinin ise hastalarda genel sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır ($p>0,05$ ve $HR>1$).

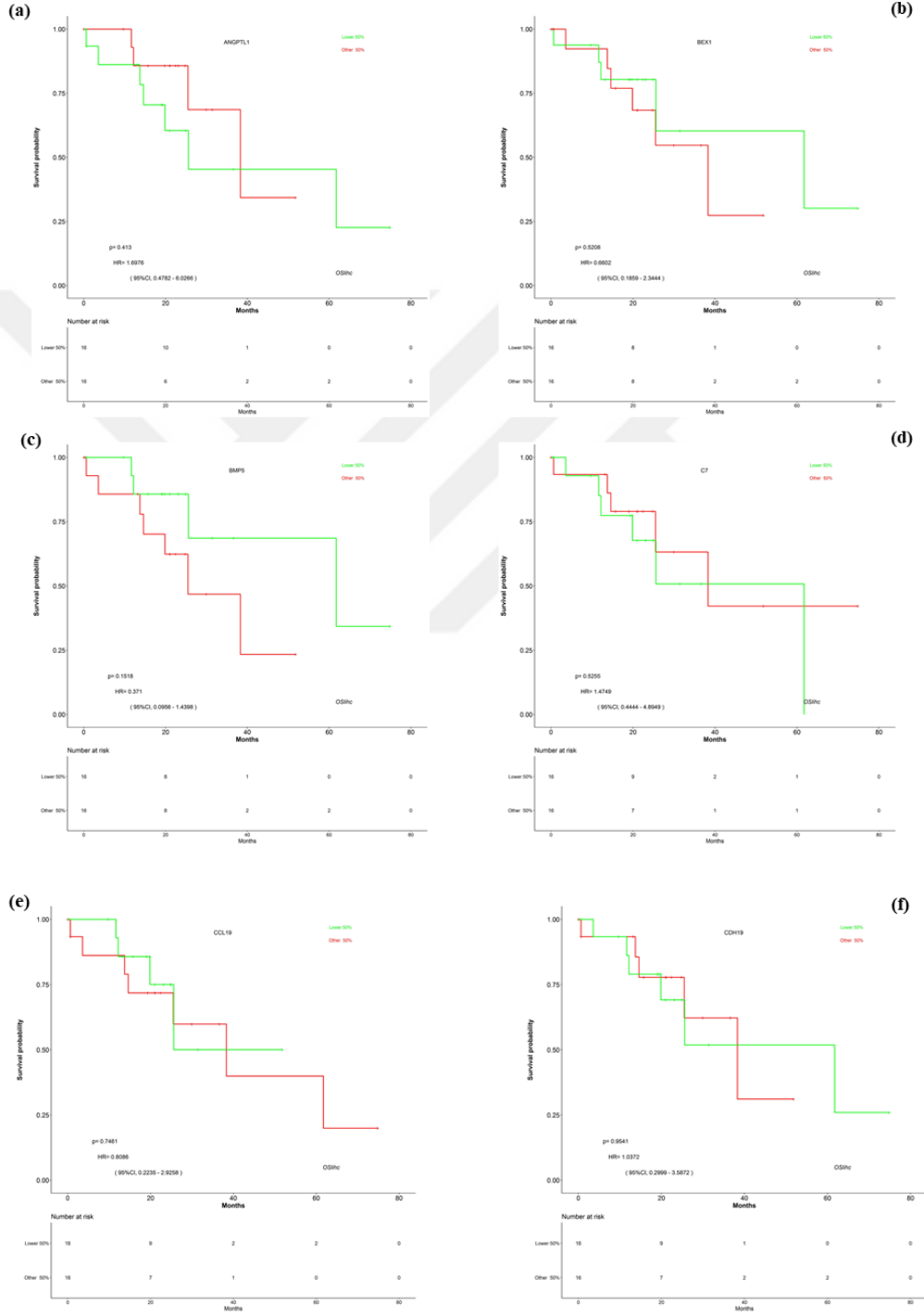


Şekil 22. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu artan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** ANLN, **(b)** ASPM, **(c)** CDC20, **(d)** CENPF, **(e)** HMMR, **(f)** TOP2A genlerine aittir.

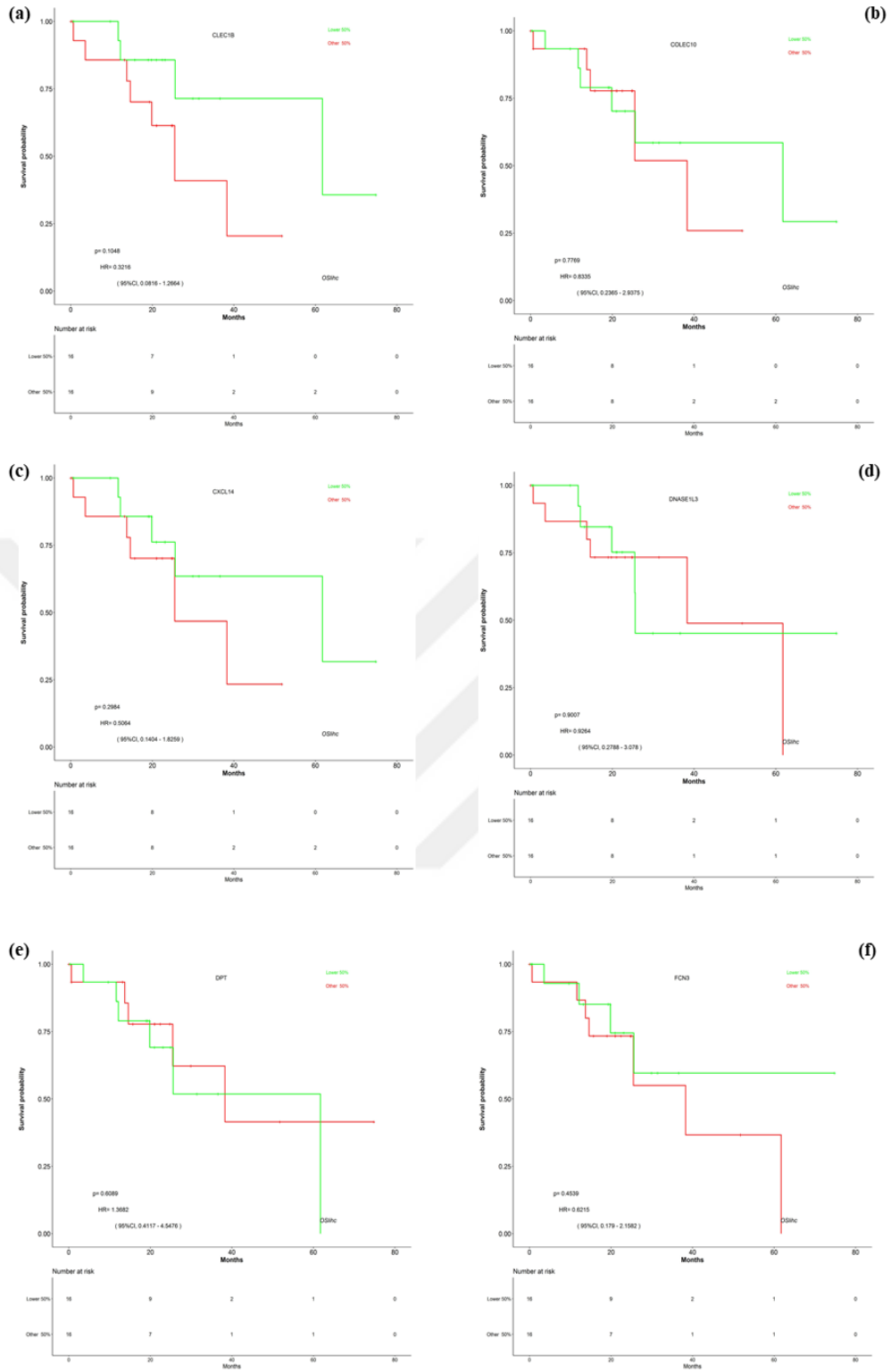
4.7.2 Aşağı regüle genlerin sağkalıma etkisi

Tümör doku örneklerinde komşu dokuya göre ekspresyonu azaldığı bulunan totalde 28 genin mRNA seviyeleri ile hastalarda genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki

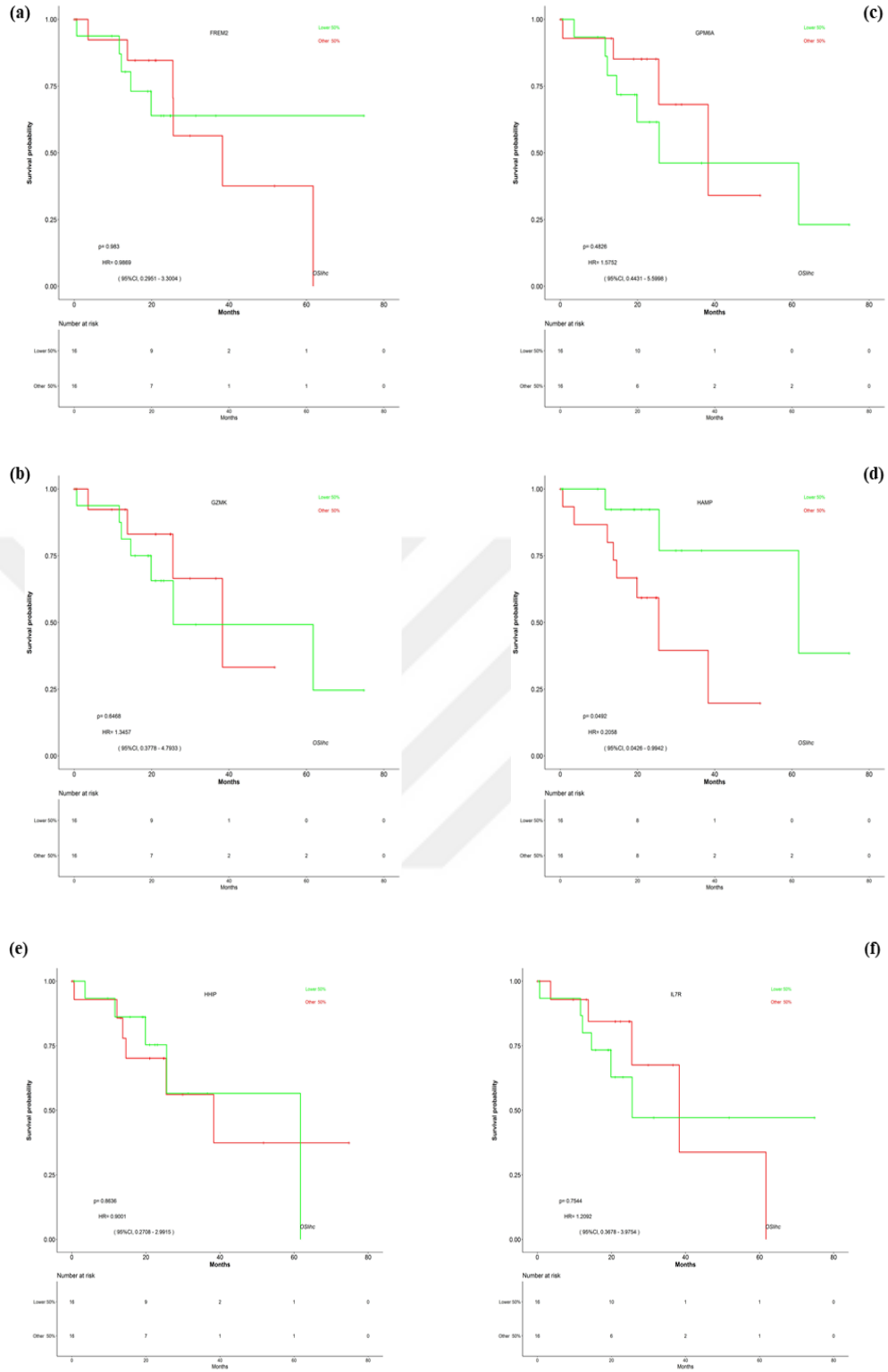
tespit edilememiştir ($p>0,05$). İlişkili Kaplan-Meier grafikleri Şekil 23-27’de verilmiştir.



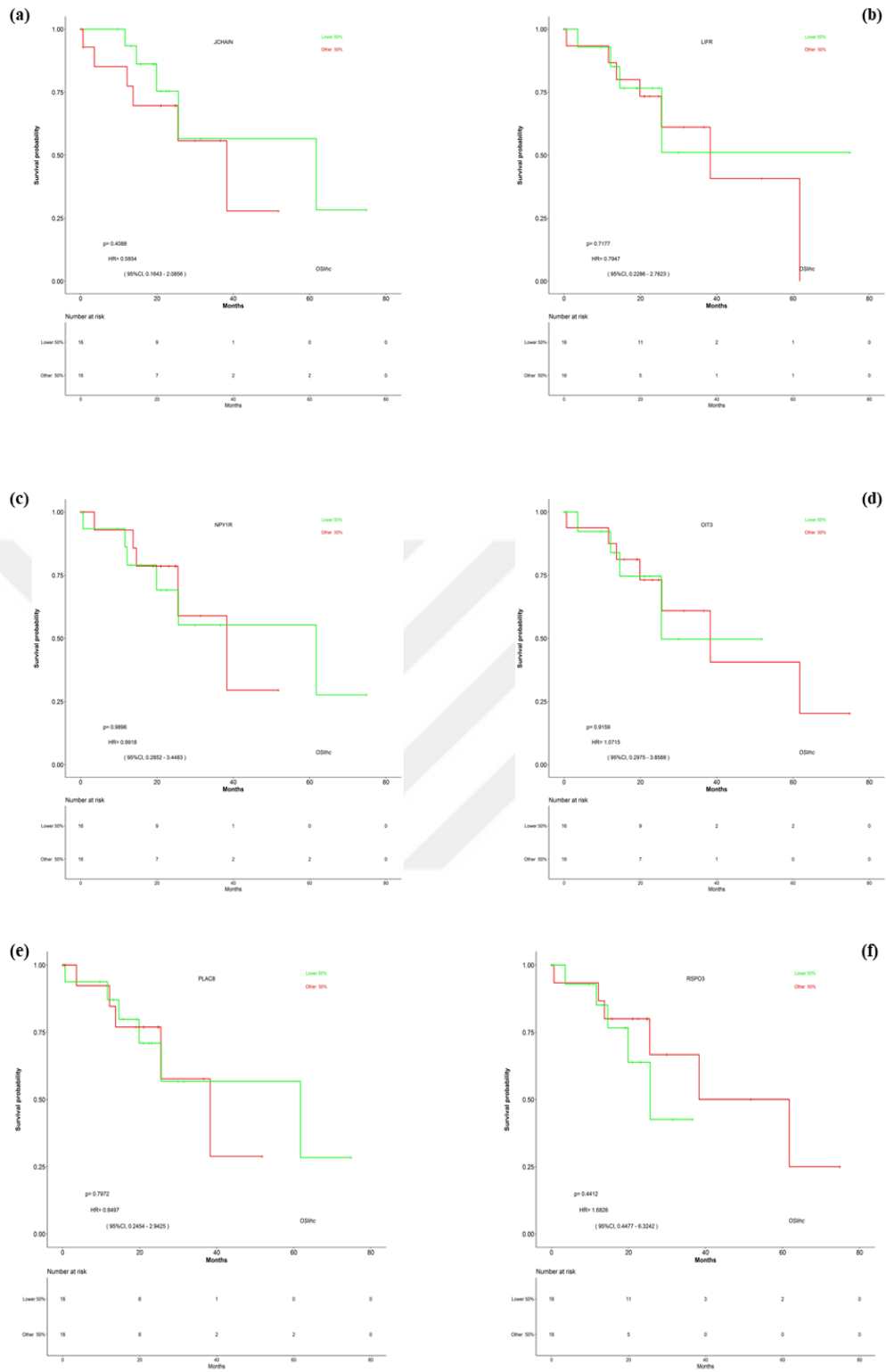
Şekil 23. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** ANGPTL1, **(b)** BEX1, **(c)** BMP5, **(d)** C7, **(e)** CCL19, **(f)** CDH19 genlerine aittir.



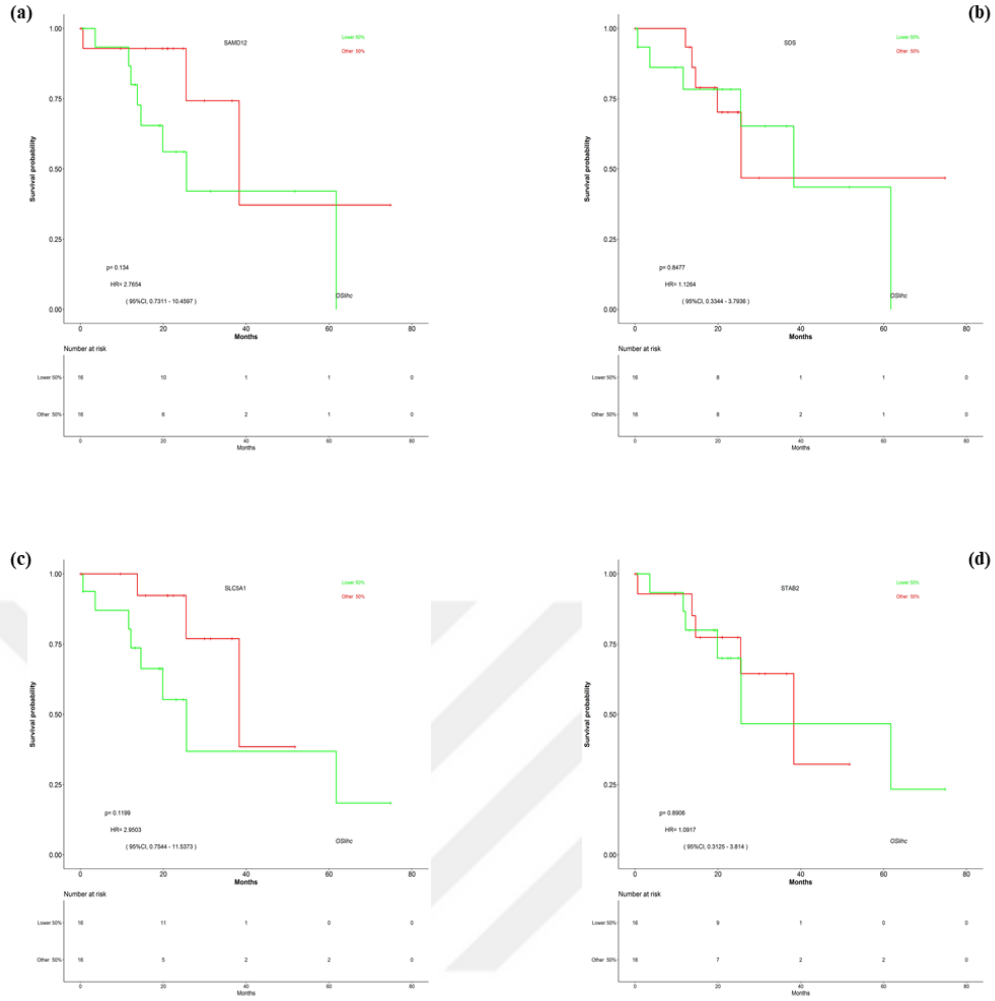
Şekil 24. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** CLEC1B, **(b)** COLEC10, **(c)** CXCL14, **(d)** DNASE1L3, **(e)** DPT, **(f)** FCN3 genlerine aittir.



Şekil 25. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** FREM2, **(b)** GPM6A, **(c)** GZMK, **(d)** HAMP, **(e)** HHIP, **(f)** IL7R genlerine aittir.



Şekil 26. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** JCHAIN, **(b)** LIFR, **(c)** NPY1R, **(d)** OIT3, **(e)** PLAC8, **(f)** RSPO3 genlerine aittir.



Şekil 27. Tümör dokuda komşu dokuya göre ekspresyonu azalan genlerin Kaplan-Meier sağkalım grafikleri. **(a)** SAMD12, **(b)** SDS, **(c)** SLC5A1, **(d)** STAB2 genlerine aittir.

5. TARTIŞMA

Hepatosellüler kanser (HCC), karaciğerde en yaygın görülen, (%70-80) malign tümördür. Her sene 500000'i aşkın yeni vaka tespit edilmekte olup, dünya çapında kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır (Mittal ve El-Serag, 2013).

HCC vakalarının yaklaşık %80'inde hepatit B (HBV) ve/veya hepatit C (HCV) bulgusu vardır. HCV enfeksiyonunun, fibrozis ve dolayısıyla siroz oluşumunu indükleyerek HCC riskini 15-20 kat arttırdığı bilinmektedir (Vescovo, Refolo, Vitagliano, Fimia, ve Piacentini, 2016). HBV'nin DNA'sının genoma entegre olması nedeniyle aktive olan proto-onkogenlerin ve inaktive olan tümör baskılayıcı genlerin, HCC oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Ancak HBV'nin aksine HCV, tek zincirli bir RNA virüsü olup konakçının genomuna entegre olmamaktadır (Leong ve Leong, 2005). HCV'nin HCC'ye yol açma mekanizması henüz açıklanamamıştır, ancak hepatit-C virüsü ile ilişkili proteinlerin, konakçı hücrelerdeki tümör baskılayıcı proteinler ve hücre döngüsü regülatörleri ile çoklu etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir (Kannan, Hensley, Evers, Lemon, ve McGivern, 2011). HCV'nin HCC patogenezindeki rolünün açıklanması için daha ileri araştırmalar, hastalığın progresyonunun anlaşılması, yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için önem taşımaktadır.

HCC tanısında yaygın kullanılan biyobelirteçlerin düşük spesifiklik ve yüksek hatalı pozitif oranı gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır (Zacharakis ve ark., 2018). Bu nedenle daha etkili, spesifik biyobelirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Hepatosellüler karsinomun en önemli etiyolojilerinden birini Hepatit C virüs enfeksiyonu oluşturmaktadır. Fakat HCV hastalarında HCC gelişiminin takip edilmesini sağlayacak ve HCV-ilişkili HCC hastalarında prognoz takibinde kullanılabilecek bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır. Bu konunun literatürde detaylı olarak omik seviyede araştırılmamış olduğu görülmüştür.

Transkriptom analizleri, on binlerce genin ekspresyonunu aynı anda analiz etmeye olanak sağlaması, arka plan gürültüsünün düşük olması, tüm genom düzeyinde analize olanak verme ve yüksek duyarlılık gibi çeşitli avantajlara sahip bir analiz yöntemidir (X. Yang ve ark., 2020).

Araştırmamızda literatürde ilk defa, kamusal veri bankalarından elde edilmiş olan tüm genom gen ekspresyon verileri kullanılarak, HCV-ilişkili HCC tümör ve eşlenik komşu tümör içermeyen karaciğer dokuları transkriptom seviyesinde bir biyoinformatik araştırma ile incelenmiş ve biyobelirteç olabilme potansiyeli olan gen ekspresyon değişiklikleri belirlenmiştir. Çalışmamız bu yönüyle oldukça özgün olup, bu alanda literatürdeki en geniş hasta grubunu içeren çalışma olmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen gen ekspresyon değişikliklerinin HCV-ilişkili HCC hastalarında yaşam oranı üzerine olan etkileri de çalışmamızda araştırılmıştır. Dolayısı ile belirlediğimiz gen ekspresyon değişikliklerinin prognostik biyobelirteç olabilme potansiyeli de çalışmamız sonucunda değerlendirilmiştir.

Hepatit C, HCC gelişiminin en yüksek risk faktörlerinden birini oluşturmaya rağmen, HCV-ilişkili HCC'nin moleküler patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. HCV-ilişkili HCC'ye yönelik yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için, hastalıkla ilişkili spesifik sinyal yollarının tanımlanması gerekmektedir (Lachenmayer, Alsinet, Chang, ve Llovet, 2010). Çalışmamız sonucunda HCV-ilişkili HCC'nin moleküler patogeneze ışık tutulmuş ve yeni potansiyel terapötik hedefler belirlenmiştir.

Bahsedilen bu sonuçlara ulaşmak için, öncelikle araştırmamızda hepatosellüler karsinom histopatolojik alt türüne sahip olduğu gösterilmiş olan tümör dokuları ile, aynı hastalara ait tümör periferinde yer alan normal karaciğer dokularını içeren gen ekspresyon veri setleri, kamusal veri bankalarında taranmıştır. Tarama sonuçları, HCC etiolojisinin HCV olduğu bildirilen vakalar ile sınırlandırılmıştır. Gerçekleştirdiğimiz bu tarama sonucunda, çalışmamızın inklüzyon kriterlerini karşılayan toplamda 4 veri setinde yer alan hasta ve kontrol grubuna ait tüm genom gen ekspresyon verileri, araştırmamıza dahil edilecek aday veri setleri olarak belirlenmiştir.

Normalizasyon, örneklerde biyolojik kaynaklı olmayan farklanmaları elimine etmek için kullanılması nedeniyle, hata payını düşürmek açısından önemli bir adımdır (Mezencev ve Auerbach, 2020). Seçtiğimiz aday veri setlerine ait ham gen ekspresyon sinyal yoğunlukları, her bir örnek için indirilerek ortak arka plan normalizasyonuna tabi tutulmuştur. Örneklerin normalizasyonu, RMA (Robust Multichip Average) metodu ile gerçekleştirilmiştir. Irizarry ve ekibinin yaptığı çalışmaya göre, Affymetrix

platfomu için RMA yönteminin kullanımı, non-biyolojik varyasyonları uzaklaştırmada diğer normalizasyon yöntemlerine göre 5 kat daha başarılı olmaktadır (Irizarry ve ark., 2003). Çalışmamızda her bir veri setinin aynı ön işleme (pre-processing) tabi tutulmasının, biyolojik olmayan varyasyonların gen ekspresyon profilleri üzerine olan etkilerinin arrayler arasında benzer şekilde azaltılmasını ve böylelikle analiz sonuçlarının güvenilirliğinin artırılmasını sağladığı öngörülebilir.

Normalizasyon aşamasından sonra her veri setindeki örnekler kalite kontrol aşamasına tabi tutulmuştur. PCA ile, normalize edilmiş sinyal yoğunlukları, tümör ve komşu dokular için kümelenmiştir. Sonuçta, tüm veri setlerinde çalışma ve kontrol grupları için birbirine yakın; ancak farklı bölgelerde konumlanan kümelenmeler elde edilmiştir. Sample Box&Whiskers Chart ile örneklerde normalizasyon sonrası sinyallerde düzgün dağılım elde edilip edilmediği, aykırı bir örnek bulunup bulunmadığı kontrol edilmiştir. Aday veri setlerindeki örnekler, PCA (Principle Component Analysis) Scatter Plot ve Sample Box&Whiskers Charts analizlerinden geçmiş, hiçbiri 'aykırı' olarak tanımlanmamış ve seçilen tüm örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuçta, bu tez çalışmasına, 4 veri setindeki hastalara ait toplam 30 HCV-ilişkili HCC dokusu ve eşlenik 43 tümör olmayan-bitişik karaciğer dokusuna ait transkriptom verileri dahil edilmiştir.

Bu çalışmada tümör dokularının eşlenik-tümör olmayan komşu karaciğer dokuları ile karşılaştırılmasının önemli avantajları olmuştur. Tümöre komşu dokuların kontrol grubu olarak kullanılması, örneğin alındığı anatomik lokasyon, örneğin alındığı kişinin genetik, klinik ve demografik özellikleri ile maruz kaldığı çevresel faktörler gibi etkenlerin gen ekspresyonu üzerine olabilecek potansiyel etkilerinin elimine edilmesine olanak sağlamıştır. Bunlarla birlikte, HCV-ilişkili HCC'de komşu karaciğer dokularının kontrol olarak kullanılması, sağlıklı karaciğer dokularının kontrol olarak kullanıldığı bir çalışma tasarımının aksine, tümör ilişkili değişikliklerin karaciğer sirozu kaynaklı moleküler değişikliklerden ayırt edilebilmesine olanak sağlamıştır. Böylelikle çalışmamız HCV-ilişkili HCC'de kanser nüksü riskinin cerrahi sınırın yalnızca histopatolojik incelenmesi ile olduğundan daha hassas ve kesin değerlendirilmesinde görev alabilecek potansiyel moleküler biyobelirteçleri de ortaya çıkarmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 4 veri setinin (GSE19665, GSE12941, GSE64041 ve GSE69715) incelenmesi sonucunda, her veri setinde, tümör dokularında komşu dokulara göre ekspresyonu değişen genlerin listesi oluşturulmuş ve bu listeler Venn diagramı ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda 4 veri setindeki HCV-ilişkili HCC tümör doku örneklerinde, eşlenik-komşu karaciğer dokularına göre ekspresyonu ortak olarak anlamlı düzeyde değişen 4 gen olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte Venn diagramı sonucuna göre 3 veri setinde (GSE19665, GSE12941 ve GSE69715) ortak ekspresyon değişikliğine uğramış 34 gen olduğu belirlenmiştir. Bu 3 veri setine dahil olmayan GSE64041 veri setinin analizi esnasında, tümör dokularında komşu dokulara göre logaritmik kat değişimi en az 2 olan hiçbir gen bulunamamıştır. Bu sebeple bu veri setinin diğer veri setleri ile arasında alınan komşu doku örneklerinin tümöre uzaklığı ya da kullanılan deneysel yöntem açısından bir farklılık olabileceği düşünülmüş, fakat ayrıntılı örnek alımı metoduna ulaşılamamıştır. Bu nedenle veri setinin aykırı olması ihtimali göz önünde bulundurularak çalışmanın bundan sonraki aşamalarında 4 gen ve 34 genden oluşan gen listeleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. 4 veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genler CLEC1B, COLEC10, OIT3 ve STAB2'dir. Bu genlerin hepsinin tümör dokusunda komşu dokuya göre mRNA seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz yolak zenginleştirme analizi sonucunda, bu genlerin C-tipi lektin reseptör sinyal yolağında zenginleştiği ortaya çıkarılmıştır.

COLEC10 geni, karaciğerde karaciğer kollektini-1'i kodlamakta ve bu protein dolaşımında, lektin komplement yolağı-ilişkili serin proteaz ile kompleksleşmiş halde bulunmaktadır (Bayarri-Olmos ve ark., 2015). Marshall ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada, HCV vakalarında karaciğer COLEC10 mRNA düzeyinin HCV-ilişkili HCC hastalarında tümör dokusuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Marshall ve ark., 2013). HBV-ilişkili HCC hastalarının ağırlıklı olduğu (%87,5) bir diğer çalışmada ise tümör dokularındaki COLEC10 ekspresyonunun, eşlenik-komşu dokuya göre azaldığı bildirilmiştir (B. Zhang ve Wu, 2018). Sonuç olarak araştırmamız sonucunda elde edilen tümöral düşük COLEC10 ekspresyonu önceki çalışmaların sonucu ile korele olmakla birlikte, bu bulgunun HBV-ilişkili HCC için de bildirilmiş olması COLEC10 mRNA seviyesindeki düşüklüğün HCV-ilişkili HCC'ye spesifik bir biyobelirteç olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte bu genin tümöral düşük

ekspresyon düzeyi, HCV-ilişkili HCC tümör dokularında komşu dokuya karşı ilk defa bu çalışmada ortaya çıkarılmıştır.

OIT3, onkoprotein ile indüklenmiş transcript-3, fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir gen olup, karaciğerde trigliserit hemostazıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Wu ve ark., 2021). Xing ve ekibinin yapmış olduğu araştırmada, OIT3 gen ekspresyonunun HCC dokularında, normal dokulara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Xing, Yan, ve Zhou, 2018). Aljabban ve ekibinin 2019 yılında yapmış olduğu araştırmada, HCV-ilişkili HCC tümör doku örneklerinde OIT3 gen ekspresyonunun, komşu dokuya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Aljabban ve ark., 2019). Çalışmamız sonucunun literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu görülmüş olup, tümöral düşük OIT3 ekspresyonunun HCC patogenezindeki rolünün belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

CLEC1B, lenfatik endotelyal belirteçler için platelet reseptörü olan C-tipi lektin benzeri reseptör proteinini kodlamaktadır (K. Hu ve ark., 2018). Bu proteinin HCC’de tümör hemorajı ile, dolayısıyla tümör büyümesi ve metastaz ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hu ve ekibi yaptığı araştırmada, HCC örneklerindeki CLEC1B mRNA düzeyinin komşu dokuya göre daha düşük olduğunu göstermiştir (K. Hu ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, CLEC1B’nin tümör invazyonu ve metastazı üzerindeki etkileri için farklı yaklaşımlar da bulunmaktadır. Örneğin Wang ve ekibi, fareleri kullanarak gastrik kanserler üzerine yaptıkları araştırmada, CLEC1B geninin, hücrenin hayatta kalması ve büyümesi için önemli olan AKT sinyal yolağını baskıladığını, dolayısıyla tümör metastazının önüne geçtiğini göstermiştir (L. Wang ve ark., 2016). Nishimura ve ekibi ise, CLEC1B’nin antitümör etkisinin histidine zengin glikoproteinler (HRG) ile bağlantılı olduğu hipotezini öne sürmüştür. Buna göre CLEC1B, doğal öldürücü (Natural killer, NK) hücrelerde ekspresyon düzeyi yüksek bir gendir ve aynı zamanda HRG’nin önemli bir reseptörüdür. NK’lar tarafından eksprese edilen PD-L1 ise, tümör durumunda ekspresyonu artan bir proteini kodlamaktadır. HRG, CLEC1B üzerinden fonksiyon göstererek PD-L1 ekspresyonunu baskılamaktadır (Nishimura ve ark., 2019). Tümör dokularında normal dokulara göre CLEC1B ekspresyonunun azaldığı, PD-L1 ekspresyonunun ise arttığı, Hu ve ekibinin HCC üzerine yapmış olduğu araştırmada da belirtilmiştir (K. Hu ve ark., 2018). Hu ve ekibine göre CLEC1B’nin HCC patogenezindeki rolünün, bu genin aşağı regülasyonuna bağlı olarak platelet agregasyonunun azalması ile ilişkili

olabileceği düşünülmektedir. Bunun sebebi ise, HCC’de tümör hemorajının tümör doku çevresinde platelet agregasyonunu arttırması ve bunun da tümör büyümesini ve metastazını tetiklemesi olarak açıklanmıştır (Carr ve ark., 2014; T. Yin ve ark., 2015). CLEC1B’nin HCC patogenezindeki rolünün aydınlatılabilmesi ve terapötik potansiyelinin değerlendirilebilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

STAB2, genellikle karaciğerin sinüzoidal epitel hücrelerinden salgılanan ve pek çok makromolekül için çöpçü reseptör görevi gören Stabilin-2 isimli büyük bir transmembran proteinini kodlamaktadır (Maeda-Smithies ve ark., 2020). Zhicheng ve ekibi, Kanser Genom Atlası’ndaki 370 HCC hasta ve Gene Expression Comprehensive Database’deki 221 HCC hasta verisi ile yapmış oldukları araştırmada, STAB2’nin mRNA düzeyinde ekspresyonunun HCC hastalarında azaldığını tespit etmişlerdir (Zhicheng ve ark., 2021). Bu genin, HCV-ilişkili HCC hastalarında, mRNA veya protein düzeyinde ekspresyon değişiminin gösterildiği bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Çalışmamız, HCV-ilişkili HCC vakalarında STAB2 ekspresyonunun, tümör dokularında komşu dokuya göre daha düşük olduğunu gösteren ilk araştırmadır.

Gen Ontoloji analizi ile, ekspresyonu farklılaşan genlerin kodladığı proteinlerin hücrenin hangi kısmında lokalize olduğu, hangi moleküler fonksiyonu gerçekleştirdiği ve hangi biyolojik proseste görev aldığı belirlenmiştir. Buna göre, 4 veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen genlerin kodladığı proteinler genellikle hücre membranında, vezikül membranlarında, organel zarflarında ve nükleer zarfta lokalize olup çeşitli molekülleri bağlamakta (düşük yoğunluklu lipoprotein, mannoz, hyaluronik asit gibi) ve kemoatraktanlar ile çeşitli oksidoredüktazların aktivite göstermesinde görev almaktadır. Bu genlerin kodladığı proteinlerin lektin yolağı, hyaluronan metabolizması ve platelet aktivasyonu gibi çok çeşitli proseslerde görev aldığı görülmüştür.

Bu 4 genin zenginleştiği C-tipi lektin reseptörü sinyal yolağının HCV-ilişkili HCC veya HCC ile doğrudan ilişkisini gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Ancak CLEC1B defekti olan ve karaciğer hasarı gelişmiş farelerde yapılan bir araştırma, bu genin kodladığı protein olan CLEC2 düzeyinin arttırılmasıyla karaciğer hasarında iyileşme sağlandığını göstermektedir ("Plenary and Parallel Sessions (Abstracts 1–258)," 2016). C-tipi lektin reseptör ailesinin farklı üyelerinin aşağı regülasyonunun HCC’de kötü prognoz göstergesi olduğunu belirten birkaç çalışma bulunsada (Dai ve

ark., 2019; Maruyama ve ark., 2020), bunların hiçbirisi doğrudan C-tipi lektin reseptör sinyal yolağı ile ilişkilendirilmemiştir.

4 veri setinde ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak değiştiği bulunan CLEC1B, COLEC10, OIT3 ve STAB2 genlerinin HCV-ilişkili HCC hastalarında sağkalım süresine etkisini incelemek için Kaplan-Meier grafiklerinden yararlanılmış olup, sağkalım üzerinde anlamlı bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Literatürde bu genlerin ekspresyonundaki azalmanın HCC vakalarında sağkalım üzerine olumsuz etkisini doğrudan ya da dolaylı olarak gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Chang ve ark., 2009; K. Hu ve ark., 2018; B. Zhang ve Wu, 2018; Zhicheng ve ark., 2021). Bunlarla birlikte STAB2 gen ekspresyonunun azalmasının HCC vakalarında sağkalım süresini uzattığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Géraud ve ark., 2013). Zhicheng ve ekibi bu çelişkiyi, STAB2 inhibisyonu durumunda dolaşımda artan hyaluronik asit düzeyinin metastazı engellemesi ile ilişkilendirmiş ve daha yüksek sayıda hasta ile bu araştırmaların genişletilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ancak bu genlerin HCV-ilişkili HCC’de sağkalım üzerine etkisini gösteren hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamız, bu 4 genin mRNA seviyesi ile HCV-ilişkili HCC’de sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Bu genler üzerine yapılacak daha geniş hasta grubundaki ileri araştırmalar ile araştırmamız sonuçlarının valide edilmesi, HCV-ilişkili HCC hastalarında bu gen ekspresyon değişikliklerinin genel sağkalım üzerine olan etkilerinin belirlenmesi için gereklidir.

Çalışmamızda 3 veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen 34 genden ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR ve TOP2A’nın tümör doku örneklerindeki ekspresyon düzeyi, komşu dokuya göre artmış; diğer 28 genin ise ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir.

Tespit ettiğimiz 34 genden 7 tanesinin, HCV-ilişkili HCC tümör dokularında, normal ve komşu dokulara göre mRNA seviyesinde meydana gelen değişim, önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tümöral ASPM, CDC20, HMMR ve TOP2A ekspresyonlarında görülen artış (J. Li, Gao, Du, Huang, ve Wei, 2014; Lu, Bai, Zou, Gan, ve Lv, 2020; Panvichian, Tantiwetrueangdet, Angkathunyakul, ve Leelaudomlapi, 2015; F. Wang ve ark., 2017) ile COLEC10, CXCL14 ve OIT3 ekspresyonundaki azalma (Y. Lin ve ark., 2019; Xing ve ark., 2018; B. Zhang ve Wu, 2018) rapor edilmiş olup bu bulgular araştırmamızın sonuçları ile uyumludur.

Belirlediğimiz 34 gen içerisinde, literatürde sadece HCC ile ilişkilendirilen fakat HCV-ilişkili HCC ile ilişkilendirilmemiş genler, ANGPTL1, BEX1, CCL19 ve IL7R'dir (Yan ve ark., 2017; Wang ve ark., 2021; Luo, Shi ve Peng, 2014; He ve ark., 2020). Bu genlerin, HCV-ilişkili HCC tümör dokularındaki ekspresyon değişimi, ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir.

Zhang ve ekibi, 2021 yılında HCV-ilişkili HCC hastalarında kullanıma uygun potansiyel biyobelirteçleri tespit etmek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada, ekspresyon düzeyi değişen genleri tespit etmek için GSE6764, GSE41804, GSE62232, GSE107170 ve TCGA-LIHC veri setleri kullanılırken, daha ileri analizler için ICGC-LIRI-JP ile bizim çalışmamızda kullandığımız veri setlerinden ikisi olan GSE12941 ve GSE69715 tercih edilmiştir. Çalışma sonucunda HCV-ilişkili HCC hastalarının tümör dokularında ANLN ve CENPF'nin ekspresyon düzeyinin arttığı, CDH19, CLEC1B, DNASE1L3, DPT, FCN3, GPM6A, HAMP, HHIP, LIFR, NPY1R, PLAC8 ve STAB2'nin ekspresyon düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir (Y. Zhang, Tang, Guo, ve Li, 2021). Bizim çalışmamız bu araştırmadan dört önemli noktada farklılık göstermektedir. Öncelikle, kullandığımız kontrol grubu, Zhang ve ekibinin araştırması gibi heterojen özellik göstermemekte, sadece komşu dokulardan oluşmaktadır. Bunun yanı sıra, Zhang ve ekibinin araştırmasında HCV-ilişkili HCC örneklerine ait verilerin dahil edildiği belirtilirken, diğer hepatit etiyolojilerinin dışlandığından bahsedilmemiştir. Bizim araştırmamıza dahil edilen HCV-ilişkili HCC örneklerinde, etiyolojinin sadece HCV olduğunu kesinleştirmek için, diğer hepatit etiyolojilerinin varlığı özellikle dışlanmıştır. Ayrıca, Zhang ve ekibinin araştırmasında tespit edilen gen ekspresyon değişikliklerinin hastalarda genel yaşam oranı üzerine etkisinin belirlenmesi için kullanılan veri seti, hepatit ilişkili HCC hastalarına ait klinik ve transkriptomik verileri içermektedir. Bizim çalışmamızda ise yaşam oranı analizleri sadece HCV-ilişkili HCC hastalarının verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öte yandan ekip bu çalışmayı, veri tabanlarından hazır olarak normalize edilmiş dosyaları indirerek gerçekleştirmiştir. Bizim araştırmamızda normalize örnekler değil, ham veriler indirilmiş ve tüm örnekler aynı normalizasyon prosedürüne (RMA) tabi tutulmuştur. Böylece arka plan sinyalleri tek bir yöntemle hesaplanmıştır. Çalışmamız ile Zhang ve ekibinin çalışması arasında kullanılan yöntemler açısından tespit ettiğimiz bu farklılıklar, çalışmamıza dahil edilen örnek sayısını kısıtlamakla birlikte,

bizim çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini arttırmıştır. Bu farklılıklar aynı zamanda iki çalışmanın karşılaştırılmasını tartışmalı hale getirmektedir.

C7 gen ekspresyonunda tespit ettiğimiz azalma ise, Zhang ve ekibinin yapmış olduğu araştırmanın sonuçları ile örtüşmektedir (Y. Zhang ve ark., 2021). Bu sonucun aksi şekilde, 20 HCC hastasında tümöral C7 protein seviyesini komşu dokuya göre inceleyen Seol ve ekibinin (Seol ve ark., 2016) yapmış olduğu araştırmanın sonucunda tümöral C7 protein seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat hasta grubunda sadece 1 HCV-ilişkili HCC vakası bulunduğundan, bu çalışmanın sonuçlarının bizim çalışmamızdaki hasta grubundan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılması mümkün olmamıştır. C7 mRNA ve protein seviyelerinin HCC etiyojisine bağlı olarak farklılık gösterebileceği düşünülmüş olup bu varsayımın ileri araştırmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

BMP5 gen ekspresyonunun HCV-ilişkili HCC'deki değişimini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak herhangi bir etiyojik faktör gözetmeksizin insan hepatom hücrelerinde yapılan bir araştırma, BMP5 gen ekspresyonunun tümör hücrelerinde azaldığını göstermektedir (Zhou ve ark., 2017). BMP5 ekspresyonundaki azalma, HCV-ilişkili HCC ile ilk kez bizim araştırmamızda ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda, tümöral ekspresyonunun düşük olduğu bulunmuş olan GZMK geninin HCC ile ilişkisini gösteren bir araştırmaya tarafımızdan rastlanmamıştır. Bu genin ürünü, sitotoksik lenfositlerin sitoplazmik granüllerinde yer alan bir grup serin proteazdan biridir ve intrasellüler patojenlerin ürettiği peptid ve proteinleri parçalayarak hücreyi koruduğu düşünülmektedir. Daibata ve ekibi, T-hücreli büyük granüler lenfosit lösemi hücre hatları üzerinde yaptığı bir çalışmada, GZMK ekspresyon düzeyinin azaldığını göstermiştir (Daibata ve ark., 2004). GZMK geninin HCC patogeneizindeki rolünün aydınlatılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda, SDS geninin tümöral ekspresyonunun komşu dokulara göre aşağı regüle olduğu tespit edilmiştir. SDS geni üzerine hasta verileri ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak 1992 yılında sıçan ve insan hepatom hücre kültürü ile yapılmış bir araştırmaya göre, tümör hücrelerinde serin dehidrataz aktivitesinin ihmal edilecek kadar az olduğu tespit edilmiştir (Matsuda, Noda, ve Ichihara, 1992). Yine bu araştırmada, mRNA düzeyinde de gen ekspresyonuna rastlanmadığı

bildirilirken, bu verilerin insan hepatom hücre kültürüne mi yoksa sıçan hepatom hücrelerine mi ait olduğu belirtilmemiştir. İnsan kaynaklı HCC dokularında mRNA ve protein düzeyinde yapılacak ileri çalışmalar ile, bu bulguların doğruluğunun valide edilmesi gerekmektedir.

79 hepatosellüler karsinom ve komşu non-tümöral karaciğer doku çiftinde SGLT1 (SLC5A1) protein seviyesinin immünohistokimyasal olarak analiz edildiği bir araştırmada, tümör dokusunda SLC5A1 protein seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (Lei ve ark., 2016). Bu bulgu bizim çalışmamızın sonucuyla çelişiyor gibi görünse de, bahsedilen araştırmadaki hasta kohortunda hepatit öyküsü sorgulanamamış ve çalışmamızla karşılaştırılamamıştır. Bununla birlikte çalışma, protein seviyeleri değerlendirilerek yapılmış olup mRNA düzeyleri hakkında bilgi verilmemiştir. Bu nedenle yapılan çalışmayı bizim araştırmamızla karşılaştırmak çok doğru olmamakla birlikte, yapılacak daha ileri araştırmalar ile HCC hastalarının tümör dokularında SLC5A1 gen ekspresyon değişiminin ve protein seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

4 genin ise (FREM2, JCHAIN, RSPO3 ve SAMD12) ekspresyonlarının HCC hastalarında seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasının çıktıları, söz konusu 4 genin HCV-ilişkili HCC tümör dokularında gösterdiği ekspresyon değişimi bakımından yenilikçi bir yön taşımaktadır. İleri araştırmalarda bu gen ekspresyon farklılıklarının HCV- ilişkili HCC için spesifik moleküler biyobelirteçler olma potansiyellerinin ve HCC patogenezindeki rollerinin belirlenmesini hedeflemekteyiz.

Üç veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen 34 genin Gen Ontoloji analizi, bu genlerin ağırlıklı olarak immünoglobulin komplekslerinde yer alan proteinleri kodladığını göstermektedir. Bu proteinler, çeşitli proteinler için reseptör aktivitesi göstermekte olup siliyer nörotrofik faktör reseptör bağlanması, lektin yolağı, demir metabolizması gibi çeşitli proseslerde yer almaktadırlar. Gonzalez ve ekibi, hazırlamış olduğu derlemede kanser hücrelerinin immünoglobulin üretimini baskılamak için çeşitli faktörler salgıladığını ve bu şekilde immün sisteme karşı tolerans geliştirdiklerini belirtmiştir (Gonzalez, Hagerling, ve Werb, 2018). Buna göre, bulunan 34 genden 28'inin aşağı regüle olması, immünoglobulin üretiminin baskılanmasıyla ilişkilendirilebilir. Tespit ettiğimiz ekspresyon değişikliklerinin

kanser hücrelerinin immün sistemden kaçışındaki potansiyel rollerini ileri araştırmalarımızda değerlendirmeyi hedeflemekteyiz.

Bu genlerin zenginleştiği başlıca yolak, valin, lösin ve izölösün biyosentezi (dallı zincirli aminoasitlerin sentez yolağı) olmuştur. Sugiyama ve ekibinin HCC hücre hatları üzerinde yapmış olduğu çalışma, *in vitro* koşullarda HCC büyümesinin dallı zincirli aminoasitler ile engellenebileceğini göstermektedir (Sugiyama, Yu, ve Nagasue, 1998). Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırma, dallı zincirli aminoasitlerin gavaj ile verildiği obez sıçanlarda, kanser oluşumunun önlendiğini göstermektedir. Bu çalışmaya göre dallı zincirli aminoasitler, vasküler endotelyal büyüme faktörünü baskılayarak karaciğerde neovaskülarizasyonun önüne geçmekte ve kanserleşme bu şekilde engellenmektedir (Yoshiji ve ark., 2009). Kobayashi ve ekibi ise 2008 yılında HCV-ilişkili karaciğer sirozu olan hastalar üzerinde dallı zincirli aminoasitlerin etkisini araştırmış ve serum albümin düzeyi 4,0 g/dL'nin altında olan hastalarda oral yolla dallı zincirli aminoasit alımının hepatik karsinogenezi önleyebileceğini belirtmiştir (Kobayashi ve ark., 2008). Çalışmamızda ekspresyonunun değiştiği belirlenen 34 genden 28 tanesinin aşağı regüle olduğu göz önünde bulundurulursa, dallı zincirli aminoasit biyosentezinde meydana gelecek bir defektin HCV-ilişkili HCC vakalarında tümör büyümesini hızlandırması olasıdır. Dallı zincirli aminoasitlerin HCV-ilişkili HCC patogenezindeki rolünün ileri çalışmalarımızda araştırılması hedeflenmektedir.

Yolak analizinden sonra, bu genlerin kodladığı proteinlerin birbiriyle etkileşimini incelemek için protein-protein etkileşim analizi (PPI) yapılmıştır. Gerçekleştirilen bu analiz sonucunda oluşturduğumuz protein-protein etkileşim ağında istatistiksel olarak anlamlı biçimde birbirleri ile sıkı etkileşim halinde olan gen ürünleri MCODE yazılımı ile belirlenmiştir. Bu analiz sonucunda tespit ettiğimiz 34 genden 6 tanesinin işlevsel olarak birbirleri ile sıkı etkileşim halinde olduğu bulunmuştur. Bu proteinleri kodlayan genler ANLN, CENPF, TOP2A, ASPM, HMMR, ve CDC20'dir. Çalışmamızda bu genlerin tümörde komşu dokuya göre daha yüksek oranda eksprese olduğu tespit edilmiştir. Birbirleri ile sıkı etkileşim halinde olan bu proteinlerin hangi biyolojik süreçlerde, hücresel lokasyonlarda ve hangi moleküler fonksiyonlarda zenginleştiklerinin bulunması amacı ile, bu kümeyi oluşturan 6 gen, Gen Ontoloji analizine tabi tutulmuştur. Bu analiz sonucunda bu gen ürünlerinin daha çok sentrozom ve orta gövdede (midbody) yer aldığı tespit edilmiştir. Bu genlerin kodladığı

proteinlerin, diğer proteinlerin C terminalini bağlamakla görevli olduğu ve hücre döngüsüne ait yolaklarda rol alabileceği görülmüş, fakat zenginleştirme analizi sonuçları istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu veriler belirlediğimiz gen ekspresyon değişikliklerinin daha çok hücre proliferasyonu üzerine etkili olduğunu düşündürmüştür.

Kanserde hücresel proliferasyon yolaklarının hedeflenmesi yaygın bir terapötik stratejidir. Literatürde, yukarıda belirtilen 6 genin çeşitli kanserlerde hedeflendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Lian ve ekibi, *in vitro* koşullarda ANLN ekspresyonu shRNA ile baskılanan HBV-ilişkili HCC hücrelerini farelere enjekte ederek tümör gelişimini gözlemlemiş ve tümör gelişiminin yavaşladığını gözlemlemiştir (Lian ve ark., 2018). Slamon ve Press, TOP2A ekspresyonu yüksek olan meme kanseri hastalarında antrasiklin kullanımının antitümör etkisini ortaya koymuştur (Slamon ve Press, 2009). Li ve ekibi, HCC tümör dokularında ekspresyonu yüksek olan ASPM genini *in vitro* koşullarda miR-26b-5p ile hedefleyerek baskılamış tümör hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve invazyon kapasitesinde önemli ölçüde azalma olduğunu bildirmiştir (Hong-Guang, Heng-Jun, Fang-Feng, ve Jun, 2021). Han ve ekibi, papiller tiroid kanseri hastalarının tümör dokularında CENPF genini shRNA plasmidleri ile baskılayarak bu genin papiller tiroid kanserindeki rolünü tanımlamış, bu genin potansiyel bir terapötik hedef olduğunu belirtmiştir (Han ve ark., 2021). Fukui ve ekibi, çeşitli kanser türlerinde HMMR gen ekspresyonunu dendritik hücreler aracılığıyla *in vitro* koşullarda hedeflemiş ve bu yaklaşımın antitümör aktivite gözlemlendiğini belirtmiştir (Fukui ve ark., 2006). Zeng ve ekibi ise, tosyl-L-arginin metil ester (TAME) adındaki küçük bir molekülün, anafaz başlatıcı komplekste yer alan CDC20 ile yer değiştirerek antitümör aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Zeng ve ark., 2010). Ancak HCV-ilişkili HCC’de bu genlerin hedeflenmesine ilişkin bir detaylandırma yapılmamıştır. Bu genlerin hedeflenmesinin HCV-ilişkili HCC tedavisindeki potansiyel terapötik değerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda, 3 veri setinde ekspresyonu ortak olarak değişen 34 genden 4 tanesindeki (ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A) ekspresyon artışının, HCV-ilişkili HCC hastalarında sağkalım süresini olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur. Bulduğumuz hastalarda genel sağkalım ile ilişkili bu 4 gen ekspresyon değişiminin protein-protein etkileşim analizinde birbirleri ile sıkı iletişim halinde olması dikkat

çekici olup, bulgularımızı kuvvetlendirir niteliktedir. Bu 4 genin ekspresyon artışının genel HCC’de sağkalım süresine olumsuz etkisini gösteren çalışmalar mevcut olsa da (Lian ve ark., 2018; S. Y. Lin ve ark., 2008; Lu ve ark., 2020; Panvichian ve ark., 2015), bu genlerin artmış gen ekspresyonunun HCV-ilişkili HCC ile ilişkisini daha önce gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. HMMR, ANLN, ASPM ve TOP2A ile ilgili daha önce yapılmış olan araştırmalar aşağıda tartışılmıştır.

HMMR gen ekspresyonunun, HCV-ilişkili HCC’de, tümöral yüksek mRNA seviyesinin hastalarda düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2019). HMMR geni, hyaluronik asit bağlayıcı reseptör proteinin sentezlemektedir. Liu ve ekibi, HCV varlığının HCC ihtimalini 17 kat arttırdığını belirterek, multifonksiyonel bir onkogenik proteini kodlayan HMMR’nin aşırı ekspresyonunun HCV-ilişkili HCC’nin ilerlemesine katkı sağladığını ileri sürmüştür.

Anilin, sitoskelet bileşenleriyle etkileşen ve onların regülasyonundan sorumlu bir proteindir (Piekny ve Maddox, 2010). Kromozom 7p14.2 konumunda lokalize olan ANLN geni tarafından kodlanan bu protein, hücre bölünmesi sırasında nükleer zarın yırtılması ve sitokinez aşamasında önemli bir role sahiptir (Long, Zhou, Wang, ve Liu, 2018). ANLN ekspresyonundaki artış meme, akciğer ve pankreas gibi pek çok kanserde gösterilmiştir (Long ve ark., 2018; Magnusson ve ark., 2016; Olakowski ve ark., 2009) ve bu durum, ANLN genini kanser tedavisinde önemli bir hedef haline getirmektedir. Anilin düzeyindeki artışın karaciğer tümörleri (Naydenov, Kobinski, ve Ivanov, 2021; Tuan ve Lee, 2020) ve en sık rastlanan karaciğer tümörü olan hepatosellüler karsinom üzerindeki (B. Hu, Yang, ve Sang, 2020; Lian ve ark., 2018; Tuan ve Lee, 2020; B. Zhang ve Wu, 2018) olumsuz etkileri pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. ANLN geninin HCV-ilişkili HCC tümör dokularındaki yukarı regülasyonu, Zhang ve ekibinin çalışmasında da gösterilmiştir (Y. Zhang ve ark., 2021). Aynı çalışmada, TOP2A gen ekspresyonunun HCV-ilişkili HCC’de arttığı da belirtilmiştir. TOP2A’nın pek çok kanser türü için terapötik hedef olarak kullanıldığını belirten ekip, TOP2A’yı hedefleyen pek çok kemoterapötik ajanın var olduğunu da vurgulamış ve bu genin, HCV-ilişkili HCC’de de hedeflenebileceğini ileri sürmüştür.

ASPM’nin HCV ile ilişkisi ise HCV-ilişkili siroz üzerinden değerlendirilmiştir (F. Wang ve ark., 2017). Wang ve ekibi, yaptıkları araştırmada HCV-ilişkili sirozda bu

genin ekspresyon düzeyinin arttığını bildirmiştir. ASPM ekspresyonunun düşük ve yüksek dereceli HCV-ilişkili fibrozis arasında önemli bir farklanma göstermediğini belirten ekip, buradan yola çıkarak ASPM geninin HCV-ilişkili sirozun patogeneğinde önemli bir rol oynamadığını ileri sürmüştür. Ancak HCV-ilişkili sirozda gerçekleşmesine neden olduğu tümör-ilişkili fosforilasyon reaksiyonları aracılığıyla neoplastik değişimlere yol açarak HCC'yi tetikleyebileceğini ve ASPM ekspresyonunun yüksek olmasının bu nedenle HCV-ilişkili HCC'de sağkalım süresini etkilediğini belirtmişlerdir.

Literatür taramamıza göre, ekspresyonu ortak olarak değişen 34 genden 19 tanesinin ekspresyon değişiminin HCC vakalarında sağkalım ile ilişkisi bulunmaktadır. Bu genler ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR, TOP2A, ANGPTL1, C7, CLEC1B, COLEC10, DNASE1L3, DPT, FCN3, HAMP, IL7R, LIFR, NPY1R, PLAC8 ve STAB2'dir. Yapılan çalışmalara göre tümör dokularda komşu ve/veya sağlıklı dokuya göre ANLN, ASPM, CDC20, CENPF, HMMR, TOP2A ve C7'nin ekspresyonundaki artış ; ANGPTL1, CLEC1B, COLEC10, DNASE1L3, DPT, FCN3, HAMP, IL7R, LIFR, NPY1R, PLAC8 ve STAB2 ekspresyonundaki azalma sağkalım sürelerini olumsuz etkilemektedir (Fu ve ark., 2014; He ve ark., 2020; K. Hu ve ark., 2018; Huang ve ark., 2021; Jiang ve ark., 2021; Kaur, Dhall, Kumar, ve Raghava, 2019; Lian ve ark., 2018; S. Y. Lin ve ark., 2008; Lu ve ark., 2020; Luo ve ark., 2015; Lv ve ark., 2016; Panvichian ve ark., 2015; Y. Shen ve ark., 2019; S. Wang ve ark., 2020; Yan ve ark., 2017; L. Yang ve ark., 2021; B. Zhang ve Wu, 2018; Zhicheng ve ark., 2021; Zou ve ark., 2016). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre bu genlerden ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A'nın ekspresyonundaki artış HCV-ilişkili HCC'de sağkalım süresini olumsuz etkilemektedir. Bulgularımız literatürde mevcut bulguları desteklemekle birlikte, belirli bir etiyolojiye (HCV) spesifik bir araştırmanın sonucunda elde edildikleri için literatür bulgularını da güçlendirmektedir. Diğer 11 genin çalışmamızda anlamlı sonuç vermemesinin, örnek sayısının az olmasından kaynaklanabileceği ya da HCV-ilişkili HCC'de sağkalım üzerine etkili olmadıklarını düşünülmektedir. İleri araştırmalarda bu çalışmada tespit edilen diagnostik ve prognostik gen ekspresyon değişikliklerinin daha geniş hasta gruplarında valide edilmesi, bu biyobelirteçlerin klinikte kullanım potansiyelini ortaya koyacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada, HCV-ilişkili HCC’de klinikte hem diagnostik hem de prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyeline sahip olan ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A genlerinin tümöral yukarı regülasyonu rapor edilmektedir. Çalışmamızda HCV-ilişkili HCC için rapor ettiğimiz bu gen ekspresyon değişikliklerinin diagnostik ve prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyelinin belirlenebilmesi için, bu verilerin daha geniş hasta gruplarında valide edilmesi gerekmektedir.

Rapor ettiğimiz ANLN, ASPM, HMMR ve TOP2A genlerinin tümöral yukarı regülasyonunun HCV-ilişkili HCC hastalarında genel sağkalım süresini olumsuz etkilemesi, bu genlerin hastalığın moleküler patogenezinde önemli role sahip olabileceğine işaret etmektedir. İleri araştırmalarla bu genleri ve gen ürünlerini hedefleyecek yeni terapötik ajanların keşfi, hastalığın tedavisinde yeni ve daha etkili stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- Ahmad, W., Ijaz, B., & Hassan, S. (2012). Gene expression profiling of HCV genotype 3a initial liver fibrosis and cirrhosis patients using microarray. *Journal of Translational Medicine*, 10(1), 41. doi:10.1186/1479-5876-10-41
- Aljabban, J., Khorfan, K., Gurakar, M., Aljabban, N., Salhi, H., Panahiazar, M., . . . Saberi, B. (2019). P-009. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: An investigation into hepatitis C viral oncogenesis using meta-analysis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(supp1), S26-S28. doi:10.5152/tjg.2019.15
- Amaratunga, D., & Cabrera, J. (2011). Outlier Resistance, Standardization, and Modeling Issues for DNA Microarray Data. In: Fernholz L.T., Morgenthaler S., Stahel W. (eds) *Statistics in Genetics and in the Environmental Sciences. Trends in Mathematics*. Birkhäuser, Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8326-9_2
- An, Y., Wang, Q., Zhang, G., Sun, F., Zhang, L., Li, H., . . . Guo, X. (2020). OSlihc: An Online Prognostic Biomarker Analysis Tool for Hepatocellular Carcinoma. *Front Pharmacol*, 11, 875. doi:10.3389/fphar.2020.00875
- Antunes, C., Azadfard, M., Hoilat, G. J., & Gupta, M. (2020). Fatty Liver. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Arlt, V. M., Stiborova, M., & Schmeiser, H. H. (2002). Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis*, 17(4), 265-277. doi:10.1093/mutage/17.4.265
- Asafo-Agyei, K. O., & Samant, H. (2020). Hepatocellular Carcinoma. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Attwa, M. H., & El-Etreby, S. A. (2015). Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 7(12), 1632-1651. doi:10.4254/wjh.v7.i12.1632
- Axley, P., Ahmed, Z., Ravi, S., & Singal, A. K. (2018). Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol*, 6(1), 79-84. doi:10.14218/jcth.2017.00067
- Ayoub, W. S., Steggerda, J., Yang, J. D., Kuo, A., Sundaram, V., & Lu, S. C. (2019). Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, 1758835919869120. <https://doi.org/10.1177/1758835919869120>
- Bader, G. D., & Hogue, C. W. V. (2003). An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinformatics*, 4(1), 2. doi:10.1186/1471-2105-4-2
- Bayarri-Olmos, R., Hansen, S., Henriksen, M. L., Storm, L., Thiel, S., Garred, P., & Munthe-Fog, L. (2015). Genetic variation of COLEC10 and COLEC11 and association with serum levels of collectin liver 1 (CL-L1) and collectin kidney 1 (CL-K1). *PLoS One*, 10(2), e0114883. doi:10.1371/journal.pone.0114883
- Bolstad, B. M., Irizarry, R. A., Astrand, M., & Speed, T. P. (2003). A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 19(2), 185-193. doi:10.1093/bioinformatics/19.2.185

- Bumgarner, R. (2013). Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Curr Protoc Mol Biol*, Chapter 22, Unit 22.21. doi:10.1002/0471142727.mb2201s101
- But, D. Y., Lai, C. L., & Yuen, M. F. (2008). Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 14(11), 1652-1656. doi:10.3748/wjg.14.1652
- Carr, B. I., Cavallini, A., D'Alessandro, R., Refolo, M. G., Lippolis, C., Mazzocca, A., & Messa, C. (2014). Platelet extracts induce growth, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma *in vitro*. *BMC Cancer*, 14, 43. doi:10.1186/1471-2407-14-43
- Chang, Q., Chen, J., Beezhold, K. J., Castranova, V., Shi, X., & Chen, F. (2009). JNK1 activation predicts the prognostic outcome of the human hepatocellular carcinoma. *Molecular Cancer*, 8(1), 64. doi:10.1186/1476-4598-8-64
- Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 3(2), 47-52. doi:10.7150/ijms.3.47
- Clough, E., & Barrett, T. (2016). The Gene Expression Omnibus Database. *Methods Mol Biol*, 1418, 93-110. doi:10.1007/978-1-4939-3578-9_5
- Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. (2017). *Cell*, 169(7), 1327-1341.e1323. doi:10.1016/j.cell.2017.05.046
- Crissien, A. M., & Frenette, C. (2014). Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 10(3), 153-161.
- Dai, W., Wang, Y., Yang, T., Wang, J., Wu, W., & Gu, J. (2019). Downregulation of exosomal CLEC3B in hepatocellular carcinoma promotes metastasis and angiogenesis via AMPK and VEGF signals. *Cell Commun Signal*, 17(1), 113. doi:10.1186/s12964-019-0423-6
- Daibata M, Matsuo Y, Machida H, Taguchi T, Ohtsuki Y, Taguchi H. Differential gene-expression profiling in the leukemia cell lines derived from indolent and aggressive phases of CD56+ T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):845-51. doi: 10.1002/ijc.11647. PMID: 14712486.
- Deng, Y. B., Nagae, G., Midorikawa, Y., Yagi, K., Tsutsumi, S., Yamamoto, S., . . . Kaneda, A. (2010). Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 101(6), 1501-1510. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01549.x
- Di Tommaso, L., Spadaccini, M., Donadon, M., Personeni, N., Elamin, A., Aghemo, A., & Lleo, A. (2019). Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 25(40), 6041-6052. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6041
- El-Serag, H. B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 142(6), 1264-1273.e1261. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 136(5), E359-E386. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.29210
- Fonseka, P., Pathan, M., Chitti, S. V., Kang, T., & Mathivanan, S. (2021). FunRich enables enrichment analysis of OMICs datasets. *Journal of Molecular Biology*, 433(11), 166747. doi:https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166747
- Fu, Y., Feng, M. X., Yu, J., Ma, M. Z., Liu, X. J., Li, J., . . . Zhang, Z. G. (2014). DNA methylation-mediated silencing of matricellular protein dermatopontin

- promotes hepatocellular carcinoma metastasis by $\alpha 3\beta 1$ integrin-Rho GTPase signaling. *Oncotarget*, 5(16), 6701-6715. doi:10.18632/oncotarget.2239
- Fukui, M., Ueno, K., Suehiro, Y., Hamanaka, Y., Imai, K., & Hinoda, Y. (2006). Anti-tumor activity of dendritic cells transfected with mRNA for receptor for hyaluronan-mediated motility is mediated by CD4⁺ T cells. *Cancer Immunol Immunother*, 55(5), 538-546. doi:10.1007/s00262-005-0027-4
- Géraud, C., Mogler, C., Runge, A., Evdokimov, K., Lu, S., Schledzewski, K., . . . Goerdts, S. (2013). Endothelial transdifferentiation in hepatocellular carcinoma: loss of Stabilin-2 expression in peri-tumourous liver correlates with increased survival. *Liver Int*, 33(9), 1428-1440. doi:10.1111/liv.12262
- Golabi, P., Fazel, S., Otgonsuren, M., Sayiner, M., Locklear, C. T., & Younossi, Z. M. (2017). Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine (Baltimore)*, 96(9), e5904. doi:10.1097/md.0000000000005904
- Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*, 32(19-20), 1267-1284. doi:10.1101/gad.314617.118
- Gouas, D., Shi, H., & Hainaut, P. (2009). The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Letters*, 286(1), 29-37. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.057
- Han, Y., Xu, S., Cheng, K., Diao, C., Liu, S., Zou, W., & Bi, Y. (2021). CENPF promotes papillary thyroid cancer progression by mediating cell proliferation and apoptosis. *Exp Ther Med*, 21(4), 401. doi:10.3892/etm.2021.9832
- He, K., Liu, S., Xia, Y., Xu, J., Liu, F., Xiao, J., . . . Zhan, M. (2020). CXCL12 and IL7R as Novel Therapeutic Targets for Liver Hepatocellular Carcinoma Are Correlated With Somatic Mutations and the Tumor Immunological Microenvironment. *Front Oncol*. 2020 Dec 4;10:574853. doi: 10.3389/fonc.2020.574853. PMID: 33344233; PMCID: PMC7746863.
- Higginson, J. (1963). THE GEOGRAPHICAL PATHOLOGY OF PRIMARY LIVER CANCER. *Cancer Res*, 23, 1624-1633.
- Hong-Guang, L., Heng-Jun, G., Fang-Feng, L., & Jun, L. (2021). *Cancer Cell International*. doi:10.21203/rs.3.rs-86573/v1
- Hoshida, Y., Fuchs, B. C., Bardeesy, N., Baumert, T. F., & Chung, R. T. (2014). Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 61(1 Suppl), S79-90. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.010
- Bo Hu, Xiao-Bo Yang, Xinting Sang et al. Up-regulated Expression and Related Gene Regulatory Networks of ANLN Predict Poor Prognosis and Correlate with Immune Infiltration in Hepatocellular Carcinoma, 28 May 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-31170/v1]
- Hu, K., Wang, Z. M., Li, J. N., Zhang, S., Xiao, Z. F., & Tao, Y. M. (2018). CLEC1B Expression and PD-L1 Expression Predict Clinical Outcome in Hepatocellular Carcinoma with Tumor Hemorrhage. *Transl Oncol*, 11(2), 552-558. doi:10.1016/j.tranon.2018.02.010
- Huang, Y., Chen, X., Wang, L., Wang, T., Tang, X., & Su, X. (2021). Centromere Protein F (CENPF) Serves as a Potential Prognostic Biomarker and Target for Human Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*, 12(10), 2933-2951. doi:10.7150/jca.52187

- Iizuka, N., Oka, M., Yamada-Okabe, H., Mori, N., Tamesa, T., Okada, T., . . . Hamamoto, Y. (2002). Comparison of Gene Expression Profiles between Hepatitis B Virus- and Hepatitis C Virus-infected Hepatocellular Carcinoma by Oligonucleotide Microarray Data on the Basis of a Supervised Learning Method. *Cancer Res*, 62(14), 3939.
- Irizarry, R. A., Bolstad, B. M., Collin, F., Cope, L. M., Hobbs, B., & Speed, T. P. (2003). Summaries of Affymetrix GeneChip probe level data. *Nucleic Acids Res*, 31(4), e15. doi:10.1093/nar/gng015
- Irshad, M., Gupta, P., & Irshad, K. (2017). Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World J Hepatol*, 9(36), 1305-1314. doi:10.4254/wjh.v9.i36.1305
- Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., & Vilstrup, H. (2012). Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 156(12), 841-847, w295. doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004
- Jiang, Z., Jiang, Q., Fang, X., Wang, P., Que, W., Li, H., . . . Zhong, L. (2021). Recipient C7 rs9292795 genotype and the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after orthotopic liver transplantation in a Han Chinese population. *BMC Cancer*, 21(1), 521. doi:10.1186/s12885-021-08269-7
- Kannan, R. P., Hensley, L. L., Evers, L. E., Lemon, S. M., & McGivern, D. R. (2011). Hepatitis C virus infection causes cell cycle arrest at the level of initiation of mitosis. *J Virol*, 85(16), 7989-8001. doi:10.1128/jvi.00280-11
- Kaur, H., Dhall, A., Kumar, R., & Raghava, G. P. S. (2019). Identification of Platform-Independent Diagnostic Biomarker Panel for Hepatocellular Carcinoma Using Large-Scale Transcriptomics Data. *Front Genet*, 10, 1306. doi:10.3389/fgene.2019.01306
- Kenmochi, K., Sugihara, S., & Kojiro, M. (1987). Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver*, 7(1), 18-26. doi:10.1111/j.1600-0676.1987.tb00310.x
- Kim, E., & Viatour, P. (2020). Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(12), 1898-1907. doi:10.1038/s12276-020-00527-1
- Kobayashi, M., Ikeda, K., Arase, Y., Suzuki, Y., Suzuki, F., Akuta, N., . . . Kumada, H. (2008). Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol*, 43(1), 63-70. doi:10.1007/s00535-007-2122-0
- Koike, K. (2007). Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol*, 22 Suppl 1, S108-111. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04669.x
- Lachenmayer, A., Alsinet, C., Chang, C. Y., & Llovet, J. M. (2010). Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 42 Suppl 3(0 3), S264-272. doi:10.1016/s1590-8658(10)60515-4
- Lawson, D. H., Gray, J. M., McKillop, C., Clarke, J., Lee, F. D., & Patrick, R. S. (1986). Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med*, 61(234), 945-955.
- Lei, S., Yang, J., Chen, C., Sun, J., Yang, L., Tang, H., . . . Du, X. (2016). FLIP(L) is critical for aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 35, 79-79. doi:10.1186/s13046-016-0358-3

- Leong, T. Y., & Leong, A. S. (2005). Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*, 7(1), 5-15. doi:10.1080/13651820410024021
- Li, J., Gao, J. Z., Du, J. L., Huang, Z. X., & Wei, L. X. (2014). Increased CDC20 expression is associated with development and progression of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 45(4), 1547-1555. doi:10.3892/ijo.2014.2559
- Li, X., Wang, X., & Gao, P. (2017). Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int*, 2017, 5202684. doi:10.1155/2017/5202684
- Lian, Y. F., Huang, Y. L., Wang, J. L., Deng, M. H., Xia, T. L., Zeng, M. S., . . . Huang, Y. H. (2018). Anillin is required for tumor growth and regulated by miR-15a/miR-16-1 in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)*, 10(8), 1884-1901. doi:10.18632/aging.101510
- Lin, S. Y., Pan, H. W., Liu, S. H., Jeng, Y. M., Hu, F. C., Peng, S. Y., . . . Hsu, H. C. (2008). ASPM is a novel marker for vascular invasion, early recurrence, and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 14(15), 4814-4820. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-07-5262
- Lin, Y., Chen, B. M., Yu, X. L., Yi, H. C., Niu, J. J., & Li, S. L. (2019). Suppressed Expression of CXCL14 in Hepatocellular Carcinoma Tissues and Its Reduction in the Advanced Stage of Chronic HBV Infection. *Cancer Manag Res*, 11, 10435-10443. doi:10.2147/cmar.S220528
- Liu, J., Ma, Z., Liu, Y., Wu, L., Hou, Z., & Li, W. (2019). Screening of potential biomarkers in hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma using bioinformatic analysis. *Oncol Lett*, 18(3), 2500-2508. doi:10.3892/ol.2019.10578
- Long, X., Zhou, W., Wang, Y., & Liu, S. (2018). Prognostic significance of ANLN in lung adenocarcinoma. *Oncol Lett*, 16(2), 1835-1840. doi:10.3892/ol.2018.8858
- Lou, J., Zhang, L., Lv, S., Zhang, C., & Jiang, S. (2017). Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Biomark Cancer*, 9, 1-9. doi:10.1177/1179299x16684640
- Lowe, R., Shirley, N., Bleackley, M., Dolan, S., & Shafee, T. (2017). Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol*, 13(5), e1005457. doi:10.1371/journal.pcbi.1005457
- Lu, D., Bai, X., Zou, Q., Gan, Z., & Lv, Y. (2020). Identification of the association between HMMR expression and progression of hepatocellular carcinoma via construction of a co-expression network. *Oncol Lett*, 20(3), 2645-2654. doi:10.3892/ol.2020.11844
- Luo KQ, Shi YN, Peng JC. The effect of chemokine CC motif ligand 19 on the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2014 Dec;35(12):12575-81. doi: 10.1007/s13277-014-2578-5. Epub 2014 Sep 16. Retraction in: *Tumour Biol*. 2017 Apr 20;; PMID: 25225162.
- Luo, Q., Wang, C., Jin, G., Gu, D., Wang, N., Song, J., . . . Qin, W. (2015). LIFR functions as a metastasis suppressor in hepatocellular carcinoma by negatively regulating phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Carcinogenesis*, 36(10), 1201-1212. doi:10.1093/carcin/bgv108 %J Carcinogenesis
- Lv, X., Zhao, F., Huo, X., Tang, W., Hu, B., Gong, X., . . . Qin, W. (2016). Neuropeptide Y1 receptor inhibits cell growth through inactivating mitogen-activated protein kinase signal pathway in human hepatocellular carcinoma. *Medical Oncology*, 33(7), 70. doi:10.1007/s12032-016-0785-1

- Maass, T., Sfakianakis, I., Staib, F., Krupp, M., Galle, P. R., & Teufel, A. (2010). Microarray-based gene expression analysis of hepatocellular carcinoma. *Curr Genomics*, 11(4), 261-268. doi:10.2174/138920210791233063
- Maeda-Smithies, N., Hiller, S., Dong, S., Kim, H. S., Bennett, B. J., & Kayashima, Y. (2020). Ectopic expression of the Stabilin2 gene triggered by an intracisternal A particle (IAP) element in DBA/2J strain of mice. *Mamm Genome*, 31(1-2), 2-16. doi:10.1007/s00335-019-09824-1
- Magnusson, K., Gremel, G., Rydén, L., Pontén, V., Uhlén, M., Dimberg, A., . . . Pontén, F. (2016). ANLN is a prognostic biomarker independent of Ki-67 and essential for cell cycle progression in primary breast cancer. *BMC Cancer*, 16(1), 904. doi:10.1186/s12885-016-2923-8
- Makowska, Z., Boldanova, T., Adametz, D., Quagliata, L., Vogt, J. E., Dill, M. T., . . . Heim, M. H. (2016). Gene expression analysis of biopsy samples reveals critical limitations of transcriptome-based molecular classifications of hepatocellular carcinoma. *J Pathol Clin Res*, 2(2), 80-92. doi:10.1002/cjp.2.37
- Marshall, A., Lukk, M., Kutter, C., Davies, S., Alexander, G., & Odom, D. T. (2013). Global gene expression profiling reveals SPINK1 as a potential hepatocellular carcinoma marker. *PLoS One*, 8(3), e59459. doi:10.1371/journal.pone.0059459
- Maruyama, S., Kono, H., Furuya, S., Shimizu, H., Saito, R., Shoda, K., . . . Ichikawa, D. (2020). Platelet C-Type Lectin-Like Receptor 2 Reduces Cholestatic Liver Injury in Mice. *Am J Pathol*, 190(9), 1833-1842. doi:10.1016/j.ajpath.2020.05.009
- Matsuda, K., Noda, C., & Ichihara, A. (1992). Expression of only one of two types of mRNA transcribed from the serine dehydratase gene is repressed in hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 188(1), 336-343. doi:10.1016/0006-291x(92)92390-j
- Matsushita, H., & Takaki, A. (2019). Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol*, 6(1), e000260. doi:10.1136/bmjgast-2018-000260
- Mezencev, R., & Auerbach, S. S. (2020). The sensitivity of transcriptomics BMD modeling to the methods used for microarray data normalization. *PLoS One*, 15(5), e0232955. doi:10.1371/journal.pone.0232955
- Mittal, S., & El-Serag, H. B. (2013). Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 Suppl(0), S2-6. doi:10.1097/MCG.0b013e3182872f29
- Naydenov, N. G., Koblinski, J. E., & Ivanov, A. I. (2021). Anillin is an emerging regulator of tumorigenesis, acting as a cortical cytoskeletal scaffold and a nuclear modulator of cancer cell differentiation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(2), 621-633. doi:10.1007/s00018-020-03605-9
- Ng, A. W. T., Poon, S. L., Huang, M. N., Lim, J. Q., Boot, A., Yu, W., . . . Rozen, S. G. (2017). Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med*, 9(412). doi:10.1126/scitranslmed.aan6446
- Nishimura, Y., Wake, H., Teshigawara, K., Wang, D., Sakaguchi, M., Otsuka, F., & Nishibori, M. (2019). Histidine-rich glycoprotein augments natural killer cell function by modulating PD-1 expression via CLEC-1B. *Pharmacol Res Perspect*, 7(3), e00481. doi:10.1002/prp.2.481
- Okuda, H., Obata, H., Motoike, Y., & Hisamitsu, T. (1984). Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma--comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepatogastroenterology*, 31(2), 64-68.

- Olakowski, M., Tyszkiewicz, T., Jarzab, M., Król, R., Oczko-Wojciechowska, M., Kowalska, M., . . . Jarzab, B. (2009). NBL1 and anillin (ANLN) genes over-expression in pancreatic carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol*, 47(2), 249-255. doi:10.2478/v10042-009-0031-1
- Panvichian, R., Tantiwettrueangdet, A., Angkathunyakul, N., & Leelaudomlipi, S. (2015). TOP2A amplification and overexpression in hepatocellular carcinoma tissues. *Biomed Res Int*, 2015, 381602. doi:10.1155/2015/381602
- Park, J. W., Chen, M., Colombo, M., Roberts, L. R., Schwartz, M., Chen, P. J., . . . Sherman, M. (2015). Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*, 35(9), 2155-2166. doi:10.1111/liv.12818
- Piekny, A. J., & Maddox, A. S. (2010). The myriad roles of Anillin during cytokinesis. *Semin Cell Dev Biol*, 21(9), 881-891. doi:10.1016/j.semcdb.2010.08.002
- Piñero, F., Dirchwolf, M., & Pessôa, M. G. (2020). Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*, 9(6), 1370. https://doi.org/10.3390/cells9061370
- Plenary and Parallel Sessions (Abstracts 1–258). (2016). 64(S1), 1-136. doi:https://doi.org/10.1002/hep.28796
- Raza, A., & Sood, G. K. (2014). Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*, 20(15), 4115-4127. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4115
- Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29599078.
- Rocca-Serra, P., Brazma, A., Parkinson, H., Sarkans, U., Shojatalab, M., Contrino, S., . . . Sansone, S.-A. (2003). ArrayExpress: a public database of gene expression data at EBI. *Comptes Rendus Biologies*, 326(10), 1075-1078. doi:https://doi.org/10.1016/j.crv.2003.09.026
- Satow, R., Shitashige, M., Kanai, Y., Takeshita, F., Ojima, H., Jigami, T., . . . Yamada, T. (2010). Combined functional genome survey of therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 16(9), 2518-2528. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-09-2214
- Sekhar, V., Pollicino, T., Diaz, G., Engle, R. E., Alayli, F., Melis, M., . . . Farci, P. (2018). Infection with hepatitis C virus depends on TACSTD2, a regulator of claudin-1 and occludin highly downregulated in hepatocellular carcinoma. *PLoS Pathog*, 14(3), e1006916. doi:10.1371/journal.ppat.1006916
- Selçuk, H. (2017). Prognostic Factors and Staging Systems in Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant*, 15(Suppl 2), 45-49. doi:10.6002/ect.TOND16.L11
- Seol, H. S., Lee, S. E., Song, J. S., Rhee, J. K., Singh, S. R., Chang, S., & Jang, S. J. (2016). Complement proteins C7 and CFH control the stemness of liver cancer cells via LSF-1. *Cancer Lett*, 372(1), 24-35. doi:10.1016/j.canlet.2015.12.005
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., . . . Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 13(11), 2498-2504. doi:10.1101/gr.1239303
- Sheldon, W. H., & James, D. F. (1948). Cirrhosis following infectious hepatitis; a report of five cases, in two of which there was superimposed primary liver cell

- carcinoma. *Arch Intern Med (Chic)*, 81(5), 666-689. doi:10.1001/archinte.1948.00220230064006
- Shen, H.-M., & Ong, C.-N. (1996). Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 366(1), 23-44. doi:https://doi.org/10.1016/S0165-1110(96)90005-6
- Shen, Y., Li, X., Su, Y., Badshah, S. A., Zhang, B., Xue, Y., & Shang, P. (2019). HAMP Downregulation Contributes to Aggressive Hepatocellular Carcinoma via Mechanism Mediated by Cyclin4-Dependent Kinase-1/STAT3 Pathway. *Diagnostics (Basel)*, 9(2). doi:10.3390/diagnostics9020048
- Singh, G., Yoshida, E. M., Rath, S., Marquez, V., Kim, P., Erb, S. R., & Salh, B. S. (2020). Biomarkers for hepatocellular cancer. *World J Hepatol*, 12(9), 558-573. doi:10.4254/wjh.v12.i9.558
- Slamon, D. J., & Press, M. F. (2009). Alterations in the TOP2A and HER2 genes: association with adjuvant anthracycline sensitivity in human breast cancers. *J Natl Cancer Inst*, 101(9), 615-618. doi:10.1093/jnci/djp092
- Steiner, P. E., & Davies, J. N. (1957). Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda Africans. *Br J Cancer*, 11(4), 523-534. doi:10.1038/bjc.1957.64
- Sugiyama, K., Yu, L., & Nagasue, N. (1998). Direct effect of branched-chain amino acids on the growth and metabolism of cultured human hepatocellular carcinoma cells. *Nutr Cancer*, 31(1), 62-68. doi:10.1080/01635589809514679
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., . . . Mering, C. V. (2019). STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*, 47(D1), D607-d613. doi:10.1093/nar/gky1131
- Tsutsumi, T., Suzuki, T., Moriya, K., Shintani, Y., Fujie, H., Miyoshi, H., . . . Miyamura, T. (2003). Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology*, 38(4), 820-828. doi:10.1053/jhep.2003.50399
- Tuan, N. M., & Lee, C. H. (2020). Role of Anillin in Tumour: From a Prognostic Biomarker to a Novel Target. *Cancers (Basel)*, 12(6). doi:10.3390/cancers12061600
- Vescovo, T., Refolo, G., Vitagliano, G., Fimia, G. M., & Piacentini, M. (2016). Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), 853-861. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.019
- Vietti Violi, N., Lewis, S., Hectors, S., Said, D., & Taouli, B. (2019). Radiological Diagnosis and Characterization of HCC. In Y. Hoshida (Ed.), *Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches* (pp. 71-92). Cham: Springer International Publishing.
- Walshe, J. M., & Wolff, H. H. (1952). Primary carcinoma of the liver following viral hepatitis report of two cases. *Lancet*, 2(6743), 1007-1010. doi:10.1016/s0140-6736(52)91183-5
- Wang, C. Y., & Li, S. (2019). Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine (Baltimore)*, 98(4), e14070. doi:10.1097/md.00000000000014070
- Wang, F., Chang, Y., Li, J., Wang, H., Zhou, R., Qi, J., . . . Zhao, Q. (2017). Strong correlation between ASPM gene expression and HCV cirrhosis progression

- identified by co-expression analysis. *Dig Liver Dis*, 49(1), 70-76. doi:10.1016/j.dld.2016.10.017
- Wang, H., Lu, D., Liu, X., Jiang, J., Feng, S., Dong, X., . . . Cai, K. (2019). Survival-related risk score of lung adenocarcinoma identified by weight gene co-expression network analysis. *Oncology letters*, 18(5), 4441-4448. doi:10.3892/ol.2019.10795
- Wang, L., Yin, J., Wang, X., Shao, M., Duan, F., Wu, W., . . . Gu, J. (2016). C-Type Lectin-Like Receptor 2 Suppresses AKT Signaling and Invasive Activities of Gastric Cancer Cells by Blocking Expression of Phosphoinositide 3-Kinase Subunits. *Gastroenterology*, 150(5), 1183-1195.e1116. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.034
- Wang Q, Liang N, Yang T, Li Y, Li J, Huang Q, Wu C, Sun L, Zhou X, Cheng X, Zhao L, Wang G, Chen Z, He X, Liu C. DNMT1-mediated methylation of BEX1 regulates stemness and tumorigenicity in liver cancer. *J Hepatol*. 2021 Jul 1:S0168-8278(21)01845-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.025. Epub ahead of print. PMID: 34217777.
- Wang, S., Ma, H., Li, X., Mo, X., Zhang, H., Yang, L., . . . Sun, H. (2020). DNASE1L3 as an indicator of favorable survival in hepatocellular carcinoma patients following resection. *Aging (Albany NY)*, 12(2), 1171-1185. doi:10.18632/aging.102675
- Weng, M. W., Lee, H. W., Choi, B., Wang, H. T., Hu, Y., Mehta, M., . . . Tang, M. S. (2017). AFB1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at p53 mutational hotspot codon 249. *Oncotarget*, 8(11), 18213-18226. doi:10.18632/oncotarget.15313
- West, J., Card, T. R., Aithal, G. P., & Fleming, K. M. (2017). Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 45(7), 983-990. doi:10.1111/apt.13961
- Wu, J. X., He, K. Y., Zhang, Z. Z., Qu, Y. L., Su, X. B., Shi, Y., . . . Han, Z. G. (2021). LBP is required for hepatic triacylglycerol transportation through maintaining apolipoprotein B stability. *PLoS Genet*, 17(2), e1009357. doi:10.1371/journal.pgen.1009357
- Wurmbach, E., Chen, Y. B., Khitrov, G., Zhang, W., Roayaie, S., Schwartz, M., . . . Llovet, J. M. (2007). Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 45(4), 938-947. doi:10.1002/hep.21622
- Xi, L., & Yang, C. (2020). Evaluation of alpha-L-fucosidase for the diagnosis of hepatocellular carcinoma based on meta-analysis. *Journal of Laboratory Medicine*. 44(4), 183-189. doi:doi:10.1515/labmed-2019-0152
- Xie Y. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1018:11-21. doi: 10.1007/978-981-10-5765-6_2. PMID: 29052129
- Xing, T., Yan, T., & Zhou, Q. (2018). Identification of key candidate genes and pathways in hepatocellular carcinoma by integrated bioinformatical analysis. *Exp Ther Med*, 15(6), 4932-4942. doi:10.3892/etm.2018.6075
- Xu, J. H., Chang, W. H., Fu, H. W., Yuan, T., & Chen, P. (2018). The mRNA, miRNA and lncRNA networks in hepatocellular carcinoma: An integrative transcriptomic analysis from Gene Expression Omnibus. *Mol Med Rep*, 17(5), 6472-6482. doi:10.3892/mmr.2018.8694

- Yan Q, Jiang L, Liu M, Yu D, Zhang Y, Li Y, Fang S, Li Y, Zhu YH, Yuan YF, Guan XY. ANGPTL1 Interacts with Integrin $\alpha 1\beta 1$ to Suppress HCC Angiogenesis and Metastasis by Inhibiting JAK2/STAT3 Signaling. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):5831-5845. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0579. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28904065.
- Yang, J., Li, J., Dai, W., Wang, F., Shen, M., Chen, K., . . . Guo, C. (2015). Golgi protein 73 as a biomarker for hepatocellular carcinoma: A diagnostic meta-analysis. *Exp Ther Med*, 9(4), 1413-1420. doi:10.3892/etm.2015.2231
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(10), 589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y
- Yang, L., Yin, W., Liu, X., Li, F., Ma, L., Wang, D., & Li, H. (2021). Identification of a five-gene signature in association with overall survival for hepatocellular carcinoma. *PeerJ*, 9, e11273. doi:10.7717/peerj.11273
- Yang, X., Kui, L., Tang, M., Li, D., Wei, K., Chen, W., . . . Dong, Y. (2020). High-Throughput Transcriptome Profiling in Drug and Biomarker Discovery. *Front. Genet.* 11(19). doi:10.3389/fgene.2020.00019
- Yao, D., Jiang, D., Huang, Z., Lu, J., Tao, Q., Yu, Z., & Meng, X. (2000). Abnormal expression of hepatoma specific gamma-glutamyl transferase and alteration of gamma-glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 88(4), 761-769.
- Yin, F., Shu, L., Liu, X., Li, T., Peng, T., Nan, Y., . . . Qiu, X. (2016). Microarray-based identification of genes associated with cancer progression and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 35(1), 127. doi:10.1186/s13046-016-0403-2
- Yin, T., He, S., Liu, X., Jiang, W., Ye, T., Lin, Z., . . . Wei, Y. (2015). Extravascular red blood cells and hemoglobin promote tumor growth and therapeutic resistance as endogenous danger signals. *J Immunol*, 194(1), 429-437. doi:10.4049/jimmunol.1400643
- Yip, T. C.-F., Liang, L. Y., & Wong, G. L.-H. (2020). Assessment of HCC Risk in Patients with Chronic HBV (REACH, PAGE-B, and Beyond). *Current Hepatology Reports*, 19(3), 285-292. doi:10.1007/s11901-020-00526-w
- Yoshiji, H., Noguchi, R., Kitade, M., Kaji, K., Ikenaka, Y., Namisaki, T., . . . Fukui, H. (2009). Branched-chain amino acids suppress insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis in obese diabetic rats. *J Gastroenterol*, 44(5), 483-491. doi:10.1007/s00535-009-0031-0
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1577-1586. doi: 10.1002/hep.28785. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27543837.
- Zacharakis, G., Aleid, A., & Aldossari, K. K. (2018). New and old biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Research*, 4, 65. doi:10.20517/2394-5079.2018.76
- Zeng, X., Sigoillot, F., Gaur, S., Choi, S., Pfaff, K. L., Oh, D. C., . . . King, R. W. (2010). Pharmacologic inhibition of the anaphase-promoting complex induces a spindle checkpoint-dependent mitotic arrest in the absence of spindle damage. *Cancer Cell*, 18(4), 382-395. doi:10.1016/j.ccr.2010.08.010

- Zhang, B., & Wu, H. (2018). Decreased expression of COLEC10 predicts poor overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res*, 10, 2369-2375. doi:10.2147/cmar.S161210
- Zhang, Y., Tang, Y., Guo, C., & Li, G. (2021). Integrative analysis identifies key mRNA biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapeutic targets of HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)*, 13(9), 12865-12895. doi:10.18632/aging.202957
- Zhicheng Du, Pengfei Zhu, Long Yu et al. Prognostic Values of Stabilin-2 in Hepatocellular Carcinoma, 11 May 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-27280/v1>]
- Zhou, H., Yao, Y., Liang, Y., Wang, Z., Zhou, X., Guo, W., . . . Chen, Z. (2017). [Screening of key molecules of HAb18G/CD147 signal transduction pathway in human hepatoma cells]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 33(9), 1196-1200.
- Zou, L., Chai, J., Gao, Y., Guan, J., Liu, Q., & Du, J.-J. (2016). Down-regulated PLAC8 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation by enhancing PI3K/Akt/GSK3 β /Wnt/ β -catenin signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 139-146. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.015>

8. EKLER

EK 1: GSE19665 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat artan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri (Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi (Tümörde, komşu dokuya karşı)
GMPPA	0,000843275000	1,50288
SRM	0,000456837000	1,50569
SPCS1	0,001362190000	1,51074
AHSA1	0,000355952000	1,51276
GORASP2	0,001111690000	1,51344
ZNRF2	0,001453620000	1,51523
RAD17	0,001205880000	1,51542
NUP160	0,000014138200	1,51951
PTGES3	0,000053880600	1,52544
PPIA	0,000167552000	1,52656
PPIA	0,000212784000	1,52725
STOML2	0,000443500000	1,53
TMEM230	0,000384644000	1,53199
LMAN2	0,000501443000	1,53377
NDUFA2	0,000071669600	1,53525
LRTOMT	0,001040190000	1,53891
TRIP11	0,000651163000	1,54147
ASNSD1	0,000312272000	1,54335
JKAMP	0,000954183000	1,54771
PRICKLE4 /// TOMM6	0,000970983000	1,54806
UBQLN1	0,001043570000	1,55317
DCTN3	0,000246320000	1,5551
PPIA	0,000258917000	1,55526
TNPO1	0,001452830000	1,55616
ASNA1	0,000603032000	1,55949
PPP3CB	0,000352862000	1,55957
PCBP2	0,000186902000	1,56249
ERBB2IP	0,000861270000	1,56328
CKAP5	0,001061810000	1,56346
DFFA	0,000673323000	1,56475
MCM4	0,000117235000	1,5685
CNOT4	0,000062727200	1,57549
KLHL7	0,000973081000	1,57555
DHX29	0,000353203000	1,57906
AK6	0,000886657000	1,58307
TBL2	0,000087002000	1,58333
TDRKH	0,000155231000	1,58593
HINT1	0,000120414000	1,58646
CDC42BPA	0,000978298000	1,58683

HFE	0,000983628000	1,5878
DPM2	0,001205240000	1,59175
RP9	0,001363990000	1,59431
GLT8D1	0,001144470000	1,60099
GOLGA2	0,000134959000	1,60132
ANKHD1 /// ANKHD1- FASTK	0,000959225000	1,61525
GORASP2	0,001111170000	1,61794
SEC61G	0,000648015000	1,62479
SH3RF2	0,000676710000	1,6312
KANK1	0,000232870000	1,63257
PRICKLE4 /// TOMM6	0,000497155000	1,6382
MRT04	0,000637483000	1,64585
HFE	0,000745148000	1,64904
NONO	0,001416050000	1,65828
GOLGA2P5	0,001309530000	1,66162
NHP2	0,000253177000	1,66167
KRBOX4 /// ZNF674	0,000700568000	1,66491
GKAP1	0,001007870000	1,66843
BMI1	0,000577982000	1,66861
RAD1	0,001076470000	1,66927
PEX5	0,001150890000	1,66976
IPP	0,000407650000	1,67146
CAMSAP2	0,000560487000	1,6727
DUSP23	0,000305878000	1,6816
VPS50	0,000455591000	1,68379
AGGF1	0,000027909800	1,69025
C7orf76 LOC100506136 /// ///	0,000001394690	1,69292
TMPO-AS1	0,000018333100	1,69934
BPGM	0,000245865000	1,70272
PLGRKT	0,000195536000	1,70508
GRPEL2	0,001251500000	1,70724
GMPS	0,000672248000	1,70901
MAVS	0,000810602000	1,7095
PRDX1	0,000006014250	1,71046
TOPBP1	0,000318118000	1,71355
LSM14B	0,000138918000	1,71537
DDI2	0,001223720000	1,71689
CDK7	0,001089120000	1,72034
WDR12	0,000589889000	1,72741
MSTO1 /// MSTO2P	0,000299616000	1,73049
NUP160	0,000671810000	1,73672
CANX	0,000107793000	1,73779
SRP9	0,000306011000	1,73841
DPY30	0,001335850000	1,73949
HES6	0,000588249000	1,74185
PLS1	0,000585837000	1,74446
MYO19	0,001183470000	1,74646

GEMIN6	0,000224691000	1,74946
CUTA	0,000737851000	1,75067
ZSCAN21	0,000509685000	1,75461
GOLT1B	0,000106483000	1,76018
DNPH1	0,000205773000	1,76361
AP1S1	0,000825337000	1,76656
PSMD11	0,000063385500	1,76906
JTB	0,001354600000	1,77322
NAA20	0,001020980000	1,78718
ECT2	0,000662308000	1,78772
ALCAM	0,001214690000	1,78819
UBQLN1	0,000041289200	1,78883
KRIT1	0,001390820000	1,78886
COPS6	0,001073930000	1,78942
MAPKAP1	0,000206385000	1,79228
ACP6	0,000634888000	1,7932
SEPTIN8	0,001458850000	1,79645
PCBD2	0,001462060000	1,79904
CDK13	0,000633440000	1,80674
CADPS2	0,000553285000	1,80737
DONSON	0,000281703000	1,80883
NDUFA4L2	0,000941362000	1,82612
PFDN6	0,000339958000	1,82745
GPSM2	0,001121610000	1,83187
ALG8	0,000385051000	1,83273
POLD2	0,001148960000	1,83278
FAM114A2	0,000385970000	1,8337
MPC2	0,000293796000	1,838
TBC1D16	0,000328146000	1,83806
SPATS2	0,001363110000	1,83944
DDX41	0,000230662000	1,86412
PFDN6	0,000161800000	1,87382
FNTB	0,001461570000	1,88251
PWWP2A	0,000161516000	1,89028
MAP3K9	0,000133983000	1,89065
SLC25A39	0,000036166500	1,89348
CDKN2AIPNL	0,000005930040	1,8947
OPN3	0,000328515000	1,91093
CENPF	0,000565617000	1,91756
SRD5A3	0,000654317000	1,92858
SERINC2	0,000960691000	1,93535
IQGAP2	0,000140668000	1,93664
FAM220A	0,000564725000	1,94165
DCAF10	0,000074008400	1,96002
PAXIP1	0,000670986000	1,96359
SFR1	0,000756576000	1,96698
TULP3	0,001149070000	1,97172
CCNG1	0,000358602000	1,98026
WDR20	0,000486577000	1,99049

LARS	0,000638488000	1,99176
MSTO1	0,001164680000	1,9947
TMCO1	0,001238050000	2,01328
NELFE	0,001065950000	2,01572
BUB1	0,000652423000	2,01702
FAM149B1	0,000076030700	2,02042
GPATCH2	0,000385040000	2,02209
LARS	0,000797806000	2,02913
CEBPZOS	0,000247439000	2,03484
SMO	0,000338766000	2,04215
ARPC1A	0,001315050000	2,05005
UBQLN1	0,000097318400	2,05651
SH3RF2	0,001452650000	2,05981
NUDCD2	0,000023703300	2,06239
MPHOSPH9	0,000097633100	2,07159
NONO	0,001427690000	2,07193
POLE3	0,001118460000	2,07804
MCM4	0,001136270000	2,08159
C7orf25	0,000270207000	2,10219
MAVS	0,001337060000	2,10323
EDEM3	0,001221830000	2,11117
LIG3	0,001387640000	2,11427
FBXO38	0,000908220000	2,12267
SPIN4	0,000477688000	2,12939
INTS7	0,000221062000	2,14029
UMAD1	0,000266347000	2,15381
FDPS	0,000741339000	2,15619
AP1S1	0,000373062000	2,16296
CD34	0,000363886000	2,16618
SIGMAR1	0,000671360000	2,17824
NUP155	0,000582937000	2,17911
LAGE3	0,000527980000	2,18632
HIST1H4J	0,001169260000	2,19181
TUBG1	0,001036580000	2,19204
DEPDC1	0,000372262000	2,19939
ZNF318	0,001320130000	2,20082
MREG	0,000097202100	2,22321
EIF2AK1	0,000348683000	2,22656
MCM4	0,000311654000	2,2362
ASXL1	0,000578793000	2,24797
UCK2	0,000285547000	2,25857
RHEB	0,001093600000	2,26636
CNIH4	0,000834309000	2,26768
HIST1H4J	0,000984990000	2,27322
REPIN1	0,000116392000	2,29742
AKR1C2	0,001072560000	2,34309
GOLPH3L	0,001430250000	2,3454
CDCA8	0,000102337000	2,36118
CDC25C	0,000476393000	2,38248

IFT81	0,001255570000	2,39223
IRS1	0,000770287000	2,42207
ERO1B	0,000049745400	2,43847
CXorf57	0,000000650790	2,48736
RPA3	0,001375110000	2,49603
PPP1R16A	0,001216640000	2,49656
PUS7	0,000430666000	2,5024
WHSC1	0,001192930000	2,54491
RHEB	0,001075080000	2,56865
CANX	0,001445620000	2,59868
MET	0,000631491000	2,61191
MKI67	0,001086740000	2,62161
CDCA3	0,000923586000	2,6467
TXN	0,000578628000	2,71203
KIF2C	0,000452499000	2,74209
THBS4	0,000092647800	2,7445
MCM4	0,001199320000	2,75106
BIRC5	0,001007010000	2,78126
C5orf24	0,000984299000	2,78299
LOC727916	0,000004034050	2,81147
REPIN1	0,000363691000	2,81228
TMEM38B	0,000026798500	2,87115
RMI1	0,000340459000	2,89197
TMEM38B	0,000029040600	2,90459
FLVCR1	0,000997434000	2,93789
CDCA5	0,000016122000	2,95208
ITGA6	0,000572455000	2,96894
CDKN2C	0,000912839000	2,99639
STXBP6	0,001115960000	2,99671
PLVAP	0,000104919000	3,01253
TDRKH	0,001353180000	3,06069
ENAH	0,000366719000	3,08502
TMEM38B	0,000823097000	3,1169
TK1	0,000525287000	3,11793
MET	0,000548565000	3,13782
CENPN	0,001095750000	3,16944
GOLGA2P5	0,000317824000	3,19933
PTPRG	0,000339809000	3,20077
TKT	0,000440943000	3,32735
SPDL1	0,000831145000	3,37747
CDKN2A	0,000143009000	3,37977
ZBED8	0,000081861600	3,42346
TBCE	0,000118121000	3,44898
EML6	0,000850151000	3,46105
CPPED1	0,000886060000	3,51646
FIGNL1	0,000312587000	3,52019
PRIM1	0,000400789000	3,55515
AURKA	0,001412950000	3,59367
MAD2L1	0,001277380000	3,60476

TBCE	0,000186314000	3,64892
ALCAM	0,000641656000	3,67763
TK1	0,001354540000	3,69122
CDCA3	0,000829085000	3,69808
CCNB1	0,000174632000	3,71785
AGFG2	0,000030584600	3,73621
ONECUT2	0,000097838500	3,80453
AKR1C3	0,000040466100	3,84191
TKT	0,000526358000	3,89472
MKI67	0,000631870000	3,91282
DEPDC1	0,000255900000	4,25393
ONECUT2	0,000053386600	4,27752
RAD54B	0,000074564600	4,28732
SSTR1	0,000065929900	4,38049
STXBP6	0,000210964000	4,38279
UBE2T	0,000869188000	4,47468
ONECUT2	0,000155035000	4,54467
PTTG1	0,000091860100	4,75094
ANLN	0,000077947100	4,90565
DEPDC1	0,000471210000	4,91872
CDC20	0,000965289000	4,94457
DTL	0,001221930000	4,97087
IRX3	0,001432200000	5,01442
ECT2	0,001340160000	5,09755
DLGAP5	0,000778252000	5,26392
TTK	0,000914415000	5,26632
CENPF	0,000708556000	5,27245
CDK1	0,001127360000	5,31268
CDKN2A	0,000017548000	5,41401
TOP2A	0,000794017000	5,45399
KIF4A	0,000002060960	5,68352
CCNB2	0,000133033000	6,10433
EZH2	0,001358880000	6,1762
CAP2	0,000509136000	6,21294
RACGAP1	0,000228092000	6,27959
MELK	0,000569171000	6,28052
HMMR	0,000030286600	6,3422
STXBP6	0,000029306300	6,75676
KIF20A	0,000167035000	6,77875
CCNE2	0,000387858000	6,84252
CAP2	0,000128611000	7,69546
CRNDE	0,000181066000	7,89071
CCNB1	0,000019639000	9,21323
NEK2	0,000477976000	9,24203
HMMR	0,000133436000	9,51322
TOP2A	0,000688008000	9,73769
CDKN3	0,000272994000	9,81175
ANLN	0,000019210200	11,1086
FAM83D	0,000104107000	11,8664

ASPM	0,000157252000	12,107
CDKN3	0,000143329000	12,3026
CRNDE	0,000008523620	18,8517

EK 2: GSE19665 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat azalan genlerin listesi

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi (Tümörde, komşu dokuya karşı)
HAMP	0,000034850600	-101,457
PDGFRA	0,000001992310	-61,6759
LUM	0,000103873000	-60,5577
DCN	0,000037820300	-51,4657
C7	0,000045046700	-49,2443
IGH /// IGHA1 /// IGHA2	0,000619317000	-49,2172
CRHBP	0,000000084295	-44,7065
DCN	0,000003023740	-42,3635
SRPX	0,000000042061	-40,1956
FCN3	0,000000565901	-38,9719
DCN	0,000113323000	-37,4627
DCN	0,000076430200	-36,4897
OIT3	0,000000703952	-34,3229
IGKV1-39 /// IGKV1D-39	0,000995842000	-33,6293
CXCL12	0,000014908800	-31,306
CCL19	0,000000954005	-31,1713
HGF	0,000000314196	-29,3267
IGKV2-28 /// IGKV2D-28	0,000085965700	-28,7308
CXCL14	0,000000013524	-27,987
JCHAIN	0,000689632000	-26,1021
DPT	0,000000032703	-26,0814
EPCAM	0,000111240000	-25,6623
IGKV1-17	0,000494348000	-24,6212
CLEC1B	0,000001743750	-23,263
CXCL14	0,000000761826	-22,6222
FCN2	0,000000238953	-21,9956
PLAC8	0,000001224650	-20,8754
CLEC4G	0,000000348142	-20,7604
IGKC	0,000199974000	-20,5163
CXCL12	0,000001041250	-20,3855
CDH19	0,000001952680	-19,8342
TMEM27	0,000009037060	-18,5609
CLDN11	0,000058412600	-18,1392
CNTN3	0,000000278269	-17,3426
ID4	0,000078798400	-17,2483

SMIM24	0,000016482500	-17,0688
IGK /// IGKC /// IGKV1-5 /// IGKV2-28 /// IGKV2D-28	0,000480668000	-16,4457
ABI3BP	0,000001941460	-16,3174
IGHD	0,000341548000	-16,1255
EPHA3	0,000005050890	-16,0713
IGKC	0,001230690000	-15,8414
IGLL5	0,000180650000	-15,2627
LIFR	0,000004658880	-15,0259
GPM6A	0,000001302180	-14,9989
GAS1	0,000019363200	-14,9692
IGHM	0,001360370000	-14,9537
TIMD4	0,000041155700	-14,6409
OLFML3	0,000000198186	-14,3186
POU2AF1	0,000105133000	-14,1548
IGKV1-37 /// IGKV1D-37	0,001265890000	-14,1238
IGKV4-1	0,000381547000	-14,0975
EFEMP1	0,000574125000	-14,018
ID1	0,000037983300	-13,9624
SDS	0,000239416000	-13,5393
IGHM /// IGHV1-69 /// IGHV1- 69-2	0,000265888000	-13,5393
IGLV2-14	0,000460006000	-13,421
COLEC11	0,000014926000	-13,2362
IL7R	0,000009190270	-13,0039
TACSTD2	0,000049938600	-12,6087
CCL21	0,000004683410	-11,701
CHST4	0,000341770000	-11,4782
KCNJ16	0,000557049000	-11,4043
IGKV1D-13	0,000449158000	-11,4014
GPM6A	0,000002070770	-11,3671
IGKV1OR2-108	0,000691935000	-11,2901
SLC25A47	0,000413049000	-11,2232
CYP3A7	0,000077771500	-11,1781
IGFBP3	0,000262873000	-11,1288
DNASE1L3	0,000059458200	-11,0626
ANK3	0,000203125000	-11,0525
INMT	0,000000299650	-11,0404
HHIP	0,000052736400	-11,0319
CRISPLD2	0,000002251440	-10,8773
IGFBP3	0,000389331000	-10,8568
IGHA1 /// IGHG1 /// IGHM /// IGHV3-23 /// IGHV4-31 /// IGK /// ZCWPW2	0,000849977000	-10,7396
ITGB8	0,000157627000	-10,5979
ITGA9	0,000000067209	-10,5625
DPT	0,000000144246	-10,4974

THBS1	0,000223065000	-10,42
CLEC4M	0,000022205000	-10,2921
THBS1	0,000019636800	-10,2394
PBX1	0,000002389230	-10,1814
CLDN10	0,001369570000	-10,1222
CDHR2	0,000007495860	-10,0624
TFPI2	0,000004166220	-10,0372
IGHG1	0,000325140000	-9,99116
MARCO	0,000015728300	-9,89295
ID4	0,000007578920	-9,88441
DPT	0,000004762830	-9,8602
PTGDS	0,000000786107	-9,64675
IGKC	0,000854678000	-9,60154
IL13RA2	0,000006338470	-9,5868
SH3YL1	0,000417723000	-9,5074
PTGIS	0,000025879300	-9,45973
PLCXD3	0,000020605100	-9,32766
IGLJ3	0,000628571000	-9,25437
MFAP4	0,000003925510	-9,25226
IGHV1-69	0,000204997000	-9,25114
FBLN5	0,000021623200	-9,16921
NPY1R	0,000332135000	-9,10764
CCBE1	0,000005484560	-8,85669
EFEMP1	0,000156266000	-8,85026
IGLL3P	0,000324305000	-8,7339
IGLV3-10	0,000322617000	-8,68833
CFTR	0,000408196000	-8,48781
MS4A6A	0,000005511910	-8,40102
GZMK	0,001243430000	-8,33476
PROM1	0,000092417800	-8,27925
ECM1	0,000000061345	-8,27182
CETP	0,000003636680	-8,24795
RBMS3	0,000000236025	-8,20338
IGLJ3	0,001139480000	-8,16826
PTGDS	0,000002422810	-8,16354
CFP	0,000000394220	-8,02559
PRKAR2B	0,000000642700	-7,94678
CD163	0,000169932000	-7,91209
CD163	0,000121455000	-7,90787
COL14A1	0,000001087840	-7,79826
IGLJ3	0,000112341000	-7,78893
STEAP4	0,000319455000	-7,78026
SULF2	0,000798967000	-7,76417
LAMA2	0,000024347700	-7,73419
BGN	0,000017892700	-7,71741

COL14A1	0,000017328400	-7,69581
VSIG4	0,000042234700	-7,67485
CD5L	0,000535921000	-7,65428
EPB41L4A	0,000000737354	-7,63506
BGN	0,000004236370	-7,61851
ZFPM2	0,000000871165	-7,61596
C11orf96	0,000399484000	-7,47117
IGHA1 /// IGHD /// IGHG1 /// IGHG3 /// IGHM /// IGHV3-21 /// IGHV3-48 /// IGHV3-71 /// IGHV4-31	0,000902972000	-7,4527
IGLV@	0,000941323000	-7,39534
FAM65C	0,000019073500	-7,35707
IGLJ3 /// IGLL5 /// IGLV3-19	0,000088192100	-7,20808
SMAD9	0,000595982000	-7,15354
P2RY13	0,000020974700	-7,13868
KAZN	0,000002645130	-7,08069
FAM46C	0,001391000000	-7,07738
RBMS3	0,000119262000	-7,05336
SVEP1	0,000000377761	-7,04394
LAMA2	0,000092034100	-7,03262
BASP1	0,000004898740	-7,02265
C7	0,000235764000	-7,00297
SYNPO2	0,000026624800	-6,99983
THBD	0,000239291000	-6,95496
MRC1	0,000131387000	-6,93435
RSPO3	0,000007141530	-6,89781
ADAMTSL2	0,000025999800	-6,84328
IGKV1OR1-1 /// IGKV1OR10- 1 /// IGKV1OR2-1 /// IGKV1OR2-118	0,000752286000	-6,78483
MS4A1	0,001287470000	-6,77215
IL33	0,000380956000	-6,76426
CTGF	0,001060060000	-6,63917
STEAP4	0,000067133600	-6,60936
FLRT2	0,000001483280	-6,58891
MXRA5	0,000011618200	-6,5806
C1orf162	0,000046714600	-6,51478
CFD	0,000000476018	-6,50403
ADAMTS2	0,000313882000	-6,4346
SPINT2	0,000046179900	-6,4075
ALOX5	0,000028335000	-6,39587
HBB	0,000945209000	-6,36894
AEBP1	0,000017427400	-6,32582
ASPN	0,000002031900	-6,29946
SAMSN1	0,000185867000	-6,28125
ZNF83	0,000006487190	-6,26854

EHD3	0,000004523410	-6,22425
SELM	0,000018609600	-6,20553
RECK	0,000941919000	-6,19457
PKHD1	0,000799708000	-6,16609
STAB2	0,000003163420	-6,14424
CDKN1C	0,000225595000	-6,06813
SOCS2	0,000961022000	-6,02687
HBA1 /// HBA2	0,001367900000	-6,01956
VIPR1	0,000018608100	-5,98368
FXVD2	0,000651928000	-5,98289
PRELP	0,000154886000	-5,97874
THBS1	0,001224300000	-5,89401
HBA1 /// HBA2	0,001301190000	-5,88816
HBB	0,001139830000	-5,87895
IRAK3	0,000009108600	-5,87865
HBB	0,000991051000	-5,86381
HBA1 /// HBA2	0,001354760000	-5,86068
NAPSB	0,000037880400	-5,82927
FEZ1	0,000014278600	-5,80357
GUCY1A3	0,000001870170	-5,79889
IGHV1-69	0,000384256000	-5,78323
HBA1 /// HBA2	0,001317740000	-5,7811
PTGDS	0,000005452880	-5,77887
HGF	0,000249793000	-5,77457
FXVD2 /// FXVD6 /// FXVD6-FXVD2	0,000511850000	-5,72788
RAB25	0,000061568900	-5,68599
NTS	0,000018613600	-5,67857
MMP2	0,000014973200	-5,67798
NALCN	0,000091592300	-5,67225
WISP1	0,000012868100	-5,63553
HBA2	0,001046150000	-5,62352
LAMA2	0,000176279000	-5,6223
LIFR	0,000203920000	-5,60089
HBA1 /// HBA2	0,001252940000	-5,57666
EMILIN1	0,000048962000	-5,50084
LY96	0,000087499900	-5,44536
MS4A6A	0,000006534070	-5,43609
RGS4	0,001087700000	-5,42382
DOCK8	0,000078414900	-5,36754
CYFIP2	0,000189324000	-5,36514
HGF	0,000006112690	-5,36238
AXL	0,000001116850	-5,34961
SLIT2	0,000817622000	-5,34277
SERPINB9	0,000004392770	-5,30258

MS4A6A	0,000024546000	-5,29363
CPA3	0,000917298000	-5,28759
GUCY1A3	0,000003993820	-5,2869
HAND2-AS1	0,000058404700	-5,2851
MYO10	0,000256076000	-5,28301
DOCK8	0,000017323700	-5,27219
MS4A6A	0,000035194100	-5,27027
ZEB2	0,000004616530	-5,25725
PRELP	0,000023969000	-5,23181
COLEC10	0,000122262000	-5,23085
OSMR	0,000443587000	-5,23026
GGT5	0,000008056640	-5,22101
CCDC80	0,000326637000	-5,21212
CELF2	0,000001861250	-5,18576
F3	0,000744515000	-5,16533
KMO	0,000888803000	-5,16404
SERPINB9	0,001106100000	-5,11532
SIGLEC1	0,000666345000	-5,09886
PLAGL1	0,000009891300	-5,07229
NFASC	0,000044364700	-4,99544
CELF2	0,000381899000	-4,99072
SPON1	0,000000539116	-4,97429
S100A8	0,000127223000	-4,97224
SPON1	0,000010658500	-4,93934
IKZF1	0,001153080000	-4,93499
CACNA2D1	0,000002441520	-4,91565
PLTP	0,000202904000	-4,89761
ANK3	0,000016197800	-4,89019
TSPYL5	0,000012279100	-4,88086
ENDOD1	0,000037580000	-4,86189
CYTIP	0,000149767000	-4,84426
IGH /// IGHA1 /// IGHA2 /// IGHD /// IGHD3-3 /// IGHG1 /// IGHG2 /// IGHG3 /// IGHJ5 /// IGHM /// IGHV3-21 /// IGHV3- 48 /// IGHV3-71 /// IGHV4-31	0,001395310000	-4,83849
CD163	0,000036289100	-4,83557
ISLR	0,000000809160	-4,78213
KLRB1	0,000080720300	-4,78098
ANGPTL1	0,000415820000	-4,77757
CCR1	0,000308834000	-4,76028
EPHA2	0,000108180000	-4,75074
DNM3OS	0,000471299000	-4,73926
RAB34	0,000000480905	-4,72451
HCLS1	0,000085993100	-4,7093
IGLV3-25	0,001329710000	-4,70021

FAM149A	0,000890846000	-4,69661
ANTXR1	0,000008995680	-4,68379
AQP1	0,001222710000	-4,67945
BEX1	0,000061925200	-4,67255
RCAN2	0,000013855500	-4,66744
SEL1L3	0,001184340000	-4,66256
FREM2	0,000093968800	-4,65964
EGR1	0,000145648000	-4,65615
TIMP2	0,000002689550	-4,64908
HAND2-AS1	0,000200709000	-4,64574
PAPLN	0,000203708000	-4,63203
RNF135	0,000197680000	-4,60518
OLFML1	0,000156335000	-4,60276
SCN7A	0,000883979000	-4,59317
EGR1	0,001328330000	-4,59119
GLT8D2	0,000042984700	-4,58401
PLPP4	0,000847906000	-4,55836
EVI2B	0,000259175000	-4,54284
ENG	0,000180745000	-4,5336
LOXL1	0,000307935000	-4,52915
PRKCB	0,000789132000	-4,52226
MS4A7	0,000739732000	-4,5102
MS4A6A	0,000013978800	-4,50636
KRT19	0,000498858000	-4,48994
ITK	0,000542884000	-4,48739
C1QTNF1	0,000000556087	-4,48465
RUNX3	0,001282080000	-4,48381
SULF2	0,001378730000	-4,45975
SLC8A1	0,000039972000	-4,45419
RAB34	0,000002984190	-4,42771
EPB41L3	0,000011254700	-4,41009
CDH11	0,000344379000	-4,40276
S100A6	0,000060393600	-4,36099
CYP4V2 /// KLKB1	0,000843442000	-4,34667
C1QB	0,000607445000	-4,34578
HMOX1	0,000759231000	-4,3457
CSF2RB	0,000185568000	-4,32702
CLEC7A	0,000011464800	-4,32024
MRO	0,000025465800	-4,31691
CLEC11A	0,000002628350	-4,3022
MAN1C1	0,000038601200	-4,28236
SNRPN	0,001339440000	-4,27392
PLAGL1	0,000034136000	-4,26705
COTL1	0,000338718000	-4,23562
TLR8	0,000750379000	-4,21133

CD300A	0,000046956000	-4,21075
PCDH7	0,000097836300	-4,20772
SMOC2	0,001263920000	-4,19572
TNFRSF11B	0,000088674600	-4,19295
ARHGAP15	0,000005085510	-4,19135
GNB4	0,000000530237	-4,18531
COL3A1	0,000046473200	-4,18399
MSR1	0,000073546000	-4,17952
TIMP2	0,000019553900	-4,17871
NEXN	0,000182633000	-4,16931
CYR61	0,001381650000	-4,1499
GGT1 /// GGT2 /// GGTL1C1 /// GGTL1C2 /// LOC102724197	0,000578923000	-4,12794
SLA	0,000928691000	-4,11241
IGLV@	0,000737074000	-4,10386
HACD4	0,000082918800	-4,10327
CYBA	0,000160197000	-4,09323
ADAMTS13	0,000062653200	-4,0911
PRKCB	0,000271390000	-4,06335
MPEG1	0,000389097000	-4,05657
APCDD1	0,000144984000	-4,05234
MPEG1	0,000075104900	-4,04946
EVC	0,000670769000	-4,04673
RND3	0,000753876000	-4,04304
CDKN1C	0,000344942000	-4,04155
LILRB1	0,001333920000	-4,04008
COL3A1	0,000022498500	-4,03944
TLR2	0,000020463500	-4,03571
ST6GAL2	0,000002069300	-4,02602
IL10RA	0,000110238000	-4,02171
GUCY1A3	0,000351078000	-4,01754
PLXDC2	0,000041654700	-4,00495
ASPA	0,000219400000	-4,0048
DACH1	0,000005011080	-4,00201
IGFBP6	0,000153151000	-3,99989
THBD	0,000708014000	-3,98764
GGT1 /// GGT2 /// GGTL1C1 /// GGTL1C2 /// LOC102724197	0,000262233000	-3,98371
FCER1G	0,000825767000	-3,98012
PDE4B	0,000500823000	-3,97175
IGHA1 /// IGHG1 /// IGHM /// IGHV3-20	0,000534384000	-3,96877
WIPF1	0,000389671000	-3,96797
GGT1 /// GGT2 /// GGTL1C1 /// GGTL1C2 /// LOC102724197	0,000214485000	-3,96186
THBS1	0,000176158000	-3,95721
KCTD12	0,000010547100	-3,95368

OGFRL1	0,000810494000	-3,95313
FPR3	0,000370557000	-3,9405
TNXA /// TNXB	0,000001704790	-3,93947
CDKN1C	0,000840693000	-3,91243
CLEC2B	0,000015773500	-3,90576
COL6A2	0,000068498800	-3,88987
LILRB2	0,000792177000	-3,88172
SPG20	0,000115673000	-3,88154
CTBP2	0,000006712120	-3,87782
CPVL	0,000443835000	-3,86223
DSEL	0,000956996000	-3,85546
TNXA /// TNXB	0,000000874630	-3,85403
PTPRC	0,000383614000	-3,85219
NGFR	0,000000116105	-3,84873
LXN	0,000603294000	-3,84857
GGT1 /// GGT2 /// GGTLC1 /// GGTLC2 /// LOC102724197	0,000141277000	-3,82768
LCP2	0,000337688000	-3,81078
PNMA2	0,000078284800	-3,80661
EPB41L3	0,000443516000	-3,79361
CD4	0,000106881000	-3,78988
CSF1R	0,000027556700	-3,78699
MNDA	0,000689372000	-3,78177
LIMCH1	0,000038409900	-3,7813
GNG2	0,000068383200	-3,77093
SLC7A7	0,000131389000	-3,76571
ANTXR2	0,000004882920	-3,76534
VMO1	0,000099797100	-3,74829
CELF2	0,000058026200	-3,74328
CYAT1 /// IGLL5 /// IGLV3-1	0,000998855000	-3,74261
FPR1	0,000040173300	-3,73628
BGN	0,001416440000	-3,72741
TNXA /// TNXB	0,000003423660	-3,7274
ANTXR2	0,000097239400	-3,7088
WFDC1	0,000161065000	-3,70532
GPR65	0,000538164000	-3,69331
FMOD	0,000051575200	-3,66494
CD48	0,000290239000	-3,65037
CNTN4	0,000011057900	-3,64735
MASP1	0,000036870700	-3,64727
CARD16	0,001344820000	-3,64354
PBX1	0,000267272000	-3,63824
FCN2	0,000003462250	-3,63629
PARP8	0,000196998000	-3,6336
PCDH18	0,000271667000	-3,62991

LST1	0,000570679000	-3,62529
UROC1	0,000932609000	-3,62319
APOBEC3G	0,001275030000	-3,6199
C1QC	0,000366485000	-3,61956
IGHA1 /// IGHG1 /// IGHG3 /// IGHM /// IGHV1-69 /// IGHV1- 69-2	0,001458500000	-3,6183
FCER1G	0,000516395000	-3,61372
CCL14 /// CCL15-CCL14	0,000103442000	-3,61159
PDZRN3	0,000065077700	-3,61106
ARHGAP30	0,001049420000	-3,60327
GIMAP8	0,000205852000	-3,60242
PRDM1	0,000607208000	-3,59905
RAB31	0,000020443800	-3,59863
METRNL	0,000085724600	-3,59288
TBXA2R	0,000002365810	-3,58477
STAB1	0,000130914000	-3,58173
ARMCX2	0,000156930000	-3,57629
ZEB2	0,000816564000	-3,56959
IER3	0,000910543000	-3,56686
BCL2	0,000005298070	-3,56518
PDE1A	0,000002285820	-3,55524
RNASE6	0,000175195000	-3,54989
COTL1	0,000103847000	-3,54946
SFRP1	0,000030374700	-3,54731
TMED3	0,000850712000	-3,54546
PLCG2	0,000805990000	-3,54411
CCR2	0,000034698400	-3,54309
TLR4	0,000370610000	-3,53473
LUM	0,000075579800	-3,52255
PDE7B	0,000122657000	-3,52098
THEMIS2	0,000297660000	-3,51973
GSN	0,000020186500	-3,51255
LPAR6	0,000046404400	-3,51152
SLC25A36	0,000153463000	-3,5102
PDE1A	0,000098525700	-3,4993
TYROBP	0,000312162000	-3,49134
FAM46C	0,000914549000	-3,49105
PMP22	0,000332521000	-3,46526
THEMIS2	0,000069294000	-3,4652
LST1	0,000241014000	-3,46198
IGLJ3 /// IGLL5 /// IGLV3-19	0,000062452300	-3,45196
COL3A1	0,000102410000	-3,4436
EFEMP2	0,000000299489	-3,4336
STK17B	0,000500620000	-3,42569
DBH	0,000200985000	-3,42168

EFEMP2	0,000000024836	-3,41942
CCR1	0,000084647400	-3,41075
TEK	0,000082526600	-3,40714
FRMD4A	0,000371437000	-3,40369
STAB1	0,000190932000	-3,39758
CTBP2	0,000007741670	-3,39724
PFKFB3	0,000038404800	-3,39463
LILRB5	0,000006073880	-3,3856
OLFM1	0,000023046000	-3,37943
LTBP1	0,000434387000	-3,37328
CLIC2	0,000045496600	-3,37156
S100A4	0,000071988400	-3,35903
LCP2	0,000796354000	-3,35183
PWAR6	0,000249945000	-3,3422
LST1	0,000068048500	-3,34212
MTHFD2	0,000024788200	-3,34165
RAB20	0,000617409000	-3,3397
PTPRN2	0,000010738200	-3,3335
CLEC7A	0,001371710000	-3,31558
NAP1L3	0,000493447000	-3,30688
BMP5	0,000352379000	-3,30663
PMEPA1	0,000005682700	-3,30601
EVI2A	0,000915931000	-3,29359
ADCY7	0,000665182000	-3,28776
RAB31	0,000151945000	-3,28746
SLC6A6	0,000388693000	-3,28705
TMC8	0,000090746500	-3,28692
ADAMTS2	0,000030093600	-3,28024
ANGPTL1	0,001259220000	-3,27933
FGL2	0,000099744000	-3,25636
KCTD12	0,001271830000	-3,24783
TPSAB1 /// TPSB2	0,000816901000	-3,2391
PTGER4	0,001414810000	-3,23838
GGT1 /// GGT2 /// GGT3P /// GGTLC1 /// GGTL2C2 /// GGTLC3 /// LOC102724197 /// LOC102724823	0,000080583400	-3,22907
PWAR6	0,000228222000	-3,22181
ALOX5AP	0,000018187800	-3,21641
JDP2	0,000145888000	-3,21292
SH3TC1	0,000001676590	-3,20749
LST1	0,000133235000	-3,20349
TUBB6	0,000118330000	-3,19907
RBMS3	0,000542539000	-3,18679
COL6A1	0,001208940000	-3,1867
TNFRSF10D	0,001392240000	-3,1812

CD247	0,000634328000	-3,1796
SLC9A9	0,000000127062	-3,17883
ARRB1	0,000082080500	-3,17363
ADAMTS9-AS2	0,000001832650	-3,17351
PLA2G4A	0,000933172000	-3,17297
COL5A1	0,000207384000	-3,16711
CD53	0,000963297000	-3,16418
CNRIP1	0,000000326100	-3,16266
GPR182	0,000032421600	-3,15587
KCNS3	0,000217160000	-3,15358
PTGS2	0,000207745000	-3,14992
HEPH	0,000183760000	-3,14781
ANGPTL6	0,000010380100	-3,14571
BHLHE22	0,000259211000	-3,1346
CXCL16	0,000051329500	-3,12968
ARAP2	0,000136289000	-3,12816
EMP3	0,000140604000	-3,11678
ID3	0,000255875000	-3,1148
AIF1	0,000157013000	-3,11134
LDHB	0,000031390700	-3,10995
TNXB	0,000028853500	-3,10762
QSOX1	0,000113178000	-3,09975
MRGPRF	0,000151110000	-3,09896
PTGS1	0,000001736700	-3,0786
NR4A3	0,001411830000	-3,07846
SCD5	0,000451382000	-3,07406
CLEC3B /// EXOSC7	0,000010007000	-3,06984
GPRASP1	0,000019319200	-3,06811
GIMAP4	0,000600924000	-3,06775
AIF1	0,000642167000	-3,06436
SIGLEC7	0,000125715000	-3,05596
RCSD1	0,000516296000	-3,04861
TNIK	0,000909361000	-3,04504
KLHL6	0,000250554000	-3,03887
TGFA	0,000001422030	-3,01312
C1orf54	0,000005461580	-3,01242
CYBRD1	0,000937673000	-3,00538
GABRB3	0,000258997000	-3,00508
TNFRSF1B	0,000238422000	-3,0017
PAMR1	0,000046074700	-3,00121
SEMA6D	0,000684257000	-2,9973
FOXF1	0,001176610000	-2,99591
STX11	0,000060512200	-2,99394
TPSAB1 /// TPSB2	0,000841670000	-2,99133
MYO1F	0,001306800000	-2,99047

AIF1	0,000117332000	-2,97325
NEXN	0,000832911000	-2,97265
CYS1	0,000001724430	-2,96967
TRIM15	0,000717767000	-2,966
TGFB1	0,000105011000	-2,96469
DACT1	0,000400956000	-2,95425
ADRA2A	0,000481975000	-2,94983
PODN	0,000280104000	-2,94897
FZD1	0,001109900000	-2,94222
RNF135	0,000910491000	-2,94094
CYBB	0,000800979000	-2,93738
CYGB	0,000500104000	-2,93292
SAMSN1	0,000389552000	-2,93163
TCF21	0,000114175000	-2,92708
AKR1B1	0,000089484500	-2,92354
HCK	0,000640156000	-2,92134
TRIM15	0,000286122000	-2,91658
ADORA3	0,000237085000	-2,91365
LST1	0,000128877000	-2,91275
SIGLEC1	0,000660776000	-2,90917
STMN2	0,001156260000	-2,90894
PIK3CG	0,001258080000	-2,90743
MOXD1	0,000923064000	-2,90621
DTX1	0,000097705600	-2,90296
HSPB6	0,000244550000	-2,90256
LIFR	0,000494755000	-2,89848
LAPTM5	0,000734069000	-2,89009
LIMCH1	0,000112944000	-2,88185
FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	0,000102578000	-2,88014
GUSBP11	0,000905667000	-2,87984
RAB31	0,000007832350	-2,8776
IGFALS	0,000003851300	-2,8773
PMEPA1	0,000354449000	-2,8755
NCF1 /// NCF1B /// NCF1C	0,000206515000	-2,87039
EPB41L3	0,000799589000	-2,85981
DPYSL2	0,000003417560	-2,85522
C21orf91	0,000508347000	-2,85343
IL18	0,000410126000	-2,8508
EGR2	0,000189136000	-2,84499
EVA1C	0,000221090000	-2,84332
PRKG1	0,000963728000	-2,84071
FAM129B	0,000441413000	-2,83541
ADGRE5	0,000471206000	-2,83298
NNMT	0,000203452000	-2,83127
LDHB	0,000025532900	-2,82893

GMFG	0,000073041300	-2,82363
CD86	0,001235870000	-2,81696
SELP	0,000630165000	-2,8127
PIP4K2A	0,000117355000	-2,80937
GGTLC1	0,000091799700	-2,80432
SEMA6A	0,000019566800	-2,80318
XCL1 /// XCL2	0,001371860000	-2,79835
BTG2	0,000033803600	-2,79384
LILRA2	0,000002240140	-2,79374
MARCHF1	0,001400310000	-2,79229
DOCK10	0,000572990000	-2,78938
S100A11	0,000545094000	-2,78909
HAVCR2	0,000785569000	-2,78811
LST1	0,000454758000	-2,78693
TFEC	0,000491567000	-2,78014
ZBTB4	0,000406185000	-2,77961
CCND3	0,000712782000	-2,77788
HLA-DQA1 /// HLA-DQA2	0,001191630000	-2,77051
KLHL3	0,000757298000	-2,76762
EIF4A1	0,000317516000	-2,76101
TMEM204	0,000320686000	-2,75725
ITLN1	0,000284754000	-2,75655
MAML2	0,001368970000	-2,75578
FCGR3B	0,000708901000	-2,7544
NLRC3	0,001306730000	-2,75366
DDB2	0,000936649000	-2,75301
S100A14	0,000758779000	-2,7507
IFITM10	0,000079101600	-2,73425
SELPLG	0,000373082000	-2,73385
NCOA7	0,000925094000	-2,72463
LBH	0,001414700000	-2,71659
FGD3	0,001367030000	-2,71607
SLC39A4	0,000172912000	-2,7101
IER2	0,001079970000	-2,70757
P3H2	0,000086860400	-2,70218
GALNT7	0,000032636000	-2,7018
CMTM7	0,000030326300	-2,69289
GABRB3	0,000291164000	-2,68645
PIK3R5	0,000322069000	-2,68424
SRGN	0,000246361000	-2,67824
PLEKHA2	0,000398264000	-2,6746
SLIT2	0,000006703680	-2,66767
PTH1R	0,000000291769	-2,6576
VWA5A	0,000104098000	-2,65635
SEMA3C	0,000985477000	-2,65422

RNF150	0,000001244230	-2,65303
BMPER	0,000091057100	-2,65281
CALD1	0,000370623000	-2,65011
EMB	0,000849345000	-2,64712
DPYSL3	0,000222356000	-2,64593
SLIT2	0,000314392000	-2,64536
IQGAP1	0,000013840400	-2,64173
FSTL3	0,000412930000	-2,63827
PLBD1	0,000076258400	-2,6357
GLIS2	0,000016007000	-2,63413
SPG20	0,000396642000	-2,63314
RASSF2	0,000000607107	-2,62087
DOCK2	0,001157540000	-2,61829
RGS18	0,000158532000	-2,61715
FOLR2	0,000278675000	-2,61579
CTBP2	0,000043247800	-2,61531
SYK	0,000520772000	-2,61096
RCBTB2	0,000002085120	-2,60947
PDE2A	0,000267588000	-2,60683
TPSAB1 /// TPSB2	0,001274320000	-2,60665
CYBB	0,001111990000	-2,60354
ICAM2	0,000154557000	-2,60264
SLCO4C1	0,000210395000	-2,59901
LPAR1	0,000216959000	-2,59504
CTBP2	0,000028478600	-2,59194
P2RY12	0,000613527000	-2,58977
LDOC1L	0,000903763000	-2,58852
LOC100507311	0,000194969000	-2,58844
TMC6	0,000279661000	-2,58466
TPM4	0,000128575000	-2,58243
LTBP4	0,000396853000	-2,57449
GSTP1	0,000035008200	-2,57239
MAP9	0,000018803000	-2,57134
LDOC1	0,000029638300	-2,56861
ARHGAP25	0,000581251000	-2,56269
PROCR	0,000448994000	-2,55072
P2RY1	0,001205490000	-2,54851
FXVD6	0,000038976400	-2,54782
RNASET2	0,001411490000	-2,54293
GPRIN3	0,000110000000	-2,53906
NFATC1	0,000586569000	-2,53387
GIMAP1-GIMAP5 /// GIMAP5	0,000100450000	-2,52271
BMP5	0,000450432000	-2,52108
FGL2	0,000930944000	-2,51886
TMEM173	0,000066985000	-2,51828

TMEM55A	0,000903746000	-2,51194
HK1	0,000273568000	-2,50286
LILRB2	0,000025404500	-2,50008
INPP5D	0,001134090000	-2,49901
HOXB3	0,000009260160	-2,49692
HENMT1	0,000588772000	-2,49597
PARVG	0,000616605000	-2,4825
NCAM1	0,000143737000	-2,47213
ADAP2	0,001455820000	-2,46453
MFNG	0,001106280000	-2,46059
TC2N	0,000031998500	-2,45863
SFRP5	0,001385140000	-2,45228
CD300A	0,000595258000	-2,44778
GABBR1	0,000045417000	-2,44161
CDKN1C	0,000964245000	-2,44143
TPSAB1	0,000365099000	-2,44069
ASS1	0,000474844000	-2,4289
MARCHF1	0,001151620000	-2,4263
PPP1R14A	0,001106670000	-2,4249
UNC5C	0,000076395600	-2,41991
TCF4	0,000769570000	-2,41551
CD84	0,000821239000	-2,41209
ARHGDIB	0,000055365200	-2,41123
RNF150	0,000089225500	-2,41008
SERTAD1	0,000277676000	-2,40388
SLA	0,000947469000	-2,39772
MCL1	0,000240628000	-2,396
PRKX	0,000501545000	-2,39379
PRICKLE1	0,000033166100	-2,39
PLA2R1	0,000468719000	-2,3846
C3AR1	0,000707392000	-2,38149
ITIH5	0,000010865700	-2,38059
FAM83F	0,000073009000	-2,36707
FSTL1	0,000395179000	-2,36636
MAF	0,000103893000	-2,36582
PLAGL1	0,000052680600	-2,36206
LDB2	0,000163651000	-2,35511
TLR1	0,001427340000	-2,35063
MARVELD1	0,000141192000	-2,348
PTGS1	0,000010069000	-2,34382
LONRF1	0,000163885000	-2,34191
MITF	0,000736033000	-2,33544
TPSAB1 /// TPSB2	0,001041340000	-2,33378
PDE4A	0,000072767300	-2,3261
COL6A3	0,000917023000	-2,322

LTBP4	0,001095990000	-2,31522
TLR4	0,000861398000	-2,3121
MRC2	0,000063552000	-2,30755
NOSTRIN	0,000317540000	-2,3075
FERMT3	0,000560771000	-2,30687
PARVG	0,000198690000	-2,30665
TIMP2	0,000901891000	-2,30597
BIN2	0,000242122000	-2,30101
RUNX1T1	0,000352077000	-2,30072
RAB8B	0,001186660000	-2,29786
SYNE1	0,000109852000	-2,29497
ZNF827	0,000124295000	-2,29284
PTPN13	0,000187859000	-2,29251
ADAP2	0,000430359000	-2,2913
FAR1	0,001033020000	-2,28595
FBN1	0,000186944000	-2,27557
RCSD1	0,000163195000	-2,27335
FLNA	0,000715431000	-2,27283
DDR2	0,001256780000	-2,26831
GPRIN3	0,000060351700	-2,2682
RGS10	0,000709799000	-2,26636
P2RX5	0,000031598300	-2,26613
PRSS3	0,000003863690	-2,26583
ETS1	0,000334555000	-2,26364
PIWIL4	0,000689784000	-2,26315
CHST11	0,000884176000	-2,25804
GUCY1B3	0,000677410000	-2,25698
SLC44A2	0,000941466000	-2,25684
SPATA6L	0,001361240000	-2,24979
ADGRA2	0,000167115000	-2,24938
EHD3	0,000549098000	-2,24719
ARHGEF6	0,001356330000	-2,24485
TFPI2	0,000795541000	-2,24147
CCDC69	0,000594221000	-2,23741
SOD3	0,000584703000	-2,2322
STON1	0,000338751000	-2,22836
KLF2	0,001116100000	-2,22689
CELF2	0,000665849000	-2,22461
NAP1L5	0,001262690000	-2,21908
MIR503HG	0,000181668000	-2,21769
HSPB6	0,000569825000	-2,217
CDH19	0,001043510000	-2,2081
FLNA	0,000872262000	-2,20544
PXDN	0,000340961000	-2,20446
ADGRB3	0,000032524200	-2,20399

PCDH9	0,000087221200	-2,2037
MAD1L1	0,001321550000	-2,20258
TMEM173	0,000107614000	-2,1986
PELI2	0,000007130010	-2,19794
TCF4	0,001111130000	-2,1971
PRSS3	0,000030964300	-2,19652
CD86	0,000191867000	-2,19148
PEAR1	0,000957294000	-2,19079
CAND2	0,001212140000	-2,19026
DDX26B	0,001098060000	-2,18921
NEO1	0,000476153000	-2,18192
OXCT1	0,001420240000	-2,18163
SFXN3	0,000055579200	-2,17569
GLT8D2	0,000459288000	-2,17323
TNFSF12-TNFSF13 ///	0,000168407000	-2,17168
TNFSF13		
LILRB1	0,000538989000	-2,16481
SECTM1	0,000219997000	-2,16327
PPM1H	0,000683627000	-2,16197
SLFN11	0,001282240000	-2,15803
HK3	0,000672088000	-2,15577
GLIPR2	0,000118843000	-2,15275
FBN1	0,000321642000	-2,14072
CMKLR1	0,000443520000	-2,13758
KCNAB2	0,000202122000	-2,13689
CCBE1	0,000640957000	-2,13666
TBXAS1	0,000068028400	-2,13263
ANGPTL2	0,001227350000	-2,13044
MXRA8	0,000554085000	-2,13008
NRROS	0,000142926000	-2,12978
FGD2	0,000310176000	-2,12906
CTBP2	0,000183377000	-2,12842
CASP4	0,000267653000	-2,12769
COL6A2	0,000853487000	-2,12759
CLEC2B	0,000801625000	-2,12262
TCF4	0,000340534000	-2,12167
GAB3	0,001166440000	-2,12135
FILIP1	0,000739400000	-2,10868
MMAA	0,000623800000	-2,10821
IGHG1	0,000270073000	-2,10392
MYCT1	0,000207065000	-2,10247
PLXDC2	0,000002399780	-2,0999
SYT13	0,000224382000	-2,09875
SOCS2	0,000491835000	-2,09791
RPP25	0,000300187000	-2,09751

GYPC	0,000005417100	-2,09516
AOAH	0,000076038400	-2,09367
FLI1	0,000662564000	-2,09109
HDGFRP3	0,000610564000	-2,09051
C15orf52	0,000011010600	-2,08241
PTPRE	0,000154752000	-2,08112
CCBE1	0,001147630000	-2,07932
DTX3	0,000118366000	-2,07883
PRCP	0,000064118900	-2,07677
FAR1	0,000212088000	-2,07578
TSHZ3	0,001279740000	-2,07563
CD86	0,000963764000	-2,07238
SRPX2	0,001124520000	-2,07178
TGFB1I1	0,001369590000	-2,07051
CST3	0,000344256000	-2,06626
MIR503HG	0,000120329000	-2,06502
C5AR1	0,000598471000	-2,06282
KAZN	0,000271328000	-2,06183
GIMAP1-GIMAP5 /// GIMAP5	0,000083095100	-2,0486
ZNF677	0,000742603000	-2,04817
IL16	0,000383658000	-2,04811
ZDHH13	0,000164779000	-2,04744
RHOH	0,001278510000	-2,04476
PTPRN2	0,000241241000	-2,04053
ZSWIM6	0,001241990000	-2,04025
TNFSF12-TNFSF13 /// TNFSF13	0,000075305400	-2,03448
GPR182	0,000168638000	-2,03231
APH1B	0,000130235000	-2,0315
LPAR5	0,001392580000	-2,02728
ICAM2	0,000043295900	-2,02641
ARRB1	0,000576137000	-2,01849
IQGAP1	0,001095550000	-2,0179
PCDH9	0,000356948000	-2,00909
ARHGAP25	0,000728006000	-2,00881
CPXM2	0,000519465000	-2,00805
NCF4	0,000015892200	-1,99885
RHOH	0,000706769000	-1,99883
DENND3	0,000051729500	-1,99875
AKNA	0,001358620000	-1,99619
RGS4	0,000989109000	-1,99313
RASL11B	0,000507000000	-1,99106
DGKA	0,000739698000	-1,97991
SPATS2L	0,000362111000	-1,97975
CD209	0,000681637000	-1,97912

PRICKLE1	0,000023288900	-1,97749
TCF4	0,001384280000	-1,97688
NCF4	0,000713049000	-1,97524
SLC44A2	0,000852717000	-1,97518
NXF3	0,000398778000	-1,97498
TFEC	0,000792578000	-1,973
ITPR3	0,000507658000	-1,97209
NLRP3	0,000139270000	-1,97053
FGD2	0,001396760000	-1,97051
LINC00597	0,000178534000	-1,97015
SAMD12	0,000752500000	-1,96836
ITGA9	0,000002885890	-1,96406
HDAC9	0,000133070000	-1,96048
OBSL1	0,000339045000	-1,95799
LAT2	0,000001947010	-1,95535
SPI1	0,000046608200	-1,95476
GLTPD2	0,000997192000	-1,95282
SGCD	0,000128793000	-1,94897
VIM	0,000516205000	-1,94894
SPON1	0,000073214400	-1,94658
EBI3	0,000024770200	-1,94559
MRO	0,000282292000	-1,94305
TMEM71	0,000003422230	-1,94092
SPOCK2	0,000392379000	-1,93643
HEXIM1	0,000680845000	-1,93605
GLOD5	0,000953249000	-1,93492
ALOX5	0,000198120000	-1,93476
BMP2K	0,000367092000	-1,93326
ABR	0,000063318500	-1,93268
SGCD	0,000065751100	-1,92635
VIM	0,000059475600	-1,92369
HOXB6	0,000387978000	-1,92248
ACAA1	0,000754377000	-1,92201
RNF150	0,000104017000	-1,92019
RERG	0,001351010000	-1,91904
NLRC4	0,000330312000	-1,91317
TRDV3	0,000285449000	-1,90986
RUNX1T1	0,000314639000	-1,90733
NFASC	0,001121600000	-1,90504
HHIP	0,001420330000	-1,90242
ANKS1A	0,000375619000	-1,89716
SLC16A5	0,000069593000	-1,89632
ARHGAP8 /// PRR5- ARHGAP8	0,001287040000	-1,89559
CLEC11A	0,000192782000	-1,89434

AQP7	0,000213841000	-1,88669
FGR	0,000319105000	-1,8836
CD33	0,000441494000	-1,88199
RBMS2	0,000039450600	-1,87928
SUCLG2	0,000609415000	-1,87876
PRR5	0,000698145000	-1,8771
NPDC1	0,000003252700	-1,8767
SPATA6	0,001047190000	-1,86894
HOTAIRM1	0,000523975000	-1,86612
ZNF518B	0,000029592500	-1,86577
NFAM1	0,000034006300	-1,86566
STMN3	0,000843743000	-1,86529
PDZRN4	0,000025692500	-1,86305
SLC5A1	0,000590313000	-1,86109
NFATC1	0,001068590000	-1,85632
KIAA0226L	0,000958641000	-1,85559
RASGRP2	0,000182166000	-1,85483
ERG	0,000386044000	-1,85433
RBM17	0,001115140000	-1,85333
UST	0,001140680000	-1,85293
CYSLTR1	0,001157650000	-1,84927
RGS10	0,001288150000	-1,84858
CRTC3	0,000735497000	-1,84818
C1QTNF7	0,001238420000	-1,83896
TRPV4	0,000549142000	-1,837
SPAG7	0,000789551000	-1,83318
PRKCQ	0,001255650000	-1,83245
ITPR3	0,000209419000	-1,83191
CLEC10A	0,000005953480	-1,83143
CSF3R	0,001399200000	-1,82817
RASA3	0,000097800400	-1,82784
CHIC2	0,000411761000	-1,82652
ACAA1	0,000938656000	-1,82487
AKAP2 /// PALM2-AKAP2	0,000781401000	-1,81961
TAL1	0,000163959000	-1,81762
PLK3	0,000221840000	-1,81509
DACH1	0,000000059856	-1,81367
ATOH8	0,001451830000	-1,81124
PQLC3	0,000209741000	-1,81116
IGSF6	0,001121960000	-1,80862
LRMP	0,000703884000	-1,80847
CNKSR1	0,000003601790	-1,80757
JAM2	0,000099974200	-1,80702
RASGRP2	0,000007555720	-1,80596
WDFY4	0,000268693000	-1,80562

PIK3IP1	0,000418829000	-1,80175
ARRB1	0,000116743000	-1,80114
RELL1	0,000008333070	-1,79848
DPEP2	0,000688373000	-1,79566
CREM	0,000436170000	-1,79277
JAM3	0,001233980000	-1,78916
MS4A4A	0,000343323000	-1,78324
SUCLG2	0,001065890000	-1,78309
PRELP	0,000725974000	-1,78195
ZNF14	0,001274220000	-1,78114
ARHGAP31	0,000041567300	-1,78056
NYNRIN	0,000266931000	-1,77889
PTGIR	0,000091088100	-1,77626
SFXN3	0,000066907900	-1,77326
ASAH1	0,000576487000	-1,76867
SMPD3	0,000144177000	-1,76833
PDE1A	0,000262317000	-1,76644
WDFY2	0,000436249000	-1,7629
CYP2U1	0,000606752000	-1,76221
SLC9A9	0,001049660000	-1,76097
GIMAP1	0,000846028000	-1,75974
TNFRSF10C	0,001023430000	-1,7594
PTGS1	0,000052309700	-1,75689
CYAT1 /// IGLC1 /// IGLC2 /// IGLC3 /// IGLC7 /// IGLJ3 /// IGLL5 /// IGLV1-44 /// IGLV3- 25 /// IGLV4-3 /// IGLV7-43	0,000125148000	-1,7543
COL16A1	0,000095912700	-1,74828
CREM	0,000969897000	-1,74309
CLEC4A	0,000816159000	-1,74097
METTL9	0,000227950000	-1,73977
TNFSF12	0,000323969000	-1,73946
PAN3	0,000042818400	-1,73894
TSPAN3	0,000808624000	-1,73382
LAIR1	0,001372980000	-1,73019
GALNT16	0,000367521000	-1,72987
CD244	0,000761618000	-1,72597
NXPE3	0,000014674800	-1,72569
NXPE3	0,000451162000	-1,72374
POM121L9P	0,000113820000	-1,72309
LOC100129447	0,001368290000	-1,72242
LOC105379362	0,000401619000	-1,71471
CALHM2	0,000291404000	-1,71197
DCTD	0,001407150000	-1,70763
SEC14L1	0,000997160000	-1,70726
CALHM2	0,000531021000	-1,70267

HOXB2	0,000009162280	-1,70216
NTF3	0,000502830000	-1,70208
GLIPR2	0,001059160000	-1,69699
CLEC11A	0,000112135000	-1,69591
PLXDC2	0,000124608000	-1,69415
PDE4DIP	0,001122930000	-1,69173
CD276	0,001231300000	-1,69056
SMARCD3	0,000018520500	-1,69033
SLC6A19	0,000536081000	-1,6881
MGC24103	0,001034830000	-1,68659
PCAT19	0,000707305000	-1,68513
FAM105A	0,000153644000	-1,68394
CAMK2B	0,000753783000	-1,67932
CLN8	0,001246480000	-1,67883
LILRB1	0,001038940000	-1,67442
IGHG1 /// IGHM	0,001158330000	-1,67421
CBLN3	0,001166260000	-1,66409
IL17RA	0,000671617000	-1,66112
ZMYND15	0,000064969300	-1,65681
ASAH1	0,001412980000	-1,65616
UPP1	0,000466425000	-1,65488
BMP2K	0,001064300000	-1,65027
FAM98B	0,001016670000	-1,65011
SLC8B1	0,000025811500	-1,64938
LTC4S	0,000106534000	-1,64423
SAMD11	0,000624688000	-1,64384
MUC3A /// MUC3B	0,000431585000	-1,64133
PRKD1	0,000240735000	-1,6408
CLEC4E	0,000351593000	-1,64029
PTPRB	0,000581141000	-1,63568
CPZ /// GPR78	0,000023606200	-1,63227
FMNL1	0,001144900000	-1,62984
NEDD9	0,000844515000	-1,62957
MUC6	0,000029286700	-1,62833
ENTPD1	0,000393221000	-1,62576
ALDH3B1	0,000388676000	-1,61827
KLHL6	0,001436470000	-1,61706
HHIP	0,000001356560	-1,61432
NR2F2	0,001223770000	-1,61394
ADAMTS12	0,000842026000	-1,60848
MMP23A /// MMP23B	0,000007073650	-1,60584
PDE1A	0,000048168400	-1,60559
WDFY2	0,000045224100	-1,59563
LOC400043	0,001247160000	-1,58962
CARD9	0,000201890000	-1,5887

FGFR1OP2	0,000251558000	-1,58359
NRP2	0,001234560000	-1,57722
SPON1	0,000401574000	-1,57621
CDCP1	0,000927836000	-1,57514
SIGLEC7	0,001202830000	-1,56901
TNFAIP8L2	0,000605845000	-1,56823
TAF4B	0,000461902000	-1,56084
BCL11A	0,000603445000	-1,56054
PRSS3P1	0,000039771800	-1,55642
PIP5K1B	0,000163918000	-1,55589
SDHA	0,000459169000	-1,55425
GIMAP1	0,000058997600	-1,55388
MRO	0,000202192000	-1,55109
MTMR9LP	0,000095561800	-1,5493
LRMP	0,001385130000	-1,54326
CMKLR1	0,000946092000	-1,54211
RBPM5	0,001269150000	-1,54049
NRSN2	0,000184599000	-1,5369
TOR4A	0,000075976800	-1,53521
DACT3	0,000695663000	-1,53172
DYNC2H1	0,000638880000	-1,53168
CITED4	0,000403300000	-1,53146
B3GNT7	0,000310083000	-1,51979
ZNF439	0,000004349200	-1,51873
IGHV3-47	0,000495149000	-1,51813
SYK	0,000375528000	-1,51583
LPAR1	0,000670936000	-1,51536
CHST3	0,000760051000	-1,51512
VMO1	0,001079720000	-1,51272
GRAP /// GRAPL	0,000944318000	-1,5089
SLC6A11	0,000934558000	-1,50888
TBXAS1	0,000425694000	-1,50526
FAM109B	0,000924180000	-1,50313
PVALB	0,000179011000	-1,50157

EK 3: GSE12941 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat artan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi(Tümörde, komşu dokuya karşı)
HMMR	0,00324544000	1,50451
CDC6	0,00209637000	1,5324
CDC20	0,00020108900	1,53476
FAM111B	0,00013561200	1,53531
ARHGAP11A	0,00023661000	1,5755
ANLN	0,00154314000	1,5798
ASPM	0,00157677000	1,59376
CENPF	0,00157089000	1,61483
TOP2A	0,00067678800	1,69403
AKR1B15	0,00228215000	2,37727

EK 4: GSE12941 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat azalan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi(Tümörde, komşu dokuya karşı)
MT1M	0,0000087686000000	-2,59451
CLEC4M	0,0000000249080000	-2,50045
MT1JP	0,0000020113100000	-2,3103
PLAC8	0,0000007872020000	-2,16973
CLEC1B	0,0000000004837760	-2,06639
C9	0,0004651530000000	-1,99613
CCL19	0,0000615471000000	-1,93214
STAB2	0,0000000512688000	-1,91208
FCN3	0,0000006250090000	-1,86418
COLEC10	0,0000292523000000	-1,85792
HAMP	0,0000000707731000	-1,8341
GLS2	0,0000000300053000	-1,83409
JCHAIN	0,0000264224000000	-1,83192
PLA2G2A	0,0000257024000000	-1,83085
DNASE1L3	0,0000737987000000	-1,80858
GNAO1	0,0000237646000000	-1,80296
MT1F	0,0006095490000000	-1,78468
LYVE1	0,0000001105910000	-1,77803
MT1X	0,0000070288100000	-1,77753
OIT3	0,0000015714700000	-1,77666
LPA	0,0002230490000000	-1,77566
IDO2	0,0000400530000000	-1,77071
MOP-1	0,0000514533000000	-1,76165
DPT	0,0000000766728000	-1,75145
TIMD4	0,0000000967737000	-1,73402
HAS2	0,0000581498000000	-1,73118
FREM2	0,0007783250000000	-1,71164
CD5L	0,0000061300000000	-1,70858
LIFR	0,0000096447100000	-1,70301
SDS	0,0000049572400000	-1,70257
CRHBP	0,0000003862450000	-1,70115
UPP2	0,0000273085000000	-1,69418
SLC5A1	0,0000716774000000	-1,69151
PZP	0,0013114600000000	-1,67953
ADGRG7	0,0000537166000000	-1,67026
CETP	0,0000014219200000	-1,66024
IGF2	0,0000928488000000	-1,64673
BMP5	0,0000065155700000	-1,64556
HHIP	0,0000001897660000	-1,64483
C7	0,0003420640000000	-1,63424
HAL	0,0013852900000000	-1,63079

ANGPTL1	0,0000216868000000	-1,6269
IL13RA2	0,0000363052000000	-1,62502
BEX1	0,0000106008000000	-1,6188
NPY1R	0,0000016234500000	-1,61208
GPM6A	0,0000022289100000	-1,59319
CXCL14	0,0000000003283150	-1,56074
MARCO	0,0000004144000000	-1,55558
CNDP1	0,0029322100000000	-1,55327
RSPO3	0,0000000271713000	-1,54738
CDH19	0,0000125607000000	-1,53089
LGSN	0,0000808487000000	-1,52798
GNMT	0,0000102541000000	-1,52635
UROC1	0,0000296632000000	-1,5143
SPIC	0,0001255280000000	-1,51339
IL7R	0,0001323030000000	-1,51265
SCN7A	0,0001253710000000	-1,51006
SAMD12	0,0031620100000000	-1,50984
GZMK	0,0003769650000000	-1,50888
IGKV2-29	0,0033511900000000	-1,50746

EK 5: GSE64041 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat artan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi(Tümörde, komşu dokuya karşı)
LGR5	0,0000985431000	1,52328
LOC344887	0,0003763220000	1,54992
SLC7A11	0,0000322031000	1,65275

EK 6: GSE64041 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat azalan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi (Tümörde, komşu dokuya karşı)
CRHBP	0,00000000004537020	-1,59186
COLEC10	0,00000000821987000	-1,5704
STAB2	0,00000000000727488	-1,55367
OIT3	0,00000000004591260	-1,54362
CLEC1B	0,00000000005473500	-1,52554
CLEC4M	0,00000001244230000	-1,50447

EK 7: GSE69715 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat artan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi (Tümörde, komşu dokuya karşı)
FAM45A /// FAM45B	0,005182570000000000	1,50038
PABPN1	0,001266480000000000	1,50042
PGBD2	0,003837220000000000	1,50049
PPP2R5C	0,000161206000000000	1,50076
KIF22	0,00000003066110000	1,50086
ATAD2B	0,000113996000000000	1,50127
PPP6R2	0,000010273400000000	1,50187
DCAF8	0,003111960000000000	1,50211
ARHGEF11	0,000008650880000000	1,50227
NEU3	0,000892254000000000	1,50229
TRRAP	0,000676369000000000	1,50259
NFIX	0,001283810000000000	1,50332
TBC1D22B	0,001543030000000000	1,50363
YIPF4	0,000385859000000000	1,50389
HGS	0,000987218000000000	1,50404
ZNF605	0,000937659000000000	1,50434
LINC00623 /// LINC00869	0,000034703700000000	1,50451
RAB28	0,001157200000000000	1,50459
THUMPD3	0,002876160000000000	1,5048
SNTB1	0,000272742000000000	1,50484
STX6	0,001092610000000000	1,505
KMT5B	0,000006706520000000	1,50552
TYSND1	0,000001062650000000	1,50581
LOC100505728	0,000822053000000000	1,50611
KIAA1614-AS1 /// STX6	0,000978849000000000	1,50699
PRKAB1	0,000593548000000000	1,50769
LOC102724252	0,000791436000000000	1,50774
CELSR3	0,001994910000000000	1,50775
TMEM106C	0,005185820000000000	1,50802
TRIM28	0,003158250000000000	1,50812
FAM21A /// FAM21C	0,000090436100000000	1,50836
IPO9	0,000481544000000000	1,50857
HECTD4	0,000224024000000000	1,50898
C9orf91	0,002816380000000000	1,50959
HEATR1	0,000031139000000000	1,50989
MPST	0,000615506000000000	1,51003
ANO10	0,003778710000000000	1,51011
RHEB	0,000005568370000000	1,51015
HPS4	0,000074993600000000	1,51045
ZRANB3	0,003620820000000000	1,51049
TPR	0,000293637000000000	1,51086

VPS37A	0,002553540000000000	1,51111
LGALS8	0,000147430000000000	1,51132
MDK	0,000887233000000000	1,51137
NKAPP1	0,001137930000000000	1,51145
SREK1	0,001102430000000000	1,51149
SETD2	0,000669864000000000	1,51195
NRF1	0,002397310000000000	1,5122
LINC00467	0,004943150000000000	1,51223
ENSA	0,000076704000000000	1,51277
PMS2P1	0,000013148300000000	1,51307
ATPIF1	0,000252772000000000	1,51359
TTLL7	0,003438960000000000	1,51378
BRD3	0,000213329000000000	1,51389
LOC101927272	0,001160960000000000	1,51396
AP1M1	0,001113280000000000	1,51402
GPALPP1	0,003648050000000000	1,51427
XPO5	0,000079136300000000	1,51441
BRD4	0,000211777000000000	1,51457
SIM1	0,000987675000000000	1,51483
JTB	0,002476380000000000	1,51496
PSMA3	0,000002169370000000	1,51502
ACTR3C	0,000145972000000000	1,51548
CDK5RAP2	0,000008686530000000	1,51572
SUGP2	0,000167529000000000	1,51644
PXMP4	0,000644013000000000	1,51656
ISG20L2	0,000733914000000000	1,51683
GPANK1	0,003533590000000000	1,5169
PIGM	0,001036380000000000	1,5169
MSTO1	0,000008099300000000	1,51696
LRRC20	0,001855810000000000	1,51712
IDI1	0,002299440000000000	1,51791
TMEM183A /// TMEM183B	0,005235190000000000	1,5181
MNAT1	0,000358814000000000	1,51888
TPR	0,000224741000000000	1,51892
HNF1A	0,000854655000000000	1,51936
JTB	0,000116623000000000	1,51956
HSD17B7	0,005305640000000000	1,51982
MOCS2	0,003362880000000000	1,52008
EEF2K /// LOC101930123	0,000743899000000000	1,52021
LARP4	0,000379124000000000	1,52032
CHKA	0,000409173000000000	1,52048
TRIM11	0,000043503500000000	1,52076
ALG1	0,000021845000000000	1,52085
TRAPPC9	0,00000005825980000	1,52094
COG4	0,00000065853800000	1,52096

RGS12	0,000617733000000000	1,52128
SEC61A2	0,000525406000000000	1,52227
KLF12	0,003214450000000000	1,52231
PPP2R3C	0,003287300000000000	1,52242
BLOC1S3	0,000470142000000000	1,52248
LRP3	0,001330390000000000	1,52261
GAMT	0,000390068000000000	1,52278
CDCA5	0,000059142800000000	1,52282
SUV39H1	0,000060534200000000	1,52295
LIG3	0,000388048000000000	1,5234
POLRMT	0,000156996000000000	1,52388
PANK3	0,002260820000000000	1,52429
RABGAP1L	0,000009543440000000	1,52479
RAB15	0,000044283200000000	1,52518
CEP85	0,001542560000000000	1,52519
ZSCAN16	0,001517030000000000	1,52531
ARSK	0,000033124600000000	1,52552
GTF2H4	0,000357214000000000	1,52572
ANAPC7	0,000129391000000000	1,52618
LOC101928716	0,002539260000000000	1,52634
CUTA	0,002505800000000000	1,52673
TTC13	0,000397110000000000	1,52678
PGRMC1	0,001400600000000000	1,52701
FAM134A	0,000040639000000000	1,5274
TXNRD2	0,000125277000000000	1,52806
SNRPE	0,001214430000000000	1,52848
FAM120C	0,003054540000000000	1,52876
NAA10	0,000431681000000000	1,52881
APH1A	0,004109320000000000	1,52901
LRP5	0,000285552000000000	1,52923
NUDT5	0,001235730000000000	1,52954
PRCC	0,000238766000000000	1,52963
WDR13	0,003491750000000000	1,53013
USP30	0,002902370000000000	1,5306
IDNK	0,001754060000000000	1,53062
TSC2	0,002768910000000000	1,53101
GPALPP1	0,005054910000000000	1,53108
USP31	0,001568110000000000	1,53132
ZNF516	0,000640894000000000	1,53142
FAM168A	0,003283490000000000	1,53173
KIAA1958	0,004162270000000000	1,53186
MCTS1	0,000552795000000000	1,532
MRPS21	0,000054017600000000	1,53227
BOP1	0,000594308000000000	1,53257
HIP1	0,002019670000000000	1,5327

CDCA4	0,000504282000000000	1,53274
NEK4	0,001454300000000000	1,53288
DLEU2	0,004944630000000000	1,53338
TROAP	0,001251850000000000	1,53366
ZZZ3	0,000818123000000000	1,53367
PHKA1	0,004307090000000000	1,53442
TALDO1	0,004094110000000000	1,53461
MAGEC2	0,000978245000000000	1,53481
NAA50	0,000361746000000000	1,53489
MOSPD1	0,005084910000000000	1,53492
ST5	0,000500696000000000	1,53514
CARM1	0,000354432000000000	1,53536
SPATS2	0,004587760000000000	1,53558
KDM5C	0,002068230000000000	1,53581
PLEKHM3	0,000099022800000000	1,5363
ZNF275	0,003621470000000000	1,53648
TTC3	0,000786664000000000	1,53673
VSIG10	0,002995920000000000	1,53678
HGH1	0,000075347000000000	1,53701
ZNF789	0,000153734000000000	1,53705
BMI1	0,000018259100000000	1,53789
ARID1A	0,000964448000000000	1,53811
RPRD2	0,000021015300000000	1,5382
NBR2	0,000016850200000000	1,53822
CDC5L	0,000794688000000000	1,53826
ZMYND11	0,000210039000000000	1,53851
PI4K2A	0,000099659700000000	1,53856
NR2C1	0,000014967600000000	1,53864
MREG	0,003126680000000000	1,539
SLC25A44	0,000069357700000000	1,53967
DDI2	0,004782880000000000	1,53981
DHFR	0,001969050000000000	1,53992
DENND2C	0,002154050000000000	1,54043
ATP2A2	0,003717970000000000	1,5405
TCAF1	0,004211210000000000	1,54066
C2orf44	0,000001366740000000	1,54117
MBD6	0,000102775000000000	1,54154
XPOT	0,001209080000000000	1,54167
ZNRF1	0,000779992000000000	1,54237
TOR1AIP2	0,000186816000000000	1,54238
SOX13	0,000798768000000000	1,54269
PRMT7	0,000550275000000000	1,54275
THEM4	0,002412830000000000	1,54325
ZNF599	0,000071800700000000	1,54352
DAP3	0,000137687000000000	1,54369

FAN1	0,000264316000000000	1,54495
CC2D1A	0,000214295000000000	1,54506
RAB30-AS1	0,000127124000000000	1,54559
CPSF3	0,000246937000000000	1,54575
MMAB	0,001856410000000000	1,54577
FAM83H	0,003653000000000000	1,54603
FANCA	0,001158340000000000	1,54635
WWP1	0,005296820000000000	1,54635
PURA	0,000351794000000000	1,54663
PPP4R2	0,001372180000000000	1,54668
OTUD7B	0,000015731400000000	1,54685
ZMYM5	0,005373650000000000	1,54731
NFIX	0,003967570000000000	1,54735
RBM48	0,000087186800000000	1,54764
DNAJC12	0,004806500000000000	1,54767
TMEM120B	0,000445089000000000	1,54814
SIPA1L1	0,001307900000000000	1,54921
SPPL2B	0,000938951000000000	1,54938
FASTK	0,000005145010000000	1,54977
ATF6	0,000033045000000000	1,54989
CENPI	0,001083780000000000	1,54991
TRIM13	0,002142170000000000	1,55017
EME1	0,000695016000000000	1,5504
OGT	0,000247317000000000	1,55065
FBLN7	0,000322949000000000	1,55101
FANCI	0,003823580000000000	1,55134
ZNF692	0,000108203000000000	1,55145
TAF5	0,000071167000000000	1,5516
UHL5	0,000111696000000000	1,55171
BEST4	0,000821776000000000	1,55177
LRR1	0,004713860000000000	1,55211
SHCBP1	0,004138380000000000	1,55213
IHH	0,002109380000000000	1,55222
PFDN6	0,000178332000000000	1,55232
GALE	0,001386430000000000	1,55246
TRMT13	0,005296210000000000	1,55272
SLC35E2	0,004307040000000000	1,55377
DISC1 /// TSNAX-DISC1	0,001118280000000000	1,55386
PFDN6	0,000094271300000000	1,55474
DICER1-AS1	0,000002932650000000	1,55511
YAP1	0,003403150000000000	1,55511
DNAJC30	0,000410717000000000	1,55515
PAPOLA	0,001784450000000000	1,55542
TBC1D13	0,000001641570000000	1,55544
ZEB1	0,003870950000000000	1,55584

SCML1	0,00328862000000000	1,55586
AVL9	0,00005788520000000	1,55589
SLC19A1	0,00048978900000000	1,55661
GGPS1	0,00000836920000000	1,55677
CHDH	0,00090209100000000	1,55703
RHEB	0,00005501880000000	1,55703
SNAPIN	0,00171955000000000	1,55708
NSMCE2	0,00009516880000000	1,55744
PPP2R2D	0,00103391000000000	1,55744
HIP1	0,00000104458000000	1,55749
FAM50A	0,00411494000000000	1,55827
PMVK	0,00426791000000000	1,55954
LOC440434	0,00007045410000000	1,56007
CCDC134	0,00063510500000000	1,56024
CES3	0,00201775000000000	1,56027
SEPT7-AS1	0,00010556600000000	1,56027
ALKBH6	0,00000057966300000	1,56135
CHKA	0,00064573600000000	1,56139
ZMYM3	0,00000787180000000	1,56142
DUSP12	0,00206514000000000	1,56149
ZNF302	0,00004567750000000	1,56167
HMGCS1	0,00482081000000000	1,56259
ISG20L2	0,00101564000000000	1,5626
JAZF1	0,00003648360000000	1,56335
TSNAX	0,00009929800000000	1,56381
ATL2	0,00084416500000000	1,56426
CPSF1	0,00027499200000000	1,56433
IDS	0,00407722000000000	1,56451
DEDD	0,00001087580000000	1,56454
ARHGAP35	0,00001050860000000	1,56471
KLHDC7B	0,00426564000000000	1,56492
ESM1	0,00006990190000000	1,56525
YY1	0,00000012357400000	1,56537
ERAP1 /// LOC101929747	0,00125715000000000	1,56551
EIF4EBP1	0,00154117000000000	1,56557
CTNNB1	0,00101757000000000	1,56566
SLC1A4	0,00147326000000000	1,5657
FAM45A /// FAM45B	0,00530531000000000	1,56604
NEAT1	0,00002749180000000	1,56621
DEF8	0,00022498700000000	1,56643
AGPAT3	0,00286098000000000	1,56648
NSDHL	0,00388577000000000	1,56659
PARD3	0,00077026300000000	1,56796
ELAC1	0,00118719000000000	1,56798
HEATR1	0,00008380100000000	1,56807

PEX11A	0,004852620000000000	1,5685
FKBP14	0,004767270000000000	1,56851
KLHDC3	0,000885632000000000	1,56875
ADCK3	0,000061232000000000	1,56883
NCSTN	0,000617098000000000	1,56907
MAVS	0,000215829000000000	1,56911
SMURF2	0,004972750000000000	1,56931
ARID4B /// RBM34	0,000985400000000000	1,56948
CDKN2AIPNL	0,000111648000000000	1,56986
TFG	0,004572850000000000	1,57001
E4F1	0,000485462000000000	1,57015
SMARCD2	0,001776210000000000	1,571
ZFR	0,000385191000000000	1,5711
CDC42BPA	0,000532240000000000	1,57205
RPS6KC1	0,003974960000000000	1,57232
ADAR	0,000357264000000000	1,57233
CPSF1	0,000933721000000000	1,57237
RBBP9	0,003862440000000000	1,57309
TMEM8B	0,000266018000000000	1,57315
PTCD2	0,000480840000000000	1,57382
SEPHS1	0,000002363000000000	1,57447
ZNF432	0,000554659000000000	1,57474
FDFT1	0,000164708000000000	1,57547
TLN2	0,001670110000000000	1,57556
RMND1	0,001441630000000000	1,57566
SDCCAG8	0,000024406800000000	1,57571
GS1-124K5.4	0,000467155000000000	1,57584
OCRL	0,000048990500000000	1,57586
PRUNE	0,000922939000000000	1,576
USP31	0,000000123889000000	1,57623
NUDT13	0,000049819200000000	1,57661
IMPA1	0,003471690000000000	1,57662
MAOA	0,003892470000000000	1,57669
HSPB11	0,001279630000000000	1,57674
HPS4	0,000141197000000000	1,57751
UPRT	0,001673390000000000	1,57766
GTF2IRD1	0,001322500000000000	1,57804
C1orf74	0,000024751300000000	1,57805
STX6	0,000231233000000000	1,57805
POLD2	0,000198201000000000	1,57883
AHCTF1	0,000062465900000000	1,57896
C7orf25	0,000184844000000000	1,57925
BMP1	0,002423760000000000	1,57981
ZNF84	0,001876350000000000	1,58009
ZNF148	0,000645929000000000	1,5804

XYLB	0,001734940000000000	1,58056
LOC101928068	0,000020024600000000	1,58065
RNPC3	0,001661830000000000	1,58065
LOC100272217	0,003512450000000000	1,58094
BCL9	0,000166551000000000	1,58104
ZNRF1	0,000014947200000000	1,58109
TRMT1L	0,000741756000000000	1,58141
CNTLN	0,004603140000000000	1,58158
FBXO4	0,003510160000000000	1,58288
KMT5B	0,000014764000000000	1,58354
FBXO22	0,000330101000000000	1,58364
CLDN15	0,000006550530000000	1,58406
ZKSCAN3	0,000239784000000000	1,58479
HAUS5	0,000718302000000000	1,58491
LOC100310756	0,000002595960000000	1,58491
N4BP2	0,000461589000000000	1,58532
HDAC4	0,003302480000000000	1,58569
DISP1	0,001786370000000000	1,58608
BANF1	0,000794671000000000	1,58648
LSS	0,000965214000000000	1,58666
MAPT	0,001322060000000000	1,58704
SPDL1	0,001524420000000000	1,58744
DNMT3A	0,000078993400000000	1,58757
SH2D4A	0,001644870000000000	1,58764
SRP9	0,000714896000000000	1,58767
FOXN3	0,000086134900000000	1,58806
CLK2	0,000035037400000000	1,58823
OTUD7B	0,000013495200000000	1,58842
PACSIN2	0,000401220000000000	1,58948
AKT2	0,000305499000000000	1,58958
FBXW2	0,001397440000000000	1,59028
UCKL1 /// ZNF512B	0,000015451500000000	1,59075
ZBED1	0,000200303000000000	1,59079
GK5	0,002868830000000000	1,5908
RNF144A	0,002148180000000000	1,59098
MARCHF6	0,000037243500000000	1,59139
SEL1L	0,003783570000000000	1,59147
RAP2C	0,003481110000000000	1,59289
H1F0	0,000671717000000000	1,59301
PPARA	0,000986454000000000	1,59308
ZNF500	0,000134502000000000	1,59309
HIF1AN	0,005278030000000000	1,5941
KIZ	0,000086660500000000	1,59446
MRPL55	0,000127581000000000	1,59472
DIAPH3	0,000044858700000000	1,59591

FANCI	0,00008057680000000	1,59644
PPP2R5A	0,00002383480000000	1,59686
BRWD3	0,00176008000000000	1,59699
LRRC2	0,00001503830000000	1,59705
PRR14L	0,00106433000000000	1,59749
FAM21A /// FAM21C	0,00000031918800000	1,59766
POLR2J2 /// POLR2J3	0,00415304000000000	1,5977
LOC81691	0,00135851000000000	1,59799
ZNF862	0,00346627000000000	1,59805
NFATC3	0,00021613100000000	1,59821
ZFR	0,00022329800000000	1,59824
ZNF395	0,00076037500000000	1,59837
CCDC142	0,00000214209000000	1,59849
TIFA	0,00047165200000000	1,59851
ZNF318	0,00222071000000000	1,59878
CCAR1	0,00010470000000000	1,59937
ASH1L	0,00226237000000000	1,59958
LOC728705	0,00000801372000000	1,60125
WASL	0,00129559000000000	1,60141
RMND5A	0,00004693900000000	1,60159
FAM168A	0,00089032800000000	1,60168
NENF	0,00038926500000000	1,60172
ZC3H10	0,00239381000000000	1,60188
MLLT10	0,00019085000000000	1,60216
SLC29A1	0,00539827000000000	1,60319
POLR3GL	0,00139298000000000	1,60333
SHC2	0,00026836800000000	1,60333
TNRC18	0,00000181964000000	1,60374
LINC00266-1 /// LINC01347 /// LOC101927097 /// LOC102723917 /// LOC102723928 /// LOC105371423 /// LOC105376332 /// LOC105378582 /// LOC105379690 /// LOC728323 /// PCMTD2	0,00006041060000000	1,60389
C1orf27	0,00000873600000000	1,60391
ZNRF1	0,00000249400000000	1,60418
ZKSCAN1	0,00253670000000000	1,60426
ATAD5	0,00000528640000000	1,60433
NSL1	0,00000484881000000	1,60435
HIPK2	0,00200474000000000	1,60447
SLC33A1	0,00028394100000000	1,60465
SCAI	0,00189575000000000	1,60543
ZC3H8	0,00102729000000000	1,60562
PDE4DIP	0,00084901100000000	1,60604
TTC31	0,00087727800000000	1,60692

GALK2	0,000476636000000000	1,60699
MFSD13A	0,000058062500000000	1,60699
PUS7L	0,000576708000000000	1,60715
ACP6	0,000234941000000000	1,60744
CHADL	0,002916500000000000	1,60828
PPP1R3E	0,000072755500000000	1,6099
SENP2	0,003213220000000000	1,61015
G3BP1	0,000054059300000000	1,61094
TMEM170B	0,001310340000000000	1,61105
FAM3A	0,000089220600000000	1,61118
XIAP	0,000175004000000000	1,61149
PPP6R2	0,004532130000000000	1,61215
LINC00663	0,002138550000000000	1,61222
ARMC1	0,000001831000000000	1,61228
CDC42BPA	0,000008385870000000	1,61269
ANP32E	0,000418330000000000	1,61282
AGFG2	0,000098268300000000	1,61286
DUT	0,002231130000000000	1,61296
MRPL9	0,000017212200000000	1,61321
RASEF	0,000482628000000000	1,61343
C19orf52	0,000170741000000000	1,6138
MAP2	0,000392581000000000	1,61458
RALGPS2	0,000598203000000000	1,6146
USP40	0,000001353740000000	1,616
SOX2	0,000493871000000000	1,61657
H3F3A	0,000031040600000000	1,61677
RHNO1	0,000903686000000000	1,61682
TUBGCP6	0,000024125100000000	1,61685
FRAT1	0,001715740000000000	1,61689
C1orf35	0,000003038480000000	1,61763
BRPF3	0,000662480000000000	1,61775
FLAD1	0,000020055500000000	1,61784
INTS3	0,000142633000000000	1,61785
TOR3A	0,003217900000000000	1,61802
MEX3D	0,000681833000000000	1,6185
CEP350	0,000197031000000000	1,61885
VMA21	0,004267510000000000	1,61959
PRKAR2A	0,000074271300000000	1,61983
TMEM68	0,001740940000000000	1,61987
EPB41L5	0,000789250000000000	1,61988
METTL13	0,000100199000000000	1,62025
CASK	0,000015195700000000	1,62119
SLC38A7	0,000076306700000000	1,62126
NEK5	0,005246510000000000	1,62188
LOC105378818	0,000026920800000000	1,62196

LOC100506282	0,001222640000000000	1,6221
ZBED6CL	0,000836913000000000	1,62215
ITFG1	0,000441546000000000	1,62252
CETN2	0,002290290000000000	1,6227
ZNF385D	0,001810510000000000	1,62275
TMEM169	0,000208407000000000	1,62293
CNTLN	0,003212190000000000	1,62321
TMEM44-AS1	0,000492971000000000	1,62339
CAND1	0,000854273000000000	1,62369
SMG5	0,000032549800000000	1,62417
FBXO38	0,000265956000000000	1,62431
LOC100506730	0,001412940000000000	1,62456
MITD1	0,004470480000000000	1,62497
PAR3	0,000234559000000000	1,625
RPS10P7	0,000978824000000000	1,62525
ENTPD5	0,000962268000000000	1,62576
C6orf106	0,000085013400000000	1,62588
CNNM2	0,000642140000000000	1,62611
C7orf73	0,000060840600000000	1,62616
MAP4K4	0,000000224305000000	1,62637
RBM41	0,000000288027000000	1,62675
TOR1AIP2	0,003210640000000000	1,62696
UGGT1	0,000757666000000000	1,6274
COQ10A	0,002378020000000000	1,62784
OBSL1	0,002008150000000000	1,62817
PDIA4	0,000437466000000000	1,62819
ST20	0,000339086000000000	1,62882
PCBD2	0,000215971000000000	1,6289
FAM35A	0,000010579100000000	1,62896
DBNDD1	0,000416373000000000	1,62919
PEX19	0,000104866000000000	1,62919
CDC73	0,004102710000000000	1,62943
SSR1	0,001692650000000000	1,63006
DCLRE1C	0,001187540000000000	1,63051
TIGD7	0,001906860000000000	1,63059
SFXN2	0,002336090000000000	1,63127
SLC26A6	0,000001549860000000	1,63147
UBE2K	0,000264213000000000	1,63149
FAM199X	0,000015173300000000	1,63156
DLEU2	0,000026221900000000	1,63189
IFFO1	0,000027498000000000	1,63229
LPIN1	0,001971560000000000	1,6325
LOC100996763 /// LOC102724250 /// NBPF1 /// NBPF10 /// NBPF11 /// NBPF12	0,000048758900000000	1,63255

/// NBPF14 /// NBPF19 /// NBPF26 /// NBPF8 /// NBPF9		
DSTYK	0,00036633400000000	1,63259
EFHD2	0,00056423800000000	1,63259
GOLGA2P5	0,00134986000000000	1,63259
TULP3	0,00237055000000000	1,63265
TMEM117	0,00155955000000000	1,63304
OTUD7B	0,00000094139000000	1,63324
RRNAD1	0,00001914250000000	1,63338
TRMT2B	0,00043864700000000	1,63423
MAPT	0,00223990000000000	1,63434
NR6A1	0,00496708000000000	1,63488
FANCG	0,00020778200000000	1,63519
ACOT8	0,00010369000000000	1,63536
THRB	0,00431868000000000	1,63547
TUBG1	0,00438105000000000	1,63549
CAMK2N1	0,00139341000000000	1,63714
SCARA3	0,00031659300000000	1,63731
THAP2	0,00006128490000000	1,63769
RALGAPA1 /// RALGAPA1P	0,00019552400000000	1,63808
PXMP4	0,00000035819600000	1,63833
SKIDA1	0,00001058410000000	1,6385
METTL20	0,00001334020000000	1,63869
TARS2	0,00000482754000000	1,63873
KRCC1	0,00000001780220000	1,6388
LOC644656	0,00078303300000000	1,63887
HNRNPU	0,00017264800000000	1,639
MORC2	0,00000124869000000	1,64002
TMEM106C	0,00468781000000000	1,64015
TNKS	0,00038277800000000	1,64015
TOR1AIP2	0,00432280000000000	1,64051
TIPIN	0,00017608000000000	1,64058
HSD17B4	0,00504635000000000	1,64079
VTI1A	0,00078895800000000	1,64117
TAF5	0,00061320500000000	1,64129
RGS12	0,00001544550000000	1,64148
MET	0,00358718000000000	1,64229
N4BP2L2	0,00108693000000000	1,64233
FBXO16 /// ZNF395	0,00017842700000000	1,6424
HOXA10	0,00254239000000000	1,6424
NUP62	0,00116647000000000	1,6428
RUSC1-AS1	0,00000773071000000	1,64285
RASEF	0,00010919400000000	1,64328
MARVELD2	0,00105606000000000	1,6434
DONSON	0,00012168500000000	1,64363

GPR89B	0,000016452300000000	1,64365
EVI5	0,000738784000000000	1,6441
HS6ST1	0,000533491000000000	1,64466
TMEM74	0,002570490000000000	1,64467
UBL4A	0,000337818000000000	1,64511
PPP4R3A	0,000524940000000000	1,64625
EPHB2	0,002756140000000000	1,64639
SHROOM2	0,003379880000000000	1,64645
SLF2	0,000010829100000000	1,64657
TNFSF4	0,002108500000000000	1,64671
FBXO9	0,000068540000000000	1,64701
SLCO1A2	0,000041499800000000	1,64808
LMBR1	0,002679930000000000	1,64845
HDLBP	0,000043517000000000	1,64875
ACBD6 /// LHX4-AS1	0,000342053000000000	1,64898
NCOA2	0,000140173000000000	1,64919
RFXANK	0,001637550000000000	1,64926
ZFP41	0,000017865100000000	1,65007
ZNF398	0,003538210000000000	1,65015
CLASP1	0,000058847300000000	1,65048
HSD3B7	0,000845667000000000	1,65081
CHML	0,004591420000000000	1,65118
LOC440434	0,000039013800000000	1,65176
HHAT	0,000343173000000000	1,65209
MED25	0,001182820000000000	1,65243
LOC101926913	0,001387270000000000	1,65254
ARNT	0,000170890000000000	1,65302
HPS3	0,001983070000000000	1,65311
ARID4B	0,000164011000000000	1,65314
DNMT3A	0,000390432000000000	1,65316
RALGPS2	0,000092443000000000	1,65319
ROCK2	0,000238989000000000	1,65321
LOC100287497	0,000038088500000000	1,65379
GTF3C3	0,000143521000000000	1,65422
DLG5	0,001995650000000000	1,65487
AGPAT1	0,004224590000000000	1,65502
NPL	0,001376000000000000	1,65523
SCAI	0,001726540000000000	1,65557
LOC728175	0,000177011000000000	1,65639
INTS7	0,001086870000000000	1,6564
UGGT1	0,001116260000000000	1,65648
POGK	0,002758630000000000	1,65658
USP34	0,000958479000000000	1,65726
SPINK5	0,005268240000000000	1,65733
FBXO9	0,001182170000000000	1,65788

ATRX	0,000636538000000000	1,6583
SNHG19	0,003645130000000000	1,6586
ARHGEF40	0,000371779000000000	1,65924
SCN8A	0,000003206500000000	1,65966
NUTM2A-AS1 /// NUTM2B-AS1	0,004628570000000000	1,66018
HACD3	0,002627980000000000	1,66031
SLC11A2	0,001676460000000000	1,66057
ZNF282	0,000016739900000000	1,66079
TSHZ2	0,003065840000000000	1,66097
RUSC1	0,003046970000000000	1,66141
SPIN3	0,000030175300000000	1,66144
TBC1D24	0,000310955000000000	1,6618
SLC9A6	0,000798102000000000	1,66188
NR5A2	0,004734440000000000	1,66231
BUB3	0,000167341000000000	1,66275
TRIM24	0,000013486300000000	1,66314
CABLES2	0,000774295000000000	1,6633
MCUR1	0,001843210000000000	1,66346
KIF21A	0,000084230100000000	1,66374
C7orf73	0,000059060100000000	1,66409
RTTN	0,000046381800000000	1,66428
SZT2	0,002675880000000000	1,66469
FBXO16 /// ZNF395	0,000115276000000000	1,66495
COPA	0,000086726900000000	1,6655
PSTK	0,000923275000000000	1,66569
AGFG2	0,000856076000000000	1,66573
GSTT1	0,004942380000000000	1,66609
TTL	0,000623427000000000	1,66643
SLC11A2	0,000876416000000000	1,66673
PDPK1	0,004634480000000000	1,6669
ATXN1	0,001464140000000000	1,66713
SLC46A1	0,000030600100000000	1,66756
ALG13	0,003080960000000000	1,66801
TMEM219	0,002766860000000000	1,66921
C6orf62	0,001358570000000000	1,66936
UBAP2L	0,000450901000000000	1,66953
ZNF398	0,000218952000000000	1,67018
ZKSCAN1	0,000115744000000000	1,67053
ZNF691	0,000028861000000000	1,67142
CDC42BPA	0,000004110960000000	1,67154
UHMK1	0,000005390520000000	1,67167
IPP	0,000027760800000000	1,67418
ANGEL2	0,000336814000000000	1,67472
DCAF8	0,000008974870000000	1,67481
ATF7	0,000152287000000000	1,67517

PRPS1	0,004715270000000000	1,67532
CTPS2	0,000151763000000000	1,67607
ENSA	0,001849710000000000	1,67684
TMPO	0,000230060000000000	1,67743
LOC101927451	0,000076021000000000	1,67745
TPP1	0,001747690000000000	1,67786
THEM4	0,000000586428000000	1,67878
ACBD3	0,001391310000000000	1,67941
UBE2QL1	0,000034535600000000	1,67945
RGSL1	0,003566420000000000	1,67953
CENPBD1	0,000874851000000000	1,67981
TTC3	0,000137113000000000	1,67993
GNAI1	0,001615410000000000	1,68013
EHMT2	0,001014550000000000	1,68052
NUCKS1	0,000052471600000000	1,68055
CPPED1	0,000045897900000000	1,68112
RHOBTB3	0,000211239000000000	1,6814
GPAA1	0,000004846830000000	1,68242
LINC00623	0,000045499600000000	1,68248
FAM149B1	0,000043158700000000	1,68249
CCNA2	0,000593208000000000	1,68258
LINC00622	0,002930270000000000	1,68328
KRTCAP2	0,000001046510000000	1,6833
LBX2-AS1	0,001588740000000000	1,68373
COA6	0,000007966530000000	1,68376
HTATIP2	0,000218911000000000	1,68409
IMMP1L	0,000310909000000000	1,68498
SMC4	0,001949980000000000	1,68516
PLEKHA6	0,000240793000000000	1,68524
ABHD4	0,000028280100000000	1,68599
ASH1L	0,000037762000000000	1,68609
RBM8A	0,000000567615000000	1,68651
KIAA0907	0,000013970100000000	1,68666
STXBP6	0,001242070000000000	1,68728
PIGM	0,000558607000000000	1,68764
C6orf89	0,000218170000000000	1,68786
MAP2K6	0,004950110000000000	1,68808
USP30	0,000024098400000000	1,68852
ACBD5	0,001879800000000000	1,68895
SOX13	0,000543749000000000	1,68895
DNA2	0,001778330000000000	1,68914
LOC102724965	0,000026866300000000	1,68934
VAMP4	0,000094782000000000	1,68949
HIRIP3	0,000434685000000000	1,68994
ST6GAL1	0,003082960000000000	1,69004

LRRFIP2	0,00035961500000000	1,6907
UHMK1	0,00030962400000000	1,69085
DSTYK	0,00004864560000000	1,69171
ZBTB8A	0,00021771800000000	1,69193
NFRKB	0,00023582700000000	1,69263
ZNF44	0,00060985400000000	1,69311
MTFR2	0,00374520000000000	1,69423
IMPAD1	0,00013998000000000	1,69451
LOC730102	0,00004141910000000	1,6946
NKAP	0,00005461900000000	1,69609
CEP350	0,00175883000000000	1,6966
SNRK-AS1	0,00120917000000000	1,69674
NELFB	0,00002428350000000	1,69695
ENPP1	0,00030621300000000	1,69837
ZNF281	0,00007928840000000	1,6988
DTYMK	0,00067807500000000	1,69981
B3GALNT2	0,00005269150000000	1,70044
KLHDC9	0,00312504000000000	1,70089
SPSB2	0,00000875242000000	1,70126
LOC100996419	0,00241126000000000	1,70131
DCLRE1A	0,00000639229000000	1,70266
PSMB4	0,00176080000000000	1,70327
PHLDB3	0,00000028161400000	1,70404
ACTR5	0,00000190308000000	1,70453
COX20	0,00056748400000000	1,70465
BCOR	0,00473654000000000	1,70487
CHAD	0,00194923000000000	1,70509
POGZ	0,00002701300000000	1,70512
C2orf68	0,00045477200000000	1,70572
FAM63A	0,00000270722000000	1,70578
LGR5	0,00426051000000000	1,70707
TIGD7	0,00079455200000000	1,70732
PCMTD2	0,00046660500000000	1,70755
ANKRD27	0,00110022000000000	1,70803
SLC38A7	0,00016248200000000	1,70812
C9orf69	0,00000881107000000	1,70813
MCM3	0,00256830000000000	1,7085
COG2	0,00000025874500000	1,70853
FLAD1	0,00042305400000000	1,70854
ACBD6 /// LHX4-AS1	0,00000438768000000	1,70965
SF3B4	0,00135765000000000	1,7098
NBR1	0,00179547000000000	1,70988
TK1	0,00018832600000000	1,71023
PIN4	0,00001779390000000	1,71039
DDI2	0,00151477000000000	1,71152

NUCKS1	0,000122357000000000	1,71164
STRA13	0,001194920000000000	1,71207
ZSCAN2	0,001323990000000000	1,71216
MSTO1 /// MSTO2P	0,000005464580000000	1,71258
OIP5	0,000480917000000000	1,71298
NECAB3	0,000001808220000000	1,71322
CD99L2	0,000965080000000000	1,71357
SUPT16H	0,000082915000000000	1,71441
CASK	0,000054334100000000	1,71452
KBTBD7	0,001931190000000000	1,71459
FBXL18	0,000164955000000000	1,71487
FAM21A /// FAM21C	0,000000120890000000	1,71515
FOXN3	0,000023169800000000	1,7153
VPS33A	0,000005136250000000	1,71539
AP5Z1	0,000019886300000000	1,7155
SLC1A4	0,002540980000000000	1,71584
D2HGDH	0,000230036000000000	1,71587
KIF23	0,001387210000000000	1,71713
EXOC4	0,000007920750000000	1,71747
MINCR	0,001825460000000000	1,7181
CLDN23	0,000605917000000000	1,71837
CNST	0,000200841000000000	1,71837
ZFR	0,000140382000000000	1,71838
TIPRL	0,000109334000000000	1,71864
CBX5	0,001986350000000000	1,71933
NENF	0,000002413510000000	1,72002
CDCA2	0,000074473700000000	1,72086
FGFR4	0,000333970000000000	1,72101
BCCIP	0,000225224000000000	1,72127
DNAJC21	0,000009776380000000	1,72138
TRMT1L	0,003143230000000000	1,7226
ZNF704	0,003387280000000000	1,72278
ADORA2A-AS1	0,000840037000000000	1,7228
SCAI	0,000000158903000000	1,72363
KIAA1958	0,000006071500000000	1,72386
ARMC1	0,000276338000000000	1,72533
SLC2A10	0,000343492000000000	1,72573
METTL18	0,003267260000000000	1,7278
ABL2	0,000025305400000000	1,72862
ELK4	0,000014658100000000	1,72972
NR2F6	0,001278740000000000	1,72996
CCNA2	0,000736704000000000	1,73024
CNST	0,000002654510000000	1,73061
ZIC1	0,000019121400000000	1,73107
MPLKIP	0,000536065000000000	1,73119

DIO2	0,00458207000000000	1,73169
MDM4	0,00000468145000000	1,73186
SYNE4	0,00014294000000000	1,73193
PMS2P5	0,00034746400000000	1,73214
FAM114A1	0,00024702700000000	1,73221
CHML	0,00163709000000000	1,73253
C1orf74	0,00000855786000000	1,73258
PRPF19	0,00031079600000000	1,73367
HJURP	0,00008661210000000	1,73381
CCNY	0,00022088500000000	1,73409
SPON2	0,00231461000000000	1,73413
SPIN4	0,00383853000000000	1,73431
SSRP1	0,00013009100000000	1,73436
XPNPEP3	0,00246945000000000	1,73523
POGZ	0,00007128920000000	1,73524
SIX1	0,00022109100000000	1,73526
RCBTB1	0,00040846800000000	1,73637
CADM1	0,00029199100000000	1,73653
DHX9	0,00026532900000000	1,73677
RHOBTB3	0,00133499000000000	1,73679
FAM20A	0,00316581000000000	1,73775
PKLR	0,00406761000000000	1,73786
SZRD1	0,00021487600000000	1,73834
THEM6	0,00000545566000000	1,73884
DCAF8	0,00013891400000000	1,73999
EIF2D	0,00000014342900000	1,74018
PRPSAP1	0,00002187950000000	1,7404
CERS2	0,00009052190000000	1,74122
PALMD	0,00103631000000000	1,74235
APOOL	0,00016998800000000	1,74244
SMC3	0,00298343000000000	1,74338
LOC105376575 /// NUCB2	0,00344341000000000	1,74347
C2orf72	0,00000796116000000	1,74364
C6orf89	0,00007780070000000	1,74407
FMR1	0,00072553500000000	1,74445
DTYMK	0,00135238000000000	1,74551
CENPV	0,00167139000000000	1,74569
FIGNL1	0,00044724700000000	1,74581
NUDT3	0,00401109000000000	1,74642
CACYBP	0,00019690300000000	1,74672
BAG2	0,00362007000000000	1,74699
KIAA1958	0,00001320750000000	1,74702
RAP2C	0,00180572000000000	1,74708
PI4KB	0,00000024879100000	1,74952
ARPC5	0,00057306800000000	1,74974

NVL	0,000033858000000000	1,74978
AGPAT3	0,000271316000000000	1,75022
ABL2	0,00000000841602000	1,7503
PLA2G4C	0,000289926000000000	1,75034
HSDL1	0,000137678000000000	1,75041
LOC102724252	0,000847689000000000	1,75059
MAGIX	0,000001652230000000	1,75104
NFIX	0,000395233000000000	1,75125
PIAS4	0,000004013720000000	1,75201
COX20	0,000404434000000000	1,75215
WASF1	0,001422820000000000	1,75234
PRLR	0,003094240000000000	1,75268
SCLY	0,000541483000000000	1,75296
SAR1B	0,000355325000000000	1,75357
FMR1	0,000562621000000000	1,75395
DIAPH2	0,000021385100000000	1,75399
PMS2P2	0,000022985200000000	1,75453
SMARCA4	0,000013683900000000	1,75501
KDM5B	0,005309760000000000	1,75522
MARCHF8	0,000096306700000000	1,75538
ZNF623	0,000085687900000000	1,75658
F11	0,000047199200000000	1,75802
GNPAT	0,000000144717000000	1,75802
DNMT3B	0,000029221000000000	1,7583
MROH2A	0,005417680000000000	1,75834
CENPE	0,000226081000000000	1,7592
APLP2	0,001411690000000000	1,75953
HIPK2	0,000003310020000000	1,76008
HDAC4	0,001148770000000000	1,76147
USP49	0,00000001124860000	1,76264
GPAA1	0,000011248500000000	1,76311
OPLAH	0,000490498000000000	1,7635
TRIM24	0,000015786300000000	1,76369
FAM78B	0,000141618000000000	1,7642
KIF15	0,000470399000000000	1,76528
FBXO16 /// ZNF395	0,000026805300000000	1,76541
CDC42BPA	0,00000005436080000	1,76656
KIZ	0,000384410000000000	1,76675
YAP1	0,000423136000000000	1,7668
FEN1	0,004946940000000000	1,76696
GPAA1	0,000001419420000000	1,76748
TBC1D16	0,000040240800000000	1,76818
THOC2	0,000006136910000000	1,76825
CDCA8	0,004048170000000000	1,76836
SNX27	0,000000657179000000	1,76852

KIF18B	0,000534367000000000	1,76894
RNF217	0,003943930000000000	1,76996
CUL4B	0,000526923000000000	1,77005
LOC105379744 /// LOC441259 /// PMS2P5 /// POLR2J2 /// POLR2J3	0,000317281000000000	1,77088
BEND7	0,000003091920000000	1,77111
TMPO	0,000420623000000000	1,77157
LOC105374450	0,000453370000000000	1,7719
MED27	0,000156661000000000	1,77263
UPF3B	0,000478836000000000	1,77264
TMCO1	0,000000572033000000	1,77279
CEP350	0,000005865130000000	1,77343
TAF1	0,000353726000000000	1,7735
TUFT1	0,000994294000000000	1,77495
GTF2H2B	0,004756270000000000	1,77505
DECR2	0,005116100000000000	1,77576
NUPR1	0,003173280000000000	1,77597
RHOBTB3	0,000219850000000000	1,77613
LOC100506302	0,000000859689000000	1,77629
FAM20B	0,000030038700000000	1,77638
STIL	0,000397228000000000	1,77642
TCF19	0,003411150000000000	1,77857
WHSC1	0,00000000948919000	1,77883
REPIN1	0,000002048880000000	1,77884
GLUL	0,000266516000000000	1,77914
DEPDC1	0,005034260000000000	1,77969
AP3M1	0,000005451720000000	1,78088
USP49	0,000058317700000000	1,78199
LOC105372824 /// PDXK	0,000033100600000000	1,7831
PHF6	0,000280829000000000	1,78318
TRIM24	0,000000141947000000	1,78335
KBTBD7	0,002271840000000000	1,7835
LOC101930114	0,000006782730000000	1,78423
HACD3	0,001472090000000000	1,78433
DNASE1L1	0,000012094300000000	1,7846
KIF14	0,000719980000000000	1,78529
MCM8	0,000235360000000000	1,78565
JMJD4	0,000006127880000000	1,78675
CNST	0,000000538077000000	1,78697
YY1AP1	0,000115496000000000	1,78736
POLR2J4	0,000003958430000000	1,78853
APOOL	0,002128350000000000	1,78916
GM2A	0,000000730276000000	1,78968
STYX	0,000002376930000000	1,78996
CASK	0,000285687000000000	1,79047

CNNM3	0,000180939000000000	1,79066
DESI2	0,004107020000000000	1,79132
ZDHHC9	0,000390389000000000	1,79138
LAMP2	0,000662463000000000	1,79151
ITPR2	0,001882890000000000	1,79159
UHRF1	0,002909610000000000	1,79313
ITPR2	0,000451527000000000	1,79327
CLCN5	0,000453330000000000	1,79441
LHX9	0,000386321000000000	1,79483
F11	0,004108120000000000	1,79509
TLE1	0,000005812200000000	1,79527
TRPM3	0,002882310000000000	1,79537
CUL4B	0,000480204000000000	1,79543
TMEM74B	0,000470212000000000	1,79613
SETDB1	0,000002146020000000	1,79641
RALGPS2	0,000023570200000000	1,79652
ZCCHC9	0,000200565000000000	1,79796
LOC100996756	0,000784387000000000	1,79825
CHST13	0,003191220000000000	1,79867
SLC38A7	0,000012007000000000	1,79906
RAB29	0,003411860000000000	1,79943
TOMM40L	0,000514590000000000	1,80016
ZSCAN30	0,000183443000000000	1,80029
AIFM2	0,000004902030000000	1,80121
GRB10	0,001377710000000000	1,80131
AMACR	0,001755120000000000	1,80174
HES6	0,000011193100000000	1,80179
SGPL1	0,001951600000000000	1,80214
PLEKHA5	0,000254134000000000	1,80271
SHH	0,001309220000000000	1,80344
LYSMD1	0,000167552000000000	1,80362
MTX1	0,000002133810000000	1,80428
MAP4K4	0,000330670000000000	1,80433
ZNF302	0,000000619448000000	1,80525
SLAIN2	0,000090585600000000	1,80588
IRS1	0,001315790000000000	1,80614
NTPCR	0,000014961500000000	1,80619
BGLAP /// PMF1-BGLAP	0,000287318000000000	1,80629
BCAP31	0,002348560000000000	1,80711
MID2	0,000604006000000000	1,80753
ALDH1L1	0,000241146000000000	1,80837
NFATC3	0,001058040000000000	1,80874
SCAMP3	0,003630150000000000	1,80899
LINC01419	0,005351220000000000	1,80982
SLC2A4RG	0,000000281520000000	1,81013

ZKSCAN1	0,00006387410000000	1,8106
LOC105379878	0,00094895500000000	1,81073
LOC100129917	0,00043656200000000	1,81287
BTG3	0,00039779700000000	1,81293
CRIP3	0,00014555400000000	1,81319
LOC100288570	0,00000185486000000	1,81404
PPP6R2	0,00066292600000000	1,81467
ATAD2	0,00127100000000000	1,8147
CCDC138	0,00009031210000000	1,81495
SIX5	0,00000037065300000	1,81508
KLHL12	0,00018232400000000	1,81575
ATAD2	0,00107996000000000	1,81795
TRIM50	0,00306824000000000	1,81895
ZNF680	0,00179784000000000	1,82043
ZNF281	0,00019494700000000	1,8205
H3F3A /// H3F3AP4	0,00000009185470000	1,82152
FHIT	0,00000977588000000	1,82163
ESPL1	0,00445579000000000	1,82173
NEIL3	0,00073043000000000	1,82182
WHSC1	0,00000113386000000	1,82192
ZNRD1-AS1	0,00000191802000000	1,82275
USP21	0,00000630379000000	1,82286
TTL	0,00006819260000000	1,8241
PSMB4	0,00000000728639000	1,8243
EPRS	0,00000958017000000	1,82436
VSIG10	0,00018310100000000	1,82442
ATXN7L3B	0,00120095000000000	1,82456
RBM8A	0,00000055266300000	1,82577
DESI2	0,00005142660000000	1,82583
FAM21C	0,00000036470300000	1,82631
FGGY	0,00110874000000000	1,82724
MAST3	0,00026983500000000	1,8274
NHSL1	0,00032224800000000	1,82743
RBBP5	0,00000494163000000	1,82771
CHRM3	0,00279906000000000	1,82806
MTMR11	0,00181261000000000	1,83011
CNIH4	0,00030860600000000	1,83068
FBXO43	0,00035953500000000	1,83157
EPRS	0,00003376930000000	1,83353
SCML1	0,00076197900000000	1,8339
SEC23B	0,00002579480000000	1,8339
SLC22A23	0,00005544830000000	1,8341
ZNF652	0,00000133534000000	1,83425
NWD2	0,00283085000000000	1,83444
SLC35B4	0,00000836434000000	1,83456

LOC100996720 /// LOC100996740 /// LOC642441 /// LOC730257	0,000320257000000000	1,83493
KCNK1	0,000730335000000000	1,835
EPS8L3	0,000088684700000000	1,83605
SCARA3	0,000557750000000000	1,83656
SNTG1	0,000383251000000000	1,83658
FAM213A	0,000005252710000000	1,83829
CHPT1	0,002786100000000000	1,83897
NEK3	0,003257700000000000	1,83941
TDRKH	0,000490676000000000	1,83961
TRIP13	0,000145597000000000	1,84072
LAMTOR2	0,000152194000000000	1,84176
LARP1	0,000690799000000000	1,84191
ANGEL2	0,000000030405200000	1,84291
HNRNPU	0,000278478000000000	1,84299
MROH2B	0,004821210000000000	1,84349
DUSP23	0,000002183880000000	1,84393
TIMELESS	0,000412742000000000	1,84406
MCAM	0,000133238000000000	1,84414
RCOR3	0,000033451000000000	1,84472
FOXN3	0,000002874640000000	1,84549
SOCS5	0,000397964000000000	1,84626
AKR1C1	0,000202355000000000	1,84699
AMACR	0,003246610000000000	1,84707
RPS6KA3	0,000403440000000000	1,8475
CD99L2	0,000418152000000000	1,84809
IRAK1	0,002684080000000000	1,84913
KLHL7	0,004935250000000000	1,85045
GPHN	0,004704280000000000	1,85128
CCDC117	0,000006831570000000	1,85164
NTPCR	0,002157820000000000	1,85273
PIGC	0,000144153000000000	1,8528
DNAJC12	0,000291740000000000	1,85293
RPL22L1	0,001899500000000000	1,85311
C1orf58	0,000085157800000000	1,85511
CCDC170	0,005000600000000000	1,85521
NUDT19	0,000047338500000000	1,85549
BRIP1	0,002165800000000000	1,85555
TROVE2	0,004451020000000000	1,85571
IPO9	0,000000525730000000	1,85669
TOR1AIP2	0,001346960000000000	1,85682
THNSL1	0,000101399000000000	1,85689
C1orf131	0,000002179400000000	1,85793
DUSP9	0,000072205500000000	1,85795
CRNDE	0,001805060000000000	1,8595

NCAPD2	0,000056206900000000	1,8595
GTF2IP20	0,000765909000000000	1,86025
TBL1X	0,002463790000000000	1,86066
NUMA1	0,000019682000000000	1,86082
TMEM38B	0,000623829000000000	1,86177
BRCC3	0,000352856000000000	1,86237
ZBED5-AS1	0,000167119000000000	1,86255
LGALS8	0,000152381000000000	1,8648
RAB11FIP2	0,000016242500000000	1,86666
F8A1 /// F8A2 /// F8A3	0,000019986900000000	1,86725
TARBP1	0,00000030273700000	1,86732
ARID4B	0,000140338000000000	1,86765
HSDL2	0,000158452000000000	1,86842
MPHOSPH9	0,000011150000000000	1,86889
MSH5-SAPCD1 /// SAPCD1	0,000624734000000000	1,86959
SHC3	0,002816710000000000	1,86973
LOC440982 /// ZIC1	0,001279570000000000	1,87056
GABPB2	0,001467820000000000	1,8707
CDC25C	0,000331616000000000	1,87147
FLJ16734	0,000779169000000000	1,87254
SAMM50	0,002917260000000000	1,87331
JAZF1	0,000070902400000000	1,8754
RCOR3	0,000116298000000000	1,87568
NUCKS1	0,000599523000000000	1,87769
ARNT	0,000167073000000000	1,87786
SIX4	0,00000426962000000	1,87794
HSDL2	0,002708240000000000	1,87949
VPS72	0,000009036380000000	1,8809
TTC9	0,000429360000000000	1,88602
SPC25	0,004812760000000000	1,88604
UBAP2L	0,000695609000000000	1,88689
LIMS3-LOC440895 /// LOC100288570 /// LOC100507334 /// LOC440895	0,003696650000000000	1,88798
ZBTB33	0,000174766000000000	1,88805
LOC284926	0,000118711000000000	1,88818
NEDD4	0,002447420000000000	1,89002
CREB3L4	0,00000089093600000	1,89019
PIK3C2B	0,000071149800000000	1,89048
PPM1L	0,002406310000000000	1,89158
MRPS31P5 /// THSD1	0,003654860000000000	1,89167
TMEM38B	0,000577802000000000	1,89396
LOC285181	0,000343094000000000	1,89401
ZNF563	0,000191178000000000	1,89501
KIF2C	0,001220710000000000	1,89975
ZXDB	0,003749540000000000	1,8999

NPL	0,000805960000000000	1,90119
F11	0,000048195900000000	1,90133
CDC42BPA	0,000008140290000000	1,90162
KIAA1551	0,001790030000000000	1,90185
HELLS	0,004688500000000000	1,90455
EVI5	0,001992340000000000	1,90518
CRLS1	0,001016090000000000	1,90521
ZFYVE16	0,000000817392000000	1,9054
MKI67	0,000721689000000000	1,90659
FAM53A	0,000102866000000000	1,90685
DCAF8	0,000230321000000000	1,90749
ACSM5	0,001576160000000000	1,90836
FITM2	0,000004192000000000	1,90869
LOC101927330	0,000001790490000000	1,91028
LRRC2	0,000302669000000000	1,91036
GATAD1	0,000229449000000000	1,91235
SDHC	0,000021676400000000	1,91305
SMG7	0,000258944000000000	1,91322
CKMT2-AS1	0,003429930000000000	1,914
DTL	0,005064660000000000	1,91498
LOC105376793 /// LOC105376805	0,000002465840000000	1,91515
H3F3A /// H3F3AP4	0,000000333090000000	1,91562
ADNP	0,000000187730000000	1,91615
SLCO1A2	0,000001245920000000	1,91625
OTUD7B	0,000005093370000000	1,91651
HDAC8	0,000631888000000000	1,91653
ZNF281	0,000056382200000000	1,91685
KCTD3	0,000000607196000000	1,91701
CTNBL1	0,000929152000000000	1,91748
FAM20B	0,000007481610000000	1,91861
SCN8A	0,000004060210000000	1,91931
GPSM2	0,000785712000000000	1,91995
LYPLAL1	0,000092269600000000	1,92058
ERC1	0,000805207000000000	1,92089
ZBED6	0,000118295000000000	1,92119
STON2	0,001013910000000000	1,92133
RNASEH2A	0,000972172000000000	1,92144
ARNT	0,000066432200000000	1,92164
MAP4K4	0,000000059950300000	1,92215
THOC2	0,000019164600000000	1,92257
UNKL	0,000993114000000000	1,92405
DISP1 /// LOC102724017	0,000001348290000000	1,92415
MAP2	0,002125900000000000	1,92419
LOC101928076	0,001617590000000000	1,92707

DPM3	0,000103920000000000	1,93086
LINC00894	0,000005522730000000	1,93096
SLC25A5-AS1	0,000110634000000000	1,93118
LOC101928424	0,000038845500000000	1,93125
PTPRG	0,001937180000000000	1,93135
PIGM	0,00000000660233000	1,93143
AHCTF1	0,000009116010000000	1,93224
SFXN1	0,002143590000000000	1,93461
TAF1A	0,000603095000000000	1,93532
USP21	0,000053655900000000	1,93575
RABIF	0,000001014900000000	1,93605
CHDH	0,000044402200000000	1,9367
SEPTIN4	0,004312120000000000	1,93731
CCDC88A	0,001984980000000000	1,93791
PRKCA	0,000038859200000000	1,93796
TSEN15	0,002666670000000000	1,93954
USP21	0,00000065776900000	1,94065
UCKL1 /// ZNF512B	0,000005002300000000	1,94073
IPO9	0,000001152630000000	1,94346
SMC3	0,000035882600000000	1,94359
IQCH	0,002236970000000000	1,94414
CENPU	0,000313611000000000	1,94535
NUCKS1	0,000008110620000000	1,94608
SKP2	0,000879318000000000	1,95086
LOC155060	0,00000036737500000	1,95104
YPEL1	0,001511660000000000	1,9519
RTTN	0,000449318000000000	1,95789
LGALS8	0,00000000420248000	1,95832
LOC646588	0,002080380000000000	1,95834
PANX2	0,004346360000000000	1,95836
XRCC6BP1	0,000742211000000000	1,95873
H2AFX	0,000010766000000000	1,95925
PCDHB14	0,002882830000000000	1,95989
DUXAP8 /// LINC01296	0,003443080000000000	1,96107
ERBB3	0,000027551800000000	1,96114
TLE1	0,000193828000000000	1,96132
COG2	0,000018357200000000	1,96143
EFNA2	0,000232551000000000	1,96167
ZMYM3	0,00000000874904000	1,96216
UBAP2L	0,000143324000000000	1,96232
LOC441242	0,000004100650000000	1,96243
CCDC15	0,001084180000000000	1,96291
CNIH4	0,005009340000000000	1,96687
ASXL2	0,000113032000000000	1,96725
FGF21	0,001174480000000000	1,96865

FAM149B1	0,000021876100000000	1,96887
TADA1	0,000408160000000000	1,97023
LOC100130093 /// SNAP47	0,000001668860000000	1,97143
PMF1	0,000013581800000000	1,9715
CKAP4	0,000008514480000000	1,97193
ZNF30	0,000145248000000000	1,97307
CGNL1	0,001013120000000000	1,97381
PPP1R16A	0,000001487550000000	1,97398
NEK5	0,005032120000000000	1,97436
GREB1L	0,000619779000000000	1,97447
SPC24	0,000546368000000000	1,97505
LOC105375172	0,000367992000000000	1,97584
INHBA	0,002459730000000000	1,97604
MTR	0,000134713000000000	1,9771
INTS7	0,000058898900000000	1,97963
GPHN	0,001718550000000000	1,97979
SMYD2	0,000003892190000000	1,98108
ZSWIM5	0,002019070000000000	1,98193
RRP15	0,001157250000000000	1,9842
AMMECR1	0,001548330000000000	1,98436
H3F3A /// H3F3AP4	0,000000241979000000	1,98459
NFXL1	0,000860954000000000	1,98467
ARHGEF37	0,000026846200000000	1,98476
SRSF3	0,000191621000000000	1,98689
RAB4A /// SPHAR	0,000082110300000000	1,98784
MORF4L2-AS1	0,000005514520000000	1,98917
ANKRD35	0,000045493500000000	1,99008
CADM1	0,000595998000000000	1,99017
PROX1	0,000043680800000000	1,99252
VPS45	0,000005822930000000	1,99438
RGS5	0,000323418000000000	1,99529
SLC22A4	0,003039950000000000	1,9992
HNRNPU	0,000179494000000000	1,99944
IRF6	0,000005134090000000	1,99953
LAMA3	0,001218000000000000	2,00136
DNAH12	0,001433030000000000	2,00146
KIAA0101	0,000711084000000000	2,00244
DNAJC3-AS1	0,000000810672000000	2,00312
GREB1L	0,000002194180000000	2,00479
CCDC53	0,000314825000000000	2,00712
TCFL5	0,000507225000000000	2,00937
IL6R	0,000170507000000000	2,01
CNIH4	0,000071441800000000	2,01087
GGPS1	0,000059456800000000	2,01122
BAG2	0,002010830000000000	2,01234

IDH1	0,00015323000000000	2,01253
BMP4	0,00024406100000000	2,01389
CADM1	0,00180098000000000	2,0144
RC3H1	0,00003229550000000	2,0147
PTPRG	0,00024918900000000	2,01488
UNC13B	0,00000025686900000	2,01592
TMEM38B	0,00008082200000000	2,01627
BTG3	0,00354726000000000	2,0171
LOC100134822	0,00000790350000000	2,01899
HEXA	0,00023863700000000	2,02032
UBE2T	0,00049718000000000	2,02113
EFNA4	0,00000011317200000	2,02179
LGALS8	0,00000039145000000	2,02234
LOC257396	0,00135702000000000	2,02288
LOC730102	0,00073793900000000	2,02385
NEDD4L	0,00128060000000000	2,02626
KDM5B	0,00003880330000000	2,02634
CDHR5	0,00092133300000000	2,02905
FNTB	0,00000416184000000	2,03034
LOC730101	0,00004557090000000	2,03268
ERBB3	0,00000115577000000	2,03528
MSTO1	0,00000340746000000	2,03559
NUAK1	0,00022284700000000	2,03691
NUCKS1	0,00006165610000000	2,03872
SRGAP2B /// SRGAP2C	0,00219939000000000	2,03905
STYXL1	0,00032377900000000	2,04207
IL6R	0,00063008200000000	2,04373
UBE2Q1	0,00002679100000000	2,04388
SLC35G2	0,00000467498000000	2,0523
ATP6V0E2	0,00235077000000000	2,05508
DIEXF	0,00001116950000000	2,05617
TCFL5	0,00000490263000000	2,05799
CENPL	0,00091870900000000	2,0584
RRAGD	0,00105108000000000	2,05918
LAGE3	0,00009660860000000	2,06012
PREB	0,00008365600000000	2,06085
GMDS-AS1	0,00002918000000000	2,06247
GNAI1	0,00011749200000000	2,06313
SNTB1	0,00000585296000000	2,06315
UBE2Q1	0,00000020672400000	2,06324
MYCN	0,00035620500000000	2,06365
RMDN2	0,00010696200000000	2,06496
NIT1	0,00018067500000000	2,06784
RMI1	0,00000395862000000	2,07007
TLE1	0,00000519809000000	2,07338

SPX	0,00000676332000000	2,07471
DEFB132	0,00111317000000000	2,07507
CNST	0,00000520147000000	2,0761
HOMER1	0,00000002634600000	2,07803
PTK2	0,00000047812400000	2,07823
STXBP6	0,00410287000000000	2,07963
LOC284669	0,00002374620000000	2,0808
APOOL	0,00004903990000000	2,08095
CKMT2-AS1	0,00015601300000000	2,08097
COX20	0,00017120200000000	2,08218
RAB29	0,00025113100000000	2,08354
LOC101928291	0,00000544939000000	2,0851
UHMK1	0,00002379000000000	2,08538
MTR	0,00000331161000000	2,08909
FAM20A	0,00295604000000000	2,09019
SLC29A2	0,00000641725000000	2,0909
FLVCR1	0,00006265900000000	2,09132
XPOT	0,00000041340700000	2,0918
SLC25A43	0,00314597000000000	2,09356
TMEM150C	0,00316140000000000	2,09421
KLHL20	0,00000021389900000	2,09628
UBE2C	0,00003687630000000	2,09728
FAM189B	0,00000009968330000	2,09847
ACTN2	0,00101245000000000	2,1018
GLUD2	0,00036029800000000	2,10224
ACP6	0,00001240270000000	2,10342
CDKN2B	0,00002821900000000	2,10383
TDRKH	0,00000459233000000	2,10468
PTTG1	0,00015675300000000	2,1104
SYNC	0,00024423100000000	2,11135
UGGT1	0,00003122560000000	2,11484
METTL20	0,00008537570000000	2,1157
PRUNE	0,00005015310000000	2,11747
MANEAL	0,00037385500000000	2,1178
PSMG4	0,00008251700000000	2,11888
LOC101928000	0,00011081400000000	2,1217
GPAM	0,00240471000000000	2,12178
GLMP	0,00002737150000000	2,12212
IRF6	0,00201191000000000	2,1234
LINC01021	0,00012856600000000	2,12349
EFCAB2	0,00116985000000000	2,12523
SLC16A11	0,00011123100000000	2,12526
RMST	0,00072761000000000	2,12903
RAD51AP1	0,00297624000000000	2,13044
WDR59	0,00000875939000000	2,1325

SLC40A1	0,00022709800000000	2,13324
PPP1R3E	0,00008683070000000	2,13657
SRGAP2 /// SRGAP2B /// SRGAP2C	0,00410847000000000	2,13717
SOWAHA	0,00019703600000000	2,13847
GOLPH3L	0,00006540680000000	2,13871
RAB30-AS1	0,00000825085000000	2,13916
GBAP1	0,00002021420000000	2,14582
TOR1AIP2	0,00001174460000000	2,14947
UBQLN4	0,00000000022217200	2,14962
UGGT1	0,00000091678500000	2,15028
ZNF280C	0,00000311615000000	2,15201
GOLGA2P5	0,00008989210000000	2,15251
NUSAP1	0,00001535940000000	2,15253
SDHC	0,00000410505000000	2,15422
DBP	0,00308177000000000	2,1549
SH3RF2	0,00000364120000000	2,16024
BIRC5	0,00106576000000000	2,16109
DUXAP8 /// LINC01296	0,00135987000000000	2,16179
BOLA1	0,00000004244310000	2,1637
TDRKH	0,00006153050000000	2,16456
SMYD2	0,00043241000000000	2,16511
MLEC	0,00000000012454200	2,16549
WNK3	0,00061638300000000	2,16747
LOC100131262	0,00028152300000000	2,16857
FAM213A	0,00000191041000000	2,17949
CDK1	0,00119679000000000	2,18322
IRS1	0,00067541800000000	2,18331
ZKSCAN3	0,00001089620000000	2,19077
ZNF652	0,00003192980000000	2,19247
NKD1	0,00181475000000000	2,19264
MKI67	0,00049545500000000	2,19338
LOC105375624	0,00045133500000000	2,19358
MSH5 /// MSH5-SAPCD1	0,00000034592100000	2,19908
SRGAP2	0,00000869609000000	2,20166
SORD	0,00340515000000000	2,20248
TPX2	0,00067817800000000	2,20438
WNK3	0,00153797000000000	2,20847
MALAT1	0,00001747420000000	2,20988
STX4	0,00000028549500000	2,21075
SGOL2	0,00176059000000000	2,21096
FAM184A	0,00039348500000000	2,21466
ONECUT2	0,00392435000000000	2,21473
SEPP1	0,00036766100000000	2,21523
HEXA	0,00007402940000000	2,21562

ABCC6 /// ABCC6P1 /// ABCC6P2 /// LOC105369239	0,00222052000000000	2,21567
CDHR5	0,00073220600000000	2,22046
CRLS1	0,00004762900000000	2,22585
CADM1	0,00056107400000000	2,22854
SLC19A1	0,00022814300000000	2,2289
SRGAP2B	0,00166707000000000	2,23026
NUDT5	0,00000001666660000	2,2314
PPOX	0,00000000346835000	2,23291
SKIDA1	0,00008797770000000	2,23584
HELLS	0,00142205000000000	2,23623
DTL	0,00508371000000000	2,23829
ACTN2	0,00040185400000000	2,24224
RABEPK	0,00021738000000000	2,24294
NUSAP1	0,00003186390000000	2,24453
EIF4EBP2	0,00001238970000000	2,24548
ZBTB41	0,00010528900000000	2,2534
FOXRED2	0,00001357040000000	2,25359
NLRP11	0,00072288700000000	2,25832
OSR2	0,00000749411000000	2,25919
LOC344887	0,00418172000000000	2,26003
PNKD	0,00011701000000000	2,26312
CENPF	0,00000172877000000	2,26328
PHLPP1	0,00003969380000000	2,26399
SLC17A2	0,00245324000000000	2,26443
ASXL1	0,00005585830000000	2,2666
POLN	0,00247395000000000	2,26853
MPHOSPH9	0,00000807568000000	2,26937
RALGPS2	0,00000026864200000	2,27092
PSMD4	0,00010760200000000	2,27515
NUCKS1	0,00009465350000000	2,27546
HOXA13	0,00011317900000000	2,27559
PSMD4	0,00003189270000000	2,28032
B4GALT6	0,00000606443000000	2,2832
LRRC45	0,00000222299000000	2,28404
TRPM3	0,00331159000000000	2,28662
F5	0,00056781000000000	2,28669
CCDC34	0,00035155400000000	2,28731
GBA /// GBAP1	0,00004622770000000	2,28869
LOC105378367	0,00004620360000000	2,28961
ASPCR1	0,00004311610000000	2,28981
SAC3D1	0,00000168309000000	2,30435
TAPT1-AS1	0,00005941270000000	2,30742
FLVCR1	0,00006010540000000	2,30941
MBNL3	0,00011069800000000	2,31029

FDPS	0,00065483900000000	2,31109
ABHD1	0,00004287770000000	2,31452
HSDL2	0,00000544832000000	2,31472
MLEC	0,00000002704980000	2,3154
ICK	0,00039270800000000	2,31572
TBCE	0,00000493138000000	2,31729
EDEM3	0,00001097690000000	2,31873
GSTA4	0,00010841000000000	2,32504
ZBED3	0,00000507500000000	2,3316
CPPED1	0,00002859890000000	2,33563
TOR1AIP2	0,00009171750000000	2,33862
HELLS	0,00237409000000000	2,34912
NOTUM	0,00362869000000000	2,34951
C5orf24	0,00001880410000000	2,35167
ANP32E	0,00463597000000000	2,35181
PPP1R12B	0,00050479900000000	2,35416
MPHOSPH9	0,00001279980000000	2,35768
EML6	0,00079388100000000	2,3646
CEP55	0,00051839600000000	2,36586
PCAT6	0,00000324606000000	2,36961
RNF43	0,00287188000000000	2,37259
SLC16A10	0,00030266700000000	2,3754
NEK3	0,00007065530000000	2,37846
EZH2	0,00002701800000000	2,37971
CDKN2A	0,00000067609200000	2,38062
SEC14L2	0,00316365000000000	2,38212
CD36	0,00016595300000000	2,38772
TRPM3	0,00128960000000000	2,38877
PRKAB2	0,00015823400000000	2,38884
C1orf226	0,00002552070000000	2,39197
APOOL	0,00003683880000000	2,39335
IQCH	0,00291296000000000	2,39535
PGBD1	0,00000000595707000	2,3984
ITPR2	0,00005929400000000	2,40333
HOXA13	0,00042331200000000	2,40807
CAT	0,00000180425000000	2,41293
POLR2J4	0,00000097497400000	2,4148
CKAP4	0,00000004809050000	2,41488
TP53I3	0,00128256000000000	2,41567
PDE4DIP	0,00005173480000000	2,41572
ALDH3A1	0,00120935000000000	2,42696
EIF4EBP2	0,00000025407500000	2,42843
TBCE	0,00000000250903000	2,44074
MREG	0,00001840470000000	2,44712
EFHD1	0,00177651000000000	2,45414

PRKAB2	0,000012786100000000	2,46126
SQLE	0,002382810000000000	2,4619
FOXMI	0,000049466200000000	2,46572
PHYHIPL	0,000004402270000000	2,46573
ZNRF3	0,001029320000000000	2,46612
PSPH	0,001769380000000000	2,46881
LOC284561	0,005074400000000000	2,47225
GINSI	0,000494174000000000	2,47316
ZBED3	0,000001130670000000	2,47388
ONECUT2	0,000940115000000000	2,47441
NKAIN2	0,000800273000000000	2,48601
RORC	0,001717890000000000	2,48761
PRKAB2	0,000004878320000000	2,48815
CDK1	0,001593860000000000	2,49021
MKI67	0,000308450000000000	2,49096
CLDN15	0,000000110091000000	2,49133
CDKN3	0,000666479000000000	2,50424
RNF187	0,000002844540000000	2,51327
LOC441155 /// ZC3H11A	0,000004617280000000	2,51335
BUB1	0,000437401000000000	2,52197
SP5	0,000012712700000000	2,52328
TBX3	0,000042334800000000	2,53346
SGOL2	0,000179273000000000	2,53916
ISX	0,001046200000000000	2,53976
PSMD4	0,00000000635057000	2,54163
HFE2	0,000120218000000000	2,5427
TTK	0,000189352000000000	2,54731
CENPW	0,000001413260000000	2,54859
TRIM71	0,000367727000000000	2,5511
RBM24	0,000349313000000000	2,55699
SCN8A	0,000000107677000000	2,56257
C1QTNF3	0,001812250000000000	2,56402
GPAM	0,000533882000000000	2,57032
PRLR	0,000073523500000000	2,58433
MIR181A2HG	0,000382390000000000	2,60023
PDZK1	0,000000374018000000	2,60056
DEPDC1	0,001463920000000000	2,60234
CPPED1	0,000001243090000000	2,60892
CRLS1	0,001600240000000000	2,61305
CDCA3	0,000015994100000000	2,61453
E2F8	0,001830820000000000	2,61907
GABRE	0,000127625000000000	2,62038
CA14	0,003439550000000000	2,62704
LOC105377135 /// LOC401068	0,000008456160000000	2,63174
PSMB4	0,000013692500000000	2,63459

LINC01127	0,00000183722000000	2,64131
SATB2	0,00000100440000000	2,64201
GPER1	0,00000144647000000	2,64259
ARHGEF7	0,00046469000000000	2,64414
GFRA1	0,00150283000000000	2,64746
TPR	0,00000147553000000	2,64763
SLC2A5	0,00097461500000000	2,65141
NCAPG	0,00001442670000000	2,65361
CXorf57	0,00191479000000000	2,67604
TRIM55	0,00000162215000000	2,68596
LOC105374937	0,00218637000000000	2,68648
C1orf43	0,00000005181250000	2,6868
ITPR2	0,00003317570000000	2,69126
CIART	0,00009050270000000	2,70244
ACSM2B	0,00003094080000000	2,70862
MRAP2	0,00043182400000000	2,71133
ADRBK2	0,00316574000000000	2,71508
ONECUT2	0,00026607100000000	2,72029
FIGNL1	0,00000304413000000	2,72536
ASPM	0,00000280677000000	2,73138
CENPA	0,00188361000000000	2,76497
EPHX1	0,00019161600000000	2,76622
SLC16A10	0,00038885900000000	2,771
KLHL13	0,00000922313000000	2,77683
LOC102724593	0,00000000264607000	2,77807
KLHL20	0,00000088647700000	2,78368
MBNL3	0,00001088520000000	2,79328
PRR11	0,00059471700000000	2,80267
CELF6	0,00098442900000000	2,81818
MAP3K13	0,00181035000000000	2,82045
DLG5	0,00000152640000000	2,82617
THOP1	0,00000141322000000	2,85899
DUT	0,00019004000000000	2,85906
CDC20	0,00048825200000000	2,86757
ONECUT2	0,00035490700000000	2,86832
FRMD3	0,00200590000000000	2,88092
LINC01549	0,00242649000000000	2,90356
GAD1	0,00066154000000000	2,90359
SH3RF2	0,00000025912000000	2,90394
ZBTB18	0,00000000353028000	2,90825
AXIN2	0,00325753000000000	2,93497
RAD54B	0,00002285280000000	2,94158
TMEM255A	0,00456789000000000	2,9553
GPR158	0,00003057500000000	2,96146
PRC1	0,00001795480000000	2,96737

ZNF385D	0,00217522000000000	2,98045
LOC286382	0,00024257300000000	2,98552
PII5	0,00002200850000000	2,99812
YPEL1	0,00254503000000000	3,00503
WNT5A	0,00093870700000000	3,01696
NCAPG	0,00000017262100000	3,03167
RUSC1-AS1	0,00000015856700000	3,0359
DSG1	0,00020907500000000	3,04237
LOC102723493	0,00028656200000000	3,05343
MBNL3	0,00006978010000000	3,0591
KIAA1551	0,00009325020000000	3,05949
TBX3	0,00001260530000000	3,06955
CCNB2	0,00000847490000000	3,0703
MELK	0,00001373590000000	3,07999
CDKN3	0,00008613630000000	3,0931
ANKFN1	0,00244795000000000	3,11048
RASGRF1	0,00142294000000000	3,12492
CES3	0,00000065056600000	3,14162
C1orf112	0,00000008921230000	3,14409
LOC157273	0,00000437578000000	3,16758
RRM2	0,00022499000000000	3,16912
SLC16A1-AS1	0,00000012745600000	3,18378
KIF11	0,00017898900000000	3,19227
NDC80	0,00000096577400000	3,2178
FGF13	0,00145209000000000	3,22474
C1orf53	0,00001770000000000	3,2398
BUB1B	0,00000395046000000	3,25547
ZNF652	0,00020705500000000	3,25845
GPC3	0,00000000177620000	3,26303
NEK2	0,00001631430000000	3,27075
TPR	0,00000000125323000	3,27459
CDKN2C	0,00004829420000000	3,28736
RRM2	0,00064428600000000	3,2963
ILDR2	0,00190242000000000	3,33608
NUF2	0,00001812070000000	3,35868
DLEU2	0,00000079549200000	3,36832
CCNB1	0,00005345910000000	3,38035
ZIC2	0,00270075000000000	3,40987
ODAM	0,00239104000000000	3,41474
LRFN5	0,00163243000000000	3,43001
SSTR1	0,00034189500000000	3,4304
LOC100507389	0,00080584900000000	3,43232
KIF4A	0,00000307390000000	3,46214
SLC22A11	0,00383038000000000	3,46767
PLPPR1	0,00151563000000000	3,47613

RHEB	0,00000969151000000	3,49167
GLUL	0,00019630900000000	3,49557
UBE2QL1	0,00008036780000000	3,49747
LAMA3	0,00021574900000000	3,52486
KIF20A	0,00000182153000000	3,53131
CDK1	0,00005773600000000	3,53635
HIST1H3H	0,00000254932000000	3,55767
COL7A1	0,00333533000000000	3,58528
GREB1	0,00018551800000000	3,5885
IRX3	0,00011993600000000	3,66364
RACGAP1	0,00000018157000000	3,68034
HMMR	0,00001239020000000	3,68562
CCNB1	0,00014625200000000	3,68782
CRNDE	0,00516489000000000	3,696
DYNC1I1	0,00039234100000000	3,70775
TBX3	0,00001164600000000	3,71183
ACTN2	0,00009887670000000	3,78444
E2F7	0,00000614500000000	3,79095
CAP2	0,00000000512561000	3,81886
LOC105374984	0,00000000004363720	3,82576
SMPX	0,00000246733000000	3,83006
DLGAP5	0,00035558800000000	3,85418
ACSM2A	0,00365627000000000	3,86719
FIGF /// PIR-FIGF	0,00079636600000000	3,91679
TOP2A	0,00003170830000000	3,92212
KCNJ5	0,00031045100000000	3,955
FAM72A /// FAM72B /// FAM72C /// FAM72D	0,00000735222000000	3,99105
FRMD3	0,00344062000000000	3,99372
KCNU1	0,00029178200000000	4,02775
ASPM	0,00000027993200000	4,0865
CFHR5	0,00040577700000000	4,17537
CTNNA2	0,00078605000000000	4,27608
SORD	0,00000440214000000	4,27801
GLUL	0,00019230700000000	4,33345
CENPF	0,00000001321280000	4,41354
KIF14	0,00000073506100000	4,48097
PBK	0,00000267471000000	4,4888
GLUL	0,00243706000000000	4,49698
HOXA3	0,00012883400000000	4,71306
CAP2	0,00000000000125813	4,89474
LOC105374676	0,00009304810000000	4,9094
ANLN	0,00000146584000000	4,9601
HOXA13	0,00000893771000000	5,31531
FAM83D	0,00000185128000000	5,68711

HMMR	0,00000049461600000	5,83033
ASPM	0,00000043698000000	5,95205
ALPK2	0,00000119841000000	5,97237
PCOLCE2	0,00012002100000000	6,16766
LGR5	0,00176765000000000	6,28953
TOP2A	0,00000039455500000	6,53637
ZIC1	0,00006631020000000	6,75627
DHRS2	0,00003261360000000	9,02127
GPC3	0,00000008507700000	9,04519
PAGE4	0,00017711600000000	9,44491
TRIM55	0,00000000614148000	13,4164
SPINK1	0,00024912200000000	13,5554
REG3A	0,00075565600000000	22,7566



EK 8: GSE69715 veri setinde bulunan HCC doku örneklerinde, komşu normal karaciğer dokusuna göre ekspresyonu en az 1,5 kat azalan genlerin listesi.

Gen sembolü	p-değeri(Tümörde, komşu dokuya karşı)	Kat değişimi (Tümörde, komşu dokuya karşı)
EPCAM	0,00000000000000010	-111,027
TACSTD2	0,00000000000000037	-46,9373
CXCL6	0,00000009867370000	-20,5103
MYH4	0,00045475400000000	-18,038
KCNJ16	0,00000000011979300	-17,3666
CFTR	0,00000000019557400	-15,4913
CLDN10	0,00000000913506000	-13,3738
ITGB8	0,00000000007305870	-12,524
THBS1	0,00000004404440000	-12,4964
CXCL14	0,00000000010536600	-12,2261
IGHG1 /// IGHG3 /// IGHM /// IGHV4-31	0,00009806000000000	-12,1753
CHST4	0,00000000073569700	-12,1129
HGF	0,00000144823000000	-11,8145
KRT23	0,00000007264320000	-11,8119
CLIC6	0,00000000413428000	-11,7937
C9	0,00005424670000000	-11,5569
ANXA3	0,00000000196880000	-11,5232
FAM150B	0,00000000013730600	-11,3924
GABRP	0,00001592260000000	-10,9028
C7	0,00001442210000000	-10,5981
THBS1	0,00000024465700000	-10,5889
ID4	0,00000007832770000	-10,5596
JCHAIN	0,00036668900000000	-10,4461
PROM1	0,00000007590550000	-10,092
SDS	0,00000538071000000	-10,0578
CYAT1 /// IGLC1 /// IGLC2 /// IGLC3 /// IGLJ3 /// IGLV1-44 /// IGLV3-25 /// IGLV4-3	0,00006028420000000	-9,73332
KRT7	0,00000000126757000	-9,68451
CCL19	0,00011873200000000	-9,60986
RGS4	0,00000014528600000	-9,59391
FREM2	0,00000000070942900	-9,47609
SRPX	0,00000315315000000	-8,98011
DPT	0,00021437900000000	-8,94689
STEAP4	0,00000005425180000	-8,92585
PDGFRA	0,00006962500000000	-8,90447
IGLC1 /// IGLJ3	0,00005988340000000	-8,8035
FGFR2	0,00000423139000000	-8,51661
GLS2	0,00000709751000000	-8,45248
CXCL8	0,00003603760000000	-8,40603
THBS1	0,00000002052520000	-8,24278

BMS1P20 /// IGLC2 /// IGLC3 /// IGLJ2 /// IGLJ3 /// IGLL5 /// IGLV1-44 /// IGLV3-19 /// IGLV3-25	0,000040658600000000	-8,18201
LUM	0,002520390000000000	-8,15154
THRSP	0,000564776000000000	-8,1288
CXCL14	0,00000000095166600	-8,07445
SOCS3	0,00000413193000000	-8,06982
CYAT1 /// IGLC1 /// IGLC2 /// IGLC3 /// IGLC7 /// IGLJ3 /// IGLL5 /// IGLV1- 44 /// IGLV3-25 /// IGLV4-3	0,000038463600000000	-7,97821
IGKV1-39 /// IGKV1D-39	0,000474041000000000	-7,86378
GAS1	0,000038335600000000	-7,76626
SPINT2	0,00000000028585700	-7,68534
GPM6A	0,000283127000000000	-7,64944
DCN	0,000033444700000000	-7,5474
CYP39A1	0,00000981412000000	-7,5403
TMEM154	0,00000000951413000	-7,53203
UPP2	0,00000828484000000	-7,511
FGFR2	0,00000627632000000	-7,46097
BICC1	0,000061516800000000	-7,3953
GEM	0,000487776000000000	-7,31962
FOSB	0,000028588600000000	-7,20215
HAMP	0,000537970000000000	-7,18237
FXYD2 /// FXYD6 /// FXYD6-FXYD2	0,00000004946410000	-7,15506
MUM1L1	0,00000021185400000	-7,12422
TMEM45A	0,000612087000000000	-7,07439
DCN	0,000491649000000000	-7,07162
ELOVL7	0,00006007350000000	-7,01184
C11orf96	0,00000115255000000	-7,0052
NRG1	0,00001692370000000	-6,91051
GPM6A	0,000153839000000000	-6,74939
RASEF	0,00000000527269000	-6,73042
FCN2	0,000138574000000000	-6,72124
MT1M	0,000075871600000000	-6,70707
FXYD2	0,00000020812400000	-6,46522
NALCN	0,000018086600000000	-6,41891
IGH /// IGHA1 /// IGHA2	0,001560190000000000	-6,40332
TMEM27	0,00000051095300000	-6,39577
POU2AF1	0,000697295000000000	-6,31637
TGFA	0,00000000302278000	-6,28713
EPHA3	0,002414910000000000	-6,28065
FRAS1	0,000032959300000000	-6,26586
UNC93A	0,000062366000000000	-6,25721
GLS2	0,000061719200000000	-6,23621
ENPP2	0,000227909000000000	-6,11919

FOS	0,00001601930000000	-6,09464
ANK3	0,00000721633000000	-6,03332
SPP2	0,00002607310000000	-6,03188
IGK /// IGKC /// IGKV1-5 /// IGKV2-24	0,00025921600000000	-6,02298
CYP2B7P	0,00007893260000000	-5,96969
CRISPLD2	0,00000814490000000	-5,94532
MS4A1	0,00021609800000000	-5,90789
LIFR	0,00000131057000000	-5,89878
LIFR	0,00000122895000000	-5,88154
STEAP4	0,00000007285560000	-5,87767
CXCL12	0,00003675670000000	-5,86285
SH3YL1	0,00000000184832000	-5,75364
MMP7	0,00000157369000000	-5,74909
DCN	0,00021175700000000	-5,74865
IGK /// IGKC /// IGKV1-5 /// IGKV2-24	0,00041985900000000	-5,71989
ID4	0,00015787100000000	-5,70941
IGK /// IGKC /// IGKV1-5 /// IGKV2-24	0,00041808700000000	-5,70622
CDH19	0,00000519961000000	-5,64612
CD69	0,00023957900000000	-5,61929
ESRP1	0,00000111653000000	-5,59203
GABRB3	0,00006988740000000	-5,57988
RBP1	0,00000110291000000	-5,5333
TFPI2	0,00000097262300000	-5,53293
EDNRB	0,00003163770000000	-5,53134
IGHM	0,00060951100000000	-5,51898
IL7R	0,00028973600000000	-5,4733
DCN	0,00019808100000000	-5,46122
RGS2	0,00001627900000000	-5,43485
ID1	0,00000014954000000	-5,4322
ADAMTS1	0,00009214580000000	-5,42971
AQP1	0,00004245610000000	-5,4244
KRT19	0,00000070864000000	-5,41921
ARMCX3	0,00002454330000000	-5,41164
F3	0,00000488615000000	-5,39996
IGKV1-17	0,00180680000000000	-5,36486
CXCR4	0,00004261530000000	-5,29369
IL7R	0,00021901300000000	-5,28179
HGF	0,00002915500000000	-5,27783
ACKR3	0,00320507000000000	-5,26956
RBMS3	0,00000421402000000	-5,24022
FAM19A5	0,00000062881100000	-5,18923
PTGS2	0,00001333800000000	-5,18802
WDR72	0,00019393800000000	-5,18765
CDHR2	0,00000060732300000	-5,1616

HAL	0,003035840000000000	-5,14515
CTGF	0,005022040000000000	-5,09351
ABI3BP	0,001213070000000000	-5,07838
PLCXD3	0,000015635300000000	-5,07479
COLEC11	0,000095265100000000	-5,03625
RAB25	0,000003574840000000	-5,03158
MT1F	0,000041866300000000	-5,01195
MYC	0,000009738990000000	-5,00673
WDR72	0,000003541910000000	-4,98236
SERPINB9	0,00000000526264000	-4,96873
KMO	0,000002342150000000	-4,94393
SLC3A1	0,003030040000000000	-4,93925
KMO	0,000008535730000000	-4,9213
RBMS3	0,000031213200000000	-4,8972
SCD5	0,000011533900000000	-4,88403
APOF	0,000493819000000000	-4,87176
IER3	0,000002007440000000	-4,85827
IGKC	0,000527968000000000	-4,82792
IGK /// IGKC /// IGKV1-5 /// IGKV2-28 /// IGKV2D-28	0,000287084000000000	-4,82607
SOX6	0,000001438280000000	-4,82127
TMC4	0,00000005157760000	-4,80688
BEX2	0,001123760000000000	-4,80275
PKHD1	0,000058299200000000	-4,79236
EPHA2	0,00000000022573500	-4,77666
RSPO3	0,00000015354700000	-4,77387
THRSP	0,003172350000000000	-4,77358
GPRIN3	0,000001055570000000	-4,7674
DSEL	0,00000024573500000	-4,76259
HHIP	0,000105090000000000	-4,74584
TNFRSF21	0,00000004739000000	-4,69441
ENPP2	0,000230179000000000	-4,65841
ESRRG	0,000001291360000000	-4,63773
GALNT3	0,00000001549200000	-4,59648
ARMCX3	0,000087070800000000	-4,55925
RASEF	0,00000001979510000	-4,54703
CLIP4	0,000592965000000000	-4,54375
NPY1R	0,000002559900000000	-4,52077
AREG	0,000024995300000000	-4,51771
CYBRD1	0,001323700000000000	-4,5012
SEL1L3	0,000081255000000000	-4,49202
ANKRD36BP2	0,004379800000000000	-4,4918
SYTL3	0,00000006904220000	-4,48651
EPB41L4A	0,00000031316200000	-4,47637
IL1RL1	0,000200911000000000	-4,46593

EDNRB	0,00000603639000000	-4,46378
GPR171	0,00007778350000000	-4,46058
ZFPM2	0,00070237300000000	-4,46012
SMIM24	0,00017861000000000	-4,4576
ASPN	0,00177097000000000	-4,43324
SLC2A3	0,00001054780000000	-4,43134
DKK3	0,00114140000000000	-4,41831
RBMS3	0,00017778300000000	-4,40808
MRC1	0,00001080960000000	-4,39924
MT1F	0,00002253620000000	-4,39768
CYP3A7	0,00047621300000000	-4,39263
IGLL3P	0,00005104430000000	-4,38843
ADGRG7	0,00009920640000000	-4,38602
GPRIN3	0,00000223406000000	-4,37446
CYP1A2	0,00489512000000000	-4,36761
CXCL12	0,00000604079000000	-4,35709
FAM153A /// FAM153B /// FAM153C /// LOC100507387 /// LOC105377751	0,00000241295000000	-4,3533
PMEPA1	0,00003998840000000	-4,34344
IGFBP3	0,00214144000000000	-4,30176
PLGLB1 /// PLGLB2	0,00027405400000000	-4,29465
PWAR6	0,00000512270000000	-4,28201
BHLHE22	0,00028384900000000	-4,27417
CCBE1	0,00035127900000000	-4,26739
PDGFD	0,00010046100000000	-4,26367
GZMK	0,00023788100000000	-4,25251
PEG3	0,00037450000000000	-4,25188
IFI16	0,00000366049000000	-4,19989
FLRT2	0,00113618000000000	-4,19522
RND3	0,00000008771080000	-4,17798
CA2	0,00000062841200000	-4,1517
TIMP1	0,00014911600000000	-4,14517
CLEC4G	0,00069744300000000	-4,1396
CRIM1	0,00000549978000000	-4,12055
OIT3	0,00493513000000000	-4,10065
DPT	0,00014340200000000	-4,09903
CRIM1	0,00011510800000000	-4,05617
LURAP1L	0,00013276400000000	-4,05323
DSG2	0,00189820000000000	-4,04523
TUSC3	0,00114202000000000	-4,04177
ENPP5	0,00068780400000000	-4,03985
INMT	0,00015971500000000	-4,03353
HLA-DRA	0,00279658000000000	-4,02727
ANGPTL1	0,00003351340000000	-4,01431

PWAR6	0,00004190380000000	-4,00791
NNMT	0,00000053324600000	-3,98165
CLSTN2	0,00095493200000000	-3,96953
MYO10	0,00002675510000000	-3,96378
IPW	0,00000653775000000	-3,96032
ANK3	0,00000949786000000	-3,95905
C8orf4	0,00000527293000000	-3,95383
RGS1	0,00008491910000000	-3,9506
THBD	0,00015107300000000	-3,94728
FGFR2	0,00009942950000000	-3,89322
CAND2	0,00000000009641490	-3,89215
YBX3	0,00000009378670000	-3,88777
OLFML3	0,00070275500000000	-3,86835
PLAC8	0,00001467640000000	-3,86184
NCAM1	0,00035820900000000	-3,85757
ITGA9	0,00041622800000000	-3,8485
MFSD2A	0,00104622000000000	-3,84365
MT1G	0,00017098100000000	-3,82097
CLEC1B	0,00297055000000000	-3,81608
A2M	0,00002323240000000	-3,81459
DACH1	0,00000072234100000	-3,81082
CYP39A1	0,00000927339000000	-3,80547
FCN3	0,00223039000000000	-3,80421
CYR61	0,00010492100000000	-3,80415
CCL2	0,00007758430000000	-3,79938
CD24	0,00425659000000000	-3,79483
SLC12A2	0,00158185000000000	-3,7784
IFI16	0,00001267950000000	-3,76667
IGFBP3	0,00002999920000000	-3,76527
NR4A3	0,00023558600000000	-3,76236
SULF2	0,00016971600000000	-3,75832
CAPN6	0,00000761228000000	-3,75368
GPAT3	0,00002158250000000	-3,75019
EHF	0,00409443000000000	-3,72953
GSN	0,00000002593070000	-3,72822
MCC	0,00036964000000000	-3,72321
CRIM1	0,00004864590000000	-3,72315
CXCR4	0,00044462600000000	-3,72233
KLF4	0,00030568500000000	-3,72221
LIFR	0,00000005441250000	-3,71857
NAV2	0,00001855580000000	-3,71186
SEL1L3	0,00001719210000000	-3,70142
PDP1	0,00000427853000000	-3,69688
MT1H	0,00004071220000000	-3,68619
RAPGEF5	0,00001873390000000	-3,68514

MT1X	0,00001902700000000	-3,67984
SERPINB9	0,00010277200000000	-3,67464
PFKFB3	0,00000039531300000	-3,66317
PTGIS	0,00343903000000000	-3,66163
RGS1	0,00028590100000000	-3,64019
OSMR	0,00009416030000000	-3,63563
HSPB8	0,00106626000000000	-3,62173
LINC01093	0,00095890700000000	-3,62163
TAGAP	0,00028336700000000	-3,60017
FMO2	0,00028336400000000	-3,59699
GLRB	0,00002990680000000	-3,5714
ISG20	0,00000005311370000	-3,55017
HAND2-AS1	0,00189510000000000	-3,54433
PRELP	0,00032531000000000	-3,53627
FAM65C	0,00000186471000000	-3,53516
VTCN1	0,00004446320000000	-3,5306
COL4A3	0,00228842000000000	-3,51678
BCO2	0,00003282660000000	-3,50507
ZFP36	0,00000001925000000	-3,50309
EGR1	0,00001352960000000	-3,49492
TPBG	0,00003638220000000	-3,48855
IGKC	0,00229286000000000	-3,4866
CD1D	0,00000409057000000	-3,4798
DUSP5	0,00001260550000000	-3,47338
LOC285097	0,00001473210000000	-3,46301
PAPPA	0,00052683800000000	-3,45704
PAPLN	0,00306635000000000	-3,4524
COLEC10	0,00005492450000000	-3,44824
CTH	0,00329592000000000	-3,44028
SVEP1	0,00052179200000000	-3,43921
TMPRSS3	0,00008054170000000	-3,43478
SYT8	0,00163214000000000	-3,42314
GBA3	0,00024319700000000	-3,42282
PMEPA1	0,00012625500000000	-3,42156
CD24	0,00412618000000000	-3,41551
VEPH1	0,00000784110000000	-3,40679
TDO2	0,00006561380000000	-3,40526
LOC100288911	0,00000632524000000	-3,40454
IGKV1-37 /// IGKV1D-37	0,00268213000000000	-3,40167
CD24	0,00473359000000000	-3,38934
TBX15	0,00045806900000000	-3,38453
CYR61	0,00203679000000000	-3,38276
CNTN4	0,00006637590000000	-3,38168
IGKV1D-13	0,00173343000000000	-3,38078
TMEM200C	0,00157248000000000	-3,37828

MTHFD2	0,00023602100000000	-3,37662
EIF4E3	0,00000674557000000	-3,36946
GDF15	0,00031248500000000	-3,36487
P2RY10	0,00027188800000000	-3,36408
ANK3	0,00013282000000000	-3,35798
CCL21	0,00005622060000000	-3,35084
TRIM22	0,00003006120000000	-3,3433
OSBPL10	0,00015508900000000	-3,34301
FILIP1L	0,00005740790000000	-3,33979
HLA-DRB1 /// HLA-DRB3 /// HLA-DRB4 /// LOC105369230	0,00428163000000000	-3,33892
MT1X	0,00009795570000000	-3,33715
ANK2	0,00110693000000000	-3,33634
TSPYL5	0,00001095490000000	-3,32231
MCTP2	0,00002767050000000	-3,32078
ADRA1A	0,00000059795900000	-3,31821
BEX4	0,00103691000000000	-3,30986
ADAM28	0,00021186500000000	-3,30165
KCNJ15	0,00029186600000000	-3,30139
SMAD9	0,00002698140000000	-3,29466
CACNA2D1	0,00353690000000000	-3,29278
CYTIP	0,00014284900000000	-3,28961
MAP9	0,00041904100000000	-3,28698
FAM134B	0,00075199900000000	-3,2862
HSD17B2	0,00000050567000000	-3,28228
FCRL3	0,00012471100000000	-3,27285
SCML4	0,00000094596800000	-3,27137
CYFIP2	0,00050594700000000	-3,27043
GULP1	0,00248729000000000	-3,26968
DOCK8	0,00000605307000000	-3,25865
INPP4B	0,00286807000000000	-3,2535
GLIS3	0,00010536700000000	-3,25055
SAMSN1	0,00153739000000000	-3,24565
NNMT	0,00000043864600000	-3,24322
ETNPPL	0,00063408600000000	-3,23557
LGALS3	0,00154085000000000	-3,23363
CXCR4	0,00104079000000000	-3,22394
GUCY1A3	0,00240675000000000	-3,223
FAM19A5	0,00000682161000000	-3,20587
SLC7A1	0,00012541300000000	-3,19827
NTS	0,00044440300000000	-3,19794
MT1E	0,00003887030000000	-3,18643
RASD1	0,00066661100000000	-3,18495
FMO2	0,00003861840000000	-3,18059
MT1E	0,00007439050000000	-3,17491

DNASE1L3	0,002801520000000000	-3,17399
KLHL29	0,002236800000000000	-3,1724
EGR1	0,000000169453000000	-3,16694
SAA4	0,000429546000000000	-3,16654
GABRB3	0,000747150000000000	-3,16287
ENDOD1	0,001941290000000000	-3,16136
LOXL4	0,000850344000000000	-3,16087
HAO2	0,001306090000000000	-3,15966
CCL5	0,000014192000000000	-3,15682
SYT13	0,000182205000000000	-3,15668
C7	0,000532569000000000	-3,15255
MTCL1	0,000013097000000000	-3,15086
TMEM71	0,000065562300000000	-3,14489
CDS1	0,000016985900000000	-3,14172
SLC28A3	0,000134669000000000	-3,13304
NEXN	0,004733680000000000	-3,1149
KRTCAP3	0,00000000012002200	-3,10955
EIF4E3	0,000232474000000000	-3,10796
ARL4C	0,001741010000000000	-3,09984
PCDH9	0,000316506000000000	-3,09529
SPATA18	0,001978790000000000	-3,09472
SLPI	0,000086640900000000	-3,09384
EDNRB	0,000596777000000000	-3,09136
EVI2B	0,000826452000000000	-3,09132
PTPRC	0,001060350000000000	-3,08884
TM4SF1	0,000033251300000000	-3,08785
C16orf54 /// LOC105369277	0,001333010000000000	-3,08621
DNM3OS	0,000474799000000000	-3,0812
LOC105376798 /// ZFP3	0,000082178500000000	-3,07468
GBA3	0,000305836000000000	-3,07395
ADGRB3	0,001310010000000000	-3,07162
IGKV1OR2-108	0,003194580000000000	-3,07125
FUT4	0,000000176609000000	-3,0709
PDE4B	0,001322310000000000	-3,0598
ADAMTSL2	0,000061069200000000	-3,04447
P2RY1	0,000025921500000000	-3,03692
SELL	0,001292890000000000	-3,03488
GYS2	0,005436000000000000	-3,03432
SYNM	0,000024031900000000	-3,02508
PFKP	0,000003894260000000	-3,02474
KYNU	0,000081274700000000	-3,01842
NELL2	0,000177917000000000	-3,01736
THBS1	0,000000923390000000	-3,01537
MFAP4	0,000957258000000000	-3,01515
MT1HL1	0,000047130400000000	-3,00761

TENM1	0,005385750000000000	-3,00701
LY75	0,000768388000000000	-3,00321
IGHM	0,003223290000000000	-3,0004
ARMCX6	0,000084494100000000	-2,99919
MAFF	0,000058755400000000	-2,99808
HLA-DRB1 /// HLA-DRB4 /// HLA-DRB5 /// LOC105369230	0,002220000000000000	-2,99003
GABRB3	0,000213862000000000	-2,98824
DEFB1	0,000135113000000000	-2,98541
EGR1	0,000103984000000000	-2,98396
ANGPTL1	0,000066308800000000	-2,97992
COL4A4	0,001086910000000000	-2,97879
EVC	0,000000110100000000	-2,97832
ZNF827	0,000239287000000000	-2,97767
FGL2	0,004162270000000000	-2,97395
MT2A	0,000029526200000000	-2,9734
PLD1	0,000051976400000000	-2,96705
GCH1	0,000000660283000000	-2,9601
CREB5	0,000040986700000000	-2,95415
SRGN	0,004956760000000000	-2,95388
DOCK8	0,00000006130810000	-2,95369
TDO2	0,000515760000000000	-2,9504
SRGN	0,000261149000000000	-2,94898
HAO2	0,004108710000000000	-2,94667
LY6E	0,000007692030000000	-2,94402
SLC15A1	0,000238570000000000	-2,93926
PELI2	0,000706723000000000	-2,93655
WWC1	0,000304572000000000	-2,9316
RDH16	0,000776809000000000	-2,93118
GGT1 /// GGT2 /// GGTLC1 /// GGTLC2 /// LOC102724197	0,000000164966000000	-2,93035
KIAA1456	0,000011145100000000	-2,92746
NFASC	0,000490186000000000	-2,92676
GADD45B	0,000032876300000000	-2,92668
YBX3	0,000000270085000000	-2,92409
CXCL1	0,000086589000000000	-2,92239
FOXF1	0,001223050000000000	-2,91635
DACT1	0,005025630000000000	-2,91594
FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	0,000002312400000000	-2,91455
BMP5	0,001124130000000000	-2,91382
ANXA4	0,000015125300000000	-2,9087
SLC12A2	0,001345100000000000	-2,893
TM4SF1	0,000099690000000000	-2,89216
AKAP12	0,000514440000000000	-2,88815

CKMT2	0,000593451000000000	-2,88723
IL18R1	0,00000000248687000	-2,88288
SCML4	0,00000001266670000	-2,88222
ITK	0,000664689000000000	-2,88081
ELF3	0,000000550098000000	-2,87853
CYP2A6	0,004793780000000000	-2,87784
SCML4	0,000000099300000000	-2,87283
SHBG	0,000041445000000000	-2,8724
BGN	0,000131131000000000	-2,865
SOX9	0,000151294000000000	-2,86351
FAM46C	0,000012161300000000	-2,8612
LDHB	0,003222450000000000	-2,85823
ALOX5	0,000024400600000000	-2,85587
SNRPN	0,000180764000000000	-2,85558
GCC2-AS1 /// LOC105373540 /// PLGLB1 /// PLGLB2	0,001891860000000000	-2,85135
GATA6	0,000000117290000000	-2,85121
AKAP12	0,000050714400000000	-2,85038
ZNF667-AS1	0,000080561600000000	-2,8499
MCL1	0,000045644100000000	-2,84824
TM4SF1	0,000038127300000000	-2,84737
SLC25A36	0,000157923000000000	-2,8439
CYP2A6	0,004260310000000000	-2,84266
PLSCR4	0,000018241600000000	-2,84194
JUN	0,000217014000000000	-2,84121
KCND3	0,003947900000000000	-2,8402
ENO3	0,001610160000000000	-2,84005
CTBP2	0,000075282600000000	-2,83729
RASGRP1	0,000738167000000000	-2,83618
SOCS2	0,000027675200000000	-2,83225
FCRL5	0,002983090000000000	-2,82871
SOX6	0,000001121540000000	-2,82841
SLC25A24	0,000854500000000000	-2,82514
SGCB	0,003497840000000000	-2,82359
RHOH	0,001033430000000000	-2,813
BMPR1B	0,000477074000000000	-2,81281
IKZF1	0,004519940000000000	-2,81266
TES	0,00000000890074000	-2,81033
ZNF331	0,000369203000000000	-2,80163
NAPSB	0,00000000334599000	-2,80044
PAMR1	0,000126190000000000	-2,79945
PLA2R1	0,000386199000000000	-2,79829
DUSP4	0,00000070983100000	-2,79579
IFI16	0,000328642000000000	-2,79552
KLF6	0,000030372700000000	-2,79546

NME5	0,00000043964800000	-2,79009
STK26	0,00500381000000000	-2,78722
PRKG1	0,00283149000000000	-2,78703
BACE2	0,00380102000000000	-2,78575
ZNF83	0,00342595000000000	-2,78565
MPEG1	0,00278633000000000	-2,78537
GGT1 /// GGT2 /// GGTLC1 /// GGTLC2 /// LOC102724197	0,00000009413490000	-2,7831
ANKRD36BP2	0,00408021000000000	-2,77983
ARHGAP8 /// PRR5- ARHGAP8	0,00000104862000000	-2,77628
SLC2A9	0,00029014300000000	-2,76802
KCNS3	0,00363907000000000	-2,76594
ARHGAP15	0,00027347000000000	-2,76537
PARP8	0,00016087300000000	-2,76056
SCNN1A	0,00000174216000000	-2,757
ASS1	0,00000613619000000	-2,75646
TNFRSF11B	0,00029901500000000	-2,75429
S1PR3	0,00132565000000000	-2,75237
FCN2	0,00287615000000000	-2,75213
SNRPN /// SNURF	0,00014629800000000	-2,75193
IL18	0,00003365350000000	-2,74788
ISG20	0,00000024899400000	-2,7438
PTPRN2	0,00061060900000000	-2,73591
LPAR1	0,00013956900000000	-2,73581
BGN	0,00028600600000000	-2,73108
CCR7	0,00074963500000000	-2,72762
PRDM1	0,00322763000000000	-2,72639
PLCXD3	0,00003954400000000	-2,71952
AGTR1	0,00000642577000000	-2,71621
TAF4B	0,00000254896000000	-2,71056
GGT1 /// GGT2 /// GGTLC1 /// GGTLC2 /// LOC102724197	0,00000015684000000	-2,70732
TRBC1 /// TRBV19	0,00017674400000000	-2,70522
DSE	0,00052998100000000	-2,70314
PIWIL4	0,00000012492500000	-2,70268
HLA-DQB1	0,00500146000000000	-2,69977
ATP8B4	0,00067274500000000	-2,69529
TSPAN12	0,00014247400000000	-2,69043
NEBL	0,00446846000000000	-2,68867
IL1RL1	0,00000095228300000	-2,68782
ZNF331	0,00045450900000000	-2,68475
KLHL6	0,00231504000000000	-2,6805
NBEA	0,00001764000000000	-2,68047
METRNL	0,00024221400000000	-2,68043

BLK	0,001079480000000000	-2,67873
NAMPT	0,000415892000000000	-2,67679
CELF2	0,001628070000000000	-2,67429
ITGA4	0,001621840000000000	-2,67286
C1orf132	0,000475665000000000	-2,67052
SCRN1	0,001982870000000000	-2,66496
ATF3	0,001620810000000000	-2,66321
DUSP1	0,000681109000000000	-2,66031
NCAM1	0,000116473000000000	-2,65722
LEPR	0,002270070000000000	-2,65394
ELF3	0,000001156500000000	-2,65231
HLA-DPB1	0,004767080000000000	-2,6519
ANXA8 /// ANXA8L1 /// LINC00842	0,000000392284000000	-2,65042
CCDC71L	0,000009111280000000	-2,64987
BCL11B	0,000861011000000000	-2,64933
LDHB	0,004258880000000000	-2,64707
INSIG1	0,001123270000000000	-2,64697
ANGPTL1	0,000058614700000000	-2,64626
TARP /// TRGC1 /// TRGC2 /// TRGV9	0,000168126000000000	-2,6462
C1orf116	0,000025862600000000	-2,64566
BEX1	0,000742044000000000	-2,64561
SPG20	0,002500850000000000	-2,6443
ADAMTS13	0,000000427261000000	-2,64393
FAM26F	0,000879610000000000	-2,64243
IRAK3	0,000470954000000000	-2,64083
FZD1	0,001873490000000000	-2,638
PLPP2	0,000157961000000000	-2,63766
SLC19A3	0,000025863000000000	-2,63698
NDN	0,004043540000000000	-2,63565
PRKX	0,000093391300000000	-2,63522
TNFRSF11B	0,001894590000000000	-2,62891
ARAP2	0,000018525300000000	-2,62447
SFMBT2	0,000177223000000000	-2,62077
PLPP4	0,000159877000000000	-2,62053
ANGPTL6	0,000007347260000000	-2,61642
DENND2D	0,000023805400000000	-2,61511
CD8A	0,000512355000000000	-2,61256
SEMA4D	0,000022795500000000	-2,61072
EFNA5	0,000042916700000000	-2,60901
MS4A6A	0,002937920000000000	-2,60238
GADD45B	0,000092917900000000	-2,60154
WIPF3	0,000006785790000000	-2,60013
HAND2-AS1	0,002877310000000000	-2,59929
TMED3	0,003454860000000000	-2,59857

SLIT2	0,00512325000000000	-2,59429
CYS1	0,00004550390000000	-2,59138
CAV2	0,00132036000000000	-2,59073
DUSP6	0,00000654212000000	-2,59042
GGT1 /// GGT2 /// GGTLC1 /// GGTLC2 /// LOC102724197	0,00000006174950000	-2,58869
HLA-DRB1	0,00246662000000000	-2,58832
LDOC1L	0,00011863600000000	-2,58636
LTBP4	0,00008276500000000	-2,58064
SLC19A3	0,00007119690000000	-2,57944
PTPN13	0,00000107133000000	-2,57785
GGT5	0,00012082700000000	-2,57782
EMP1	0,00233021000000000	-2,5707
HLA-DRB6	0,00033793200000000	-2,57055
PCDH18	0,00454017000000000	-2,56939
WIPF1	0,00190101000000000	-2,56819
MAFF	0,00000039266400000	-2,56765
PRSS8	0,00000033620900000	-2,56561
EPB41L3	0,00364580000000000	-2,56535
FBP1	0,00008156360000000	-2,56496
ZNF711	0,00029463400000000	-2,56375
GLIS3	0,00002514170000000	-2,5631
HLA-DRB1 /// HLA-DRB4 /// LOC105369230	0,00063091900000000	-2,56126
PKHD1L1	0,00331039000000000	-2,55589
ALLC	0,00000084515100000	-2,55481
FILIP1L	0,00055375500000000	-2,5543
PLAGL1	0,00048032800000000	-2,55239
SOX6	0,00000332939000000	-2,55152
C14orf105	0,00000443667000000	-2,55056
SLAMF7	0,00157769000000000	-2,54959
CTBP2	0,00007828780000000	-2,54856
PLAGL1	0,00091491000000000	-2,54785
GADD45B	0,00006757520000000	-2,5436
EVA1C	0,00064753800000000	-2,54017
CASP1	0,00007159610000000	-2,5395
IGLV@	0,00407977000000000	-2,53859
CARD16	0,00009911670000000	-2,5379
LGALS3	0,00107331000000000	-2,53762
PRKCB	0,00472359000000000	-2,53423
CELF2	0,00022712100000000	-2,53165
C14orf105	0,00002196960000000	-2,53086
IPW	0,00009347810000000	-2,52653
C3orf14	0,00192024000000000	-2,52181
LBH	0,00320841000000000	-2,52003

GPR183	0,00027693300000000	-2,5176
RGS4	0,00000116842000000	-2,51508
HGF	0,00002782540000000	-2,51115
CD48	0,00052980700000000	-2,51066
CCDC68	0,00000777573000000	-2,50908
GPR27	0,00026196000000000	-2,50696
HLA-DQB1	0,00185638000000000	-2,50561
CREM	0,00000443982000000	-2,50473
PDE7B	0,00000019484800000	-2,50416
EMB	0,00284563000000000	-2,50346
ATP13A4	0,00000190292000000	-2,50322
SERPINB8	0,00000017920700000	-2,50233
TAGAP	0,00008305020000000	-2,50214
MGLL	0,00013727900000000	-2,49857
GOT1	0,00069587900000000	-2,496
TNFRSF10D	0,00017663500000000	-2,49365
SLFN12	0,00002437470000000	-2,4927
KMO	0,00138160000000000	-2,49228
RAB34	0,00029869200000000	-2,49189
ADAMTS1	0,00427497000000000	-2,49153
VIM	0,00327845000000000	-2,48773
RAB34	0,00091918800000000	-2,48541
ABLIM3	0,00009321980000000	-2,48522
FPR1	0,00004265590000000	-2,48473
DUSP2	0,00048305800000000	-2,48327
PRKAR2B	0,00263746000000000	-2,48326
ITIH5	0,00021009700000000	-2,48135
SLFN13	0,00000939095000000	-2,48033
SLC8A1	0,00203984000000000	-2,47892
NEXN	0,00307889000000000	-2,47817
NOCT	0,00001930770000000	-2,47737
OLFM1	0,00088010500000000	-2,47441
SYTL5	0,00005568670000000	-2,47091
BMP2	0,00004530800000000	-2,46985
PRELP	0,00099830800000000	-2,46659
RUNX3	0,00045809500000000	-2,46636
MS4A6A	0,00416970000000000	-2,46469
LCP2	0,00127901000000000	-2,46303
ANXA8	0,00003123370000000	-2,45894
CCBE1	0,00031316300000000	-2,4585
CDC37L1	0,00001931370000000	-2,4581
NCK2	0,00189489000000000	-2,45504
TRBC1 /// TRBV19	0,00455801000000000	-2,45286
ATOX1	0,00000172348000000	-2,45276
SEMA6D	0,00450161000000000	-2,45221

ANGPTL3	0,00359421000000000	-2,4519
NCOA7	0,00000034773300000	-2,45014
CYFIP2	0,00054578300000000	-2,44928
IL18RAP	0,00017395400000000	-2,44922
STOM	0,00007326730000000	-2,44593
SH2D1A	0,00069402500000000	-2,44274
FAR1	0,00162030000000000	-2,44255
GFPT2	0,00075714600000000	-2,44255
MOGAT2	0,00332267000000000	-2,44059
LOC102724428 /// SIK1	0,00227471000000000	-2,43284
EZR	0,00000051962600000	-2,42964
KLF6	0,00006181960000000	-2,42872
CARD16 /// CASP1	0,00072912800000000	-2,42693
P3H2	0,00031078700000000	-2,42564
LEPR	0,00048820300000000	-2,42383
TMEM125	0,00000003965800000	-2,42367
CELF2	0,00038468200000000	-2,42308
GALNT12	0,00101520000000000	-2,42232
PTPRC	0,00026685500000000	-2,42036
TUBE1	0,00001069060000000	-2,41892
PLA2G4A	0,00203688000000000	-2,41729
KAZN	0,00026206700000000	-2,4123
HHIP	0,00006090340000000	-2,41228
LONRF2	0,00351628000000000	-2,41154
MCL1	0,00002026770000000	-2,41099
NFATC1	0,00003057190000000	-2,41029
MYO10	0,00008065540000000	-2,40918
MXRA5	0,00293536000000000	-2,40908
TESC	0,00001245430000000	-2,40635
LEPR	0,00077587100000000	-2,4035
TNFSF8	0,00005189320000000	-2,40067
PTN	0,00297709000000000	-2,39905
MX2	0,00046909800000000	-2,39773
ARRB1	0,00008126390000000	-2,39208
PLA2G5	0,00173838000000000	-2,3918
HCLS1	0,00183068000000000	-2,39074
UGCG	0,00003906620000000	-2,3893
GULP1	0,00352973000000000	-2,38706
RARB	0,00020324500000000	-2,38696
CDKN1C	0,00547886000000000	-2,38624
RUNX3	0,00035058600000000	-2,38594
ADAMTS2	0,00206382000000000	-2,38499
LEPR	0,00076967700000000	-2,38411
ID3	0,00173576000000000	-2,38279
LDOC1	0,00014326300000000	-2,38041

PLCG2	0,000214609000000000	-2,37703
CCNJ	0,000207558000000000	-2,37602
LOC101927653	0,000056773000000000	-2,37508
TRAT1	0,000539423000000000	-2,3745
DUSP6	0,000023228900000000	-2,37435
ADAMTS9	0,001249740000000000	-2,37401
BEX5	0,003075620000000000	-2,37303
PRNP	0,000108287000000000	-2,37135
CYBA	0,002854620000000000	-2,36709
PTPRS	0,000649394000000000	-2,36612
NBEA	0,000953576000000000	-2,3646
PCLO	0,001928180000000000	-2,36419
GGT1 /// GGT2 /// GGT3P /// GGTL1C1 /// GGTL2C2 /// GGTL3C3 /// LOC102724197 /// LOC102724823	0,000003425640000000	-2,36172
LAMA2	0,002452230000000000	-2,36139
FGFR2	0,004455670000000000	-2,35965
KCNJ15	0,000084890500000000	-2,35879
FAM110C	0,000097180500000000	-2,35679
AMDHD1	0,002654660000000000	-2,35677
ITGA4	0,004307370000000000	-2,35652
ASL	0,000380096000000000	-2,3556
ZSCAN18	0,001119160000000000	-2,35344
FAM26F	0,005433600000000000	-2,35234
MPC1	0,000030496000000000	-2,352
NTN4	0,004830510000000000	-2,34697
CD53	0,002918280000000000	-2,34657
SMIM3	0,000980323000000000	-2,34556
TARP /// TRGC1 /// TRGC2 /// TRGV9	0,000443161000000000	-2,34483
ALDOB	0,001943190000000000	-2,34214
PRDM16	0,000114677000000000	-2,34123
PLCG2	0,00000001449220000	-2,33832
DDX26B	0,000298006000000000	-2,33672
DPT	0,002351200000000000	-2,33543
PAPPA	0,001352950000000000	-2,33335
BDH2	0,00000076052400000	-2,33129
APOBEC3G	0,000077167000000000	-2,32864
GPRIN3	0,001270150000000000	-2,32683
SLA	0,000103574000000000	-2,32503
BCL11B	0,002945870000000000	-2,32352
STAT4	0,000026610300000000	-2,32312
UGCG	0,000131908000000000	-2,32113
LAMC2	0,00000001842440000	-2,31953
IPW	0,000050313400000000	-2,31833
LOC100506098	0,00000171623000000	-2,31376

DBH	0,000001798400000000	-2,31166
TC2N	0,002859890000000000	-2,31129
TUBB6	0,000718710000000000	-2,31098
IFI6	0,001996100000000000	-2,31055
SLC1A1	0,000275923000000000	-2,31032
SYK	0,004988080000000000	-2,30866
CREM	0,000106369000000000	-2,30744
LGALS3BP	0,000001383090000000	-2,30535
SEPW1	0,001469230000000000	-2,30502
CRACR2A	0,000288321000000000	-2,30437
MS4A6A	0,003839090000000000	-2,30271
LCK	0,000981958000000000	-2,30099
PON3	0,001304980000000000	-2,29856
AKAP7	0,000679912000000000	-2,298
STX11	0,000012626500000000	-2,29798
MCTP2	0,000089448300000000	-2,29757
LOC101928419	0,000285356000000000	-2,29457
DLGAP1-AS3	0,000466935000000000	-2,29193
TNFRSF21	0,000008250220000000	-2,29156
HDAC9	0,000351283000000000	-2,2905
MS4A6A	0,000589276000000000	-2,28822
SPATA6L	0,000083326400000000	-2,28818
S100A8	0,004385730000000000	-2,28785
SLC2A3	0,000159666000000000	-2,28573
MYO10	0,001002000000000000	-2,28327
ZNF506	0,000053705300000000	-2,28292
IPCEF1	0,000002927690000000	-2,28239
SPG20	0,004466200000000000	-2,28087
CASP4	0,001038030000000000	-2,28023
CTBP2	0,000021663400000000	-2,27903
SLC7A2	0,000126713000000000	-2,27861
EGR2	0,004211240000000000	-2,27764
SLC25A36	0,002079210000000000	-2,27127
ARHGAP9	0,000033460800000000	-2,27097
EFNA5	0,000022389500000000	-2,26984
AKAP12	0,001535720000000000	-2,26712
CSRNP1	0,000075855000000000	-2,26642
FIGN	0,003665300000000000	-2,2614
PTPRC	0,002226710000000000	-2,26007
CAB39L	0,004392800000000000	-2,25754
TMEM30B	0,002330030000000000	-2,25728
TNFAIP8	0,004256440000000000	-2,25674
AQP1	0,000336345000000000	-2,25105
AGTR1	0,000013769500000000	-2,24962
PLAUR	0,000093218400000000	-2,24919

EZR	0,00000000005328750	-2,24822
IL21R	0,00007111660000000	-2,24589
IL15RA	0,00000905989000000	-2,24448
DUSP6	0,00000867190000000	-2,24392
IGFBP6	0,00162846000000000	-2,24159
AKAP12	0,00177020000000000	-2,24125
KIAA0226L	0,00044445400000000	-2,2399
NFKBIZ	0,00227146000000000	-2,23951
FAM95C	0,00047770700000000	-2,23772
SPRY2	0,00000460515000000	-2,2344
COL8A2	0,00434617000000000	-2,23198
ZKSCAN7	0,00390839000000000	-2,23102
MIR22HG	0,00006962300000000	-2,22956
BDKRB2	0,00022211300000000	-2,22742
GRAMD4	0,00282525000000000	-2,22548
EIF4A1	0,00009836610000000	-2,22529
HES1	0,00041106800000000	-2,22154
ANK3	0,00096463200000000	-2,21962
SLC41A2	0,00065630600000000	-2,21849
TNF	0,00001116090000000	-2,21773
DOCK10	0,00451968000000000	-2,21744
UGCG	0,00008956040000000	-2,2173
CD14	0,00031834900000000	-2,21634
FAM83F	0,00004886820000000	-2,21406
CD164	0,00043683000000000	-2,21296
TGM2	0,00087459300000000	-2,21123
ADAMTS9-AS2	0,00180659000000000	-2,20975
DDR2	0,00409908000000000	-2,20945
ECM1	0,00000949930000000	-2,20893
LAMC3	0,00463986000000000	-2,20741
NAPSB	0,00010897000000000	-2,20675
ADORA3 /// TMIGD3	0,00077541300000000	-2,20496
PNMAL1	0,00174610000000000	-2,20366
ADCY7	0,00213819000000000	-2,20218
MAFK	0,00001971410000000	-2,20183
S100A6	0,00277720000000000	-2,2014
TARP /// TRGC1 /// TRGC2 /// TRGV9	0,00035535200000000	-2,19847
SPATA6	0,00140290000000000	-2,19822
CPM	0,00035131000000000	-2,19809
SEMA6A	0,00001846070000000	-2,19755
SLC2A9	0,00171609000000000	-2,19591
ABHD2	0,00000991467000000	-2,19559
BMP2	0,00019933000000000	-2,19323
SERPINE1	0,00031840400000000	-2,19182

PLAGL1	0,00020727500000000	-2,19082
IL1B	0,00009982300000000	-2,18901
ANXA4	0,00302814000000000	-2,18863
TES	0,00000081465200000	-2,18657
IGF1R	0,00386803000000000	-2,18589
GCA	0,00010502800000000	-2,18312
SKAP1	0,00000195490000000	-2,18241
ATP1B3	0,00406453000000000	-2,18173
SLC2A14 /// SLC2A3	0,00219268000000000	-2,18124
SERTAD1	0,00004258610000000	-2,18089
TNFSF11	0,00003391420000000	-2,17988
DLL1	0,00158112000000000	-2,17659
SLC4A7	0,00083923200000000	-2,17649
OSMR	0,00031189200000000	-2,17503
PDE4D	0,00115810000000000	-2,17467
PTN	0,00256655000000000	-2,17327
DUSP4	0,00005843260000000	-2,17295
EIF4E3	0,00000000439481000	-2,17277
PYHIN1	0,00154335000000000	-2,17109
NAMPT	0,00059815400000000	-2,17084
JUN	0,00001164760000000	-2,17042
LIFR	0,00001147000000000	-2,16916
SGCD	0,00132449000000000	-2,16848
MGLL	0,00028266600000000	-2,16684
CLEC7A	0,00231865000000000	-2,16556
UBE2E2	0,00005712890000000	-2,16509
C1orf210	0,00107959000000000	-2,16483
CHST9	0,00062229800000000	-2,16308
ZSWIM6	0,00000753673000000	-2,16298
MAN1C1	0,00002630290000000	-2,16288
ABHD2	0,00048449300000000	-2,16224
CELF2	0,00077971100000000	-2,16223
LINC00924	0,00205742000000000	-2,15967
SLC8A1	0,00022419500000000	-2,15737
GLDC	0,00384443000000000	-2,15657
ZPLD1	0,00001848950000000	-2,15617
GABARAPL1	0,00007714310000000	-2,1541
TCF21	0,00129314000000000	-2,15346
ANKRD44	0,00200969000000000	-2,15208
STOM	0,00016244000000000	-2,14961
GAREM1	0,00289407000000000	-2,14538
NABP1	0,00254953000000000	-2,1407
HLA-DOA	0,00268247000000000	-2,13912
SPINT1	0,00000216537000000	-2,13805
PPP1R16B	0,00113261000000000	-2,13608

LRRC7	0,00062562800000000	-2,13607
MLLT3	0,00519054000000000	-2,13328
LOC284454	0,00021649700000000	-2,13295
HYMAI	0,00001291850000000	-2,13154
TANC2	0,00014959600000000	-2,13093
HLA-DQB1	0,00089663700000000	-2,12886
CDH1	0,00001871800000000	-2,12512
MS4A6A	0,00123406000000000	-2,12447
SAMD9	0,00043519900000000	-2,12352
CR2	0,00141636000000000	-2,12338
SLA	0,00004762730000000	-2,12326
IKZF2	0,00051847700000000	-2,12292
IL15	0,00545971000000000	-2,12279
TFPI2	0,00014206400000000	-2,12047
MS4A7	0,00300517000000000	-2,11998
DNM3OS	0,00045172400000000	-2,11913
LIF	0,00102142000000000	-2,11854
CD274	0,00260642000000000	-2,11844
SLFN11	0,00512650000000000	-2,11606
GALNT16	0,00008581540000000	-2,11602
SOCS2	0,00123452000000000	-2,11559
SIDT1	0,00182322000000000	-2,11285
ANO3	0,00001096900000000	-2,1127
ANTXR2	0,00103812000000000	-2,11209
FAM134B	0,00419915000000000	-2,11005
PRKCB	0,00342080000000000	-2,10991
MAB21L2	0,00055248700000000	-2,10903
P2RX5	0,00325049000000000	-2,10572
TTN	0,00002170670000000	-2,10113
SELP	0,00033352000000000	-2,09764
ZNF462	0,00087096900000000	-2,09665
SERPINB1	0,00085893800000000	-2,09499
ILDR1	0,00002033610000000	-2,09498
ANTXR2	0,00000409268000000	-2,09482
C10orf128	0,00252994000000000	-2,09421
ETS2	0,00003695560000000	-2,09137
HAS2	0,00346923000000000	-2,08892
ITGA9	0,00152230000000000	-2,08814
ERBB2	0,00000430426000000	-2,0841
LAMP3	0,00440565000000000	-2,08138
CHST9	0,00077096700000000	-2,08067
ADIRF	0,00000273077000000	-2,08065
TANC1	0,00135558000000000	-2,08029
PEMT	0,00336181000000000	-2,08022
TTN	0,00007044600000000	-2,07977

KLF6	0,000622190000000000	-2,07891
KLF10	0,000123166000000000	-2,07863
DPP10	0,002085060000000000	-2,0753
SLC41A2	0,000186391000000000	-2,07484
ADGRG1	0,000100794000000000	-2,07381
AK4	0,003415980000000000	-2,07372
SCTR	0,000005432940000000	-2,06881
GBP1	0,000230354000000000	-2,06653
NPHP4	0,000001490670000000	-2,06524
MZB1	0,002152020000000000	-2,06491
SEPW1	0,004859190000000000	-2,06121
NLRC3	0,000755776000000000	-2,06074
GCLM	0,000262104000000000	-2,05891
RAB20	0,000000257610000000	-2,05715
ADGRE5	0,004787900000000000	-2,0562
C1orf162	0,000402044000000000	-2,05496
VMO1	0,000292943000000000	-2,05486
GPC4	0,003127340000000000	-2,05437
WDR66	0,000315196000000000	-2,05408
IDH3A	0,000022260900000000	-2,0537
PEAR1	0,002489870000000000	-2,05283
AZGP1 /// AZGP1P1	0,002875740000000000	-2,0525
GSTZ1	0,004915980000000000	-2,0521
ITGB2-AS1	0,003987350000000000	-2,05108
FGB	0,003149650000000000	-2,05082
CDH19	0,000078890900000000	-2,05049
CCL5	0,000386563000000000	-2,04951
MASP1	0,000003151830000000	-2,0494
INSIG1	0,001138700000000000	-2,04925
ZNF518B	0,003688260000000000	-2,04773
MIAT	0,000500154000000000	-2,04706
MIR21 /// VMP1	0,001979110000000000	-2,04269
TNFSF13B	0,001163180000000000	-2,03863
SOCS1	0,000477855000000000	-2,03744
PRICKLE1	0,003326100000000000	-2,03358
THEMIS2	0,005473870000000000	-2,03329
CD3D	0,001407570000000000	-2,02843
MYOM2	0,004646670000000000	-2,02806
TOX	0,002502500000000000	-2,02697
PLPP3	0,000876100000000000	-2,0243
ULK2	0,000370428000000000	-2,02415
INPP1	0,000052250100000000	-2,02359
BASP1	0,001335580000000000	-2,02304
MXRA8	0,001266390000000000	-2,02096
COX10	0,000786130000000000	-2,02057

CAMK4	0,0010247000000000	-2,02004
MAP2K3	0,0002115370000000	-2,01974
HAS2	0,0001492450000000	-2,01935
ZNF415	0,0015456600000000	-2,01888
FGD3	0,0000116790000000	-2,01831
EPB41L3	0,0016924100000000	-2,01806
MIR3682	0,0003802680000000	-2,01765
JAK3	0,0009149220000000	-2,01494
ARHGEF10	0,0000550954000000	-2,01368
LOC284219	0,0000161918000000	-2,01357
GABARAPL1	0,0016999900000000	-2,01326
ARHGAP25	0,0010657800000000	-2,01121
DNAJB4	0,0016926900000000	-2,01067
STEAP3	0,0050246500000000	-2,01052
TMC8	0,0010480700000000	-2,00837
KYNU	0,0021003200000000	-2,00751
SPAG1	0,0012163200000000	-2,00635
MAP3K5	0,0028529400000000	-2,00568
TNFRSF1B	0,0000026299000000	-2,00514
CCL4	0,0006403280000000	-2,00487
LOC101927263	0,0000892579000000	-2,00277
LOC105378169 /// ZNF141	0,0000081745200000	-2,00148
LPAR6	0,0015560900000000	-1,99951
SPRYD4	0,0043689600000000	-1,99866
STEAP3	0,0039337400000000	-1,99821
HENMT1	0,0002559000000000	-1,99805
CREB5	0,0000000612171000	-1,99704
CREM	0,0008880370000000	-1,9969
SPOCK2	0,0003290530000000	-1,99602
GHR	0,0007843000000000	-1,99589
INSIG1	0,0052413100000000	-1,9949
TARP /// TRGC1 /// TRGC2 /// TRGV9	0,0044976900000000	-1,99457
DAPK1	0,0000056481200000	-1,99294
MICALL2	0,0000423380000000	-1,99219
SPRY4-IT1	0,0004583380000000	-1,99056
NSUN7	0,0004249260000000	-1,98865
PRKX /// PRKY	0,0003981450000000	-1,98595
MEIS3P1	0,0019487700000000	-1,9853
PTPN22	0,0010668800000000	-1,98479
HERC5	0,0035138900000000	-1,98227
BDH2	0,0000312706000000	-1,98189
MYO10	0,0006287330000000	-1,97934
PPARGC1A	0,0046673900000000	-1,97859
TPK1	0,0006588200000000	-1,97766

SGCD	0,000040988900000000	-1,97705
TMPRSS2	0,000101319000000000	-1,97656
ULK2	0,000213718000000000	-1,97483
FCER1A	0,005466530000000000	-1,97381
MMP19	0,000112090000000000	-1,97174
NOSTRIN	0,000118399000000000	-1,96403
ACAP1	0,001268180000000000	-1,96279
DIRAS3	0,000200841000000000	-1,96145
PLSCR1	0,00000000059241100	-1,96134
APOL3	0,004396940000000000	-1,96043
MAN1C1	0,000004202900000000	-1,95942
B3GALT5	0,00000013805700000	-1,95655
LOC154761	0,000113354000000000	-1,95583
ARHGAP24	0,004866590000000000	-1,9558
LY9	0,000444697000000000	-1,95205
SATB1	0,004986880000000000	-1,94969
STAB2	0,001202000000000000	-1,94938
IFIT2	0,002706390000000000	-1,94909
BTG1	0,000029659500000000	-1,94904
LITAF	0,001923520000000000	-1,9478
TNXA /// TNXB	0,000049805700000000	-1,94758
LCP2	0,000597685000000000	-1,94738
PDE7A	0,003492250000000000	-1,94665
PDE4D	0,001526460000000000	-1,94621
KLRC4-KLRK1 /// KLRK1	0,000194721000000000	-1,94594
KYNU	0,004671080000000000	-1,9442
TNS1	0,000432346000000000	-1,94415
ARHGAP8 /// PRR5- ARHGAP8	0,000023399300000000	-1,94306
TNIK	0,000099400200000000	-1,93978
UCA1	0,000152954000000000	-1,939
GZMB	0,001479010000000000	-1,93765
PLSCR1	0,000124828000000000	-1,93673
BTG1	0,001211740000000000	-1,93657
SAMSN1	0,001518650000000000	-1,93594
SLC7A7	0,002376760000000000	-1,93525
FYN	0,000580853000000000	-1,93475
SYNE1	0,00000084903600000	-1,93451
DNAH5	0,000216255000000000	-1,93285
AIM2	0,001999400000000000	-1,93265
GRAMD1C	0,000035962200000000	-1,93214
IL1B	0,000517233000000000	-1,93162
FOXO1	0,000621276000000000	-1,93151
ASNS	0,000117119000000000	-1,92919
TRIB1	0,003193010000000000	-1,92864

TNIK	0,00059602200000000	-1,92697
BHLHE40	0,00004602750000000	-1,92513
JUNB	0,00027699700000000	-1,92366
GABARAPL1 /// GABARAPL3	0,00148957000000000	-1,92184
BZW1	0,00010968600000000	-1,91866
VAMP8	0,00057122300000000	-1,91403
LOC101929787	0,00015773800000000	-1,91202
PTPN22	0,00015134600000000	-1,91151
AKIRIN1	0,00104936000000000	-1,91123
RBMS1	0,00004076230000000	-1,9101
ZFAS1	0,00001012500000000	-1,90979
GUSBP11	0,00384446000000000	-1,90919
PROM2	0,00000228616000000	-1,90806
BICC1	0,00092585800000000	-1,90522
RASSF9	0,00346066000000000	-1,90509
SLC6A19	0,00000583455000000	-1,90314
AZGP1	0,00449562000000000	-1,90261
ODF2L	0,00019345700000000	-1,90197
C15orf52	0,00128459000000000	-1,90173
CPM	0,00120508000000000	-1,90138
C14orf105	0,00021870600000000	-1,90025
CFAP221	0,00032544200000000	-1,89884
CHST7	0,00001478330000000	-1,89856
C11orf54	0,00110566000000000	-1,89815
GBP5	0,00208644000000000	-1,89785
MB21D2	0,00101343000000000	-1,89657
PBX4	0,00069306200000000	-1,89504
GSTP1	0,00012595800000000	-1,89473
LDLRAD3	0,00147698000000000	-1,89471
LRRN3	0,00025130800000000	-1,89434
ABCB1	0,00010602800000000	-1,89301
AP1M2	0,00007371810000000	-1,8929
SULF2	0,00492837000000000	-1,89195
LOC105370792	0,00179177000000000	-1,89137
ITPRIP	0,00008309800000000	-1,89127
FGFR1	0,00014056200000000	-1,89117
NRG1	0,00090246400000000	-1,89071
SPIRE1	0,00239878000000000	-1,88962
SCARA5	0,00113598000000000	-1,88835
RBMS1	0,00078482800000000	-1,88749
KIAA1324L	0,00141539000000000	-1,88717
EFEMP2	0,00308010000000000	-1,88503
TBXA2R	0,00001264300000000	-1,88464
SAMD12	0,00009836390000000	-1,88363

NLRP3	0,00169092000000000	-1,88237
FJX1	0,00039651700000000	-1,88075
FEZ1	0,00515071000000000	-1,88069
SP140	0,00397633000000000	-1,8805
GGTLC1	0,00000478697000000	-1,8798
CALCA	0,00213141000000000	-1,87861
ERGIC1	0,00018505800000000	-1,87859
ID2	0,00000357067000000	-1,87815
BANK1	0,00461644000000000	-1,87766
CTBP2	0,00069991800000000	-1,87743
ZG16B	0,00022460300000000	-1,87725
NEDD9	0,00111861000000000	-1,87619
LRRC32	0,00214105000000000	-1,87493
SLC38A2	0,00136791000000000	-1,87154
C6orf141	0,00447766000000000	-1,87099
SAMD9L	0,00027979000000000	-1,86946
HGF	0,00004947260000000	-1,86864
ZFP82	0,00119334000000000	-1,86662
MAASP1	0,00226643000000000	-1,8638
SERPINA3	0,00147781000000000	-1,86339
UPP2	0,00386614000000000	-1,86304
ARHGAP9	0,00063288700000000	-1,86271
PLEKHB1	0,00399585000000000	-1,86225
CST3	0,00365475000000000	-1,8599
SLC5A1	0,00002481980000000	-1,85986
PAWR	0,00182600000000000	-1,85868
AK4	0,00174479000000000	-1,85552
CYGB	0,00030247200000000	-1,85479
ZGPAT	0,00272211000000000	-1,8547
SEMA6A	0,00031026700000000	-1,85437
PCSK6	0,00134283000000000	-1,85217
SEZ6L2	0,00529981000000000	-1,85152
STAT1	0,00313100000000000	-1,85144
B4GALT5	0,00027367300000000	-1,85133
HHIP	0,00107024000000000	-1,85009
LOC105369569	0,00011993500000000	-1,84903
PHLDA1	0,00299172000000000	-1,84899
PIK3R5	0,00028902500000000	-1,84891
ZFAS1	0,00003378350000000	-1,84858
ZGPAT	0,00534360000000000	-1,84768
ID2 /// ID2B	0,00122760000000000	-1,84662
SEMA6A	0,00244456000000000	-1,84439
SLC38A2	0,00160903000000000	-1,84099
ADAMTS2	0,00216555000000000	-1,83994
TNFRSF10C	0,00003277150000000	-1,83984

CHSY1	0,001529630000000000	-1,83917
LOC202181	0,003703200000000000	-1,83902
SPIDR	0,001007150000000000	-1,83859
GPRIN3	0,001039670000000000	-1,83818
RPS27L	0,000135706000000000	-1,83725
TBC1D10C	0,000203009000000000	-1,83688
SLC45A4	0,000026922700000000	-1,83572
TMSB10	0,003738150000000000	-1,83548
TSLP	0,002506320000000000	-1,83502
ETS1	0,003619590000000000	-1,83499
ZNF280B	0,000115172000000000	-1,83486
ZNF667	0,000026424200000000	-1,83418
ZNF347	0,000184086000000000	-1,83374
FAM46A	0,003800860000000000	-1,83284
CFAP221	0,000493316000000000	-1,83178
FUT4	0,000058730700000000	-1,83173
KIAA0226L	0,000955523000000000	-1,82935
NNMT	0,000189545000000000	-1,82877
PHYHD1	0,004270670000000000	-1,82867
SPRED1	0,005229200000000000	-1,82815
TKFC	0,004316400000000000	-1,82691
CDC37L1	0,000363334000000000	-1,82476
MIDN	0,000531380000000000	-1,82412
PARVA	0,005033520000000000	-1,82407
PLD1	0,000079573400000000	-1,82095
LIMCH1	0,001926000000000000	-1,82008
LOC102724362	0,000023849200000000	-1,81781
SLC7A5	0,003193250000000000	-1,81722
RASSF5	0,000293075000000000	-1,81689
NOP16	0,000215664000000000	-1,81671
ZNF280B	0,000069705100000000	-1,81662
CPNE8	0,003765740000000000	-1,81597
HPS5	0,002127060000000000	-1,81537
HACD1	0,000069053100000000	-1,81455
STAT1	0,003334590000000000	-1,81352
MBNL2	0,000039827600000000	-1,81337
NAV2	0,000872104000000000	-1,81092
GRAMD1B	0,000066023800000000	-1,81082
IFIH1	0,002763200000000000	-1,81079
IRF8	0,000112427000000000	-1,80948
TRNP1	0,003641120000000000	-1,80891
SMARCA5	0,003680520000000000	-1,80883
PLPP3	0,000862764000000000	-1,80851
SFRP1	0,004561010000000000	-1,80742
C21orf91	0,000028313400000000	-1,80732

GPRC5B	0,004982770000000000	-1,80658
GSTA3	0,001026860000000000	-1,80638
PARVA	0,000008299960000000	-1,80491
RASGEF1B	0,003400540000000000	-1,80365
LRRC7	0,002322830000000000	-1,80335
ITM2C	0,001753810000000000	-1,80293
FAM60A	0,000021942700000000	-1,80258
LILRB1	0,000129303000000000	-1,80131
CCDC71L	0,002412480000000000	-1,80087
SCARB2	0,000680949000000000	-1,80038
AMOTL2	0,002544340000000000	-1,79926
SH2B3	0,003462230000000000	-1,79731
MYO10	0,000003186590000000	-1,7959
RAP1GAP	0,002637120000000000	-1,79534
TNXA /// TNXB	0,000310519000000000	-1,79512
CCDC141	0,005056120000000000	-1,79416
LOC283140	0,002132310000000000	-1,79177
ARHGEF10	0,000934034000000000	-1,79158
QSOX1	0,002500890000000000	-1,79152
CNKSR1	0,000000857210000000	-1,79105
PLD1	0,002967460000000000	-1,79005
PLPP3	0,000151406000000000	-1,78895
CLEC10A	0,004241980000000000	-1,78865
TGFB3	0,001100420000000000	-1,78865
SAT1	0,000089496500000000	-1,78822
SS18	0,000280947000000000	-1,78805
CASP4	0,001779370000000000	-1,78768
HS3ST3B1	0,000498950000000000	-1,78706
FGFR1	0,000483960000000000	-1,78692
ZNF300P1	0,003454610000000000	-1,78597
DLC1	0,001861640000000000	-1,78559
PDE9A	0,000907431000000000	-1,78466
PTH1R	0,000002975320000000	-1,78449
CCND3	0,001299470000000000	-1,7835
TNXA /// TNXB	0,000064253600000000	-1,78333
TAL1	0,001760170000000000	-1,78024
MAP4K1	0,000218952000000000	-1,78011
CREM	0,000086366200000000	-1,77995
CD300A	0,000706609000000000	-1,77783
MYADM	0,001978000000000000	-1,77435
HDAC9	0,001644340000000000	-1,77346
RAPGEF5	0,000481538000000000	-1,77315
HHIP	0,001680310000000000	-1,77264
PELO	0,000097669600000000	-1,7721
LGR6	0,001326530000000000	-1,76762

NRG1	0,00050117400000000	-1,76623
HBEGF	0,00077133500000000	-1,76622
ATOH8	0,00000135992000000	-1,76554
IER5L	0,00241131000000000	-1,76453
ANKS1A	0,00163317000000000	-1,76277
HDGFRP3	0,00183066000000000	-1,76256
SMARCA5	0,00203117000000000	-1,76246
PAWR	0,00000764703000000	-1,7597
CTTNBP2	0,00077538300000000	-1,75844
ID4	0,00008591290000000	-1,75773
NCF1	0,00005164950000000	-1,75688
LPAR2	0,00008901770000000	-1,75636
UBASH3B	0,00018166300000000	-1,75517
HBEGF	0,00085513300000000	-1,75492
SERINC1	0,00029656200000000	-1,75396
SLC20A1	0,00004424570000000	-1,75198
CRTAM	0,00378051000000000	-1,75123
NCF1 /// NCF1B /// NCF1C	0,00057935500000000	-1,75092
GATA3	0,00010406800000000	-1,75068
CD83	0,00446525000000000	-1,74927
UPP1	0,00013344800000000	-1,74923
PHLDB2	0,00027202400000000	-1,74849
LGALS2	0,00508777000000000	-1,74779
PHGDH	0,00072421000000000	-1,74766
BZRAP1-AS1	0,00286529000000000	-1,74528
LINC00960	0,00428847000000000	-1,74427
FGFR1	0,00147959000000000	-1,74419
TUB	0,00391745000000000	-1,74389
HNF1B	0,00005477170000000	-1,74258
PNRC1	0,00098184300000000	-1,74248
PLD1	0,00001709710000000	-1,74022
ODC1	0,00427215000000000	-1,74003
GSTM5	0,00482530000000000	-1,73948
ZFAS1	0,00015227000000000	-1,73811
RALYL	0,00203055000000000	-1,7371
SPTBN1	0,00413558000000000	-1,73477
IER2	0,00261645000000000	-1,7347
LONRF1	0,00189652000000000	-1,73459
IGK	0,00261837000000000	-1,7342
KIF5C	0,00385894000000000	-1,7338
DGKA	0,00123422000000000	-1,73099
ADGRL2	0,00134257000000000	-1,73047
INTS6	0,00111895000000000	-1,73006
ABCC1	0,00134856000000000	-1,72893
ZNF827	0,00084017700000000	-1,72809

PMAIP1	0,001670400000000000	-1,72794
PDGFRA	0,004897550000000000	-1,72785
NOVA1	0,000098821200000000	-1,72766
AMPD3	0,000610205000000000	-1,72754
SAMD3	0,001756530000000000	-1,72634
ZDBF2	0,002788200000000000	-1,72579
ITGB6 /// LOC100505984	0,003030500000000000	-1,72433
C5AR1	0,001621380000000000	-1,72399
AKAP2 /// PALM2-AKAP2	0,000167474000000000	-1,72333
GABRB3	0,004290040000000000	-1,72314
PDGFRA	0,003609570000000000	-1,72249
MPZL3	0,000304935000000000	-1,72105
NTF3	0,000032062900000000	-1,72096
C1orf116	0,000081792000000000	-1,71646
TGFB2 /// TGFB2-OT1	0,004494680000000000	-1,71608
CLN8	0,000273029000000000	-1,71607
ZNF831	0,000406937000000000	-1,71326
PRKCQ-AS1	0,000068146300000000	-1,7123
IL4R	0,000449075000000000	-1,71098
FAM129C	0,004004310000000000	-1,71077
HMOX1	0,002374090000000000	-1,71027
FAM19A5	0,000121604000000000	-1,71015
PTS	0,000386318000000000	-1,7093
SRPX2	0,001052900000000000	-1,70899
SLC7A1	0,002139880000000000	-1,70816
CD19	0,001477980000000000	-1,70781
DCN /// LOC101928584	0,001805890000000000	-1,70728
CCPG1	0,004216570000000000	-1,70668
DPYD	0,005000780000000000	-1,7057
PRKRA	0,002662040000000000	-1,70475
TGFBI	0,001742740000000000	-1,70469
VCL	0,000982405000000000	-1,70336
OSBPL9	0,000087213800000000	-1,70294
PARP8	0,001298370000000000	-1,70238
TNIK	0,000271899000000000	-1,70223
CDS1	0,000060997500000000	-1,70166
PXDN	0,004602760000000000	-1,70161
IL16	0,003040900000000000	-1,70148
TMPRSS2	0,003433070000000000	-1,7009
NGFR	0,000067754700000000	-1,70052
CFP	0,003841880000000000	-1,69939
CXCR2	0,000109555000000000	-1,69902
DDR2	0,001970610000000000	-1,69842
INTS6	0,001115000000000000	-1,69792
SSFA2	0,000283780000000000	-1,69769

CLN8	0,00000013836700000	-1,69745
DNAH5	0,00035189800000000	-1,69721
RAP1GAP2	0,00139571000000000	-1,69506
GLIDR /// LOC728903	0,00055993400000000	-1,69491
SNORD89	0,00001383270000000	-1,69481
IL6ST	0,00045057300000000	-1,69469
TTC39B	0,00041849300000000	-1,69409
NCKAP5	0,00029311200000000	-1,69327
HSPB8	0,00112649000000000	-1,69178
EPS8L1	0,00000201306000000	-1,69176
LIPH	0,00010720900000000	-1,69163
ARHGAP9	0,00315379000000000	-1,69076
SRSF1	0,00223922000000000	-1,69026
CREB5	0,00123050000000000	-1,68809
RARRES3	0,00023377500000000	-1,68556
ZNF215	0,00006254670000000	-1,68355
IFITM10	0,00001434510000000	-1,68235
FGD4	0,00480083000000000	-1,68189
CHIC2	0,00020165800000000	-1,68162
EGOT	0,00266925000000000	-1,68151
THSD4	0,00010348300000000	-1,68116
RASSF9	0,00001849080000000	-1,67984
POLR1E	0,00196871000000000	-1,67912
C11orf1	0,00094579000000000	-1,67888
SLC2A14 /// SLC2A3	0,00002290600000000	-1,67716
PIK3CD	0,00462139000000000	-1,67686
SYTL3	0,00005800440000000	-1,67603
IRAK3	0,00152480000000000	-1,67532
CD74	0,00191742000000000	-1,67453
MLF1	0,00038591400000000	-1,67435
PLD1	0,00155691000000000	-1,6741
ZC3H12A	0,00142568000000000	-1,6741
ABCC3	0,00009126550000000	-1,67399
CPM	0,00046379400000000	-1,67382
PRR26	0,00048521100000000	-1,6737
B3GNT7	0,00081429100000000	-1,67235
GABBR1	0,00363687000000000	-1,67035
CTBP2	0,00258266000000000	-1,6703
P2RY10	0,00010153000000000	-1,66969
PER1	0,00531526000000000	-1,66902
MAST4	0,00003889900000000	-1,66839
LOC158434	0,00239401000000000	-1,66738
PLLP	0,00116969000000000	-1,66711
ETS2	0,00287317000000000	-1,66611
PIM2	0,00368445000000000	-1,6624

DPF3	0,00481710000000000	-1,66232
ESRRG	0,00005269660000000	-1,66231
MAP2K3	0,00034257000000000	-1,66178
MRC2	0,00074138200000000	-1,65965
KALRN	0,00019070100000000	-1,65931
TNFSF13	0,00024604200000000	-1,65864
WSB1	0,00076114900000000	-1,65834
DOK3	0,00467861000000000	-1,65804
MYO1F	0,00029513300000000	-1,65724
ZNF334	0,00265374000000000	-1,65692
LOC105371267	0,00000180617000000	-1,65644
RASA3	0,00516445000000000	-1,65559
VPS37B	0,00226026000000000	-1,65449
TGFB2	0,00307366000000000	-1,65439
GCC2	0,00361034000000000	-1,65431
PRICKLE2	0,00269901000000000	-1,65427
ESRP1	0,00006255300000000	-1,65324
TMEM56	0,00208377000000000	-1,65188
CELF5	0,00105783000000000	-1,65081
MAP4K1	0,00131456000000000	-1,65022
LARP6	0,00176153000000000	-1,64937
IDO1	0,00123223000000000	-1,64851
PITPNM3	0,00093825800000000	-1,64784
FAM162A	0,00010094200000000	-1,64769
RPS27L	0,00334346000000000	-1,64765
CYCS	0,00286789000000000	-1,64749
LAT2	0,00060162500000000	-1,64743
HNF1B	0,00002025390000000	-1,64641
SIK3	0,00000628202000000	-1,64623
C11orf1	0,00074209100000000	-1,64515
ID2	0,00016397200000000	-1,64501
MPRIP	0,00221874000000000	-1,64437
GPR180	0,00291348000000000	-1,64152
PLK3	0,00010692900000000	-1,64072
DLC1	0,00287498000000000	-1,63915
ZNF462	0,00485263000000000	-1,638
SH3RF1	0,00040428700000000	-1,63791
MLKL	0,00345885000000000	-1,63787
MAP3K6	0,00073318900000000	-1,63757
PIM3	0,00159750000000000	-1,63686
LOC728613	0,00003157650000000	-1,63685
SFRP5	0,00030861700000000	-1,63667
LPIN2	0,00099116900000000	-1,63574
FPR3	0,00037243400000000	-1,63549
SLC1A1	0,00010795900000000	-1,63454

PLEKHB2	0,001188360000000000	-1,63403
PRKRA	0,000440474000000000	-1,63302
SLC5A1	0,000676153000000000	-1,63146
S100A14	0,001608910000000000	-1,62996
GRHL2	0,000018043900000000	-1,62972
CST7	0,000900980000000000	-1,62912
RAB27A	0,002789790000000000	-1,62899
SULT1A2	0,000168983000000000	-1,62825
MACC1	0,000000608968000000	-1,62814
CFTR	0,000070745800000000	-1,62789
FAM162A	0,000047256200000000	-1,62787
CILP	0,000081871100000000	-1,62641
DEF6	0,003107840000000000	-1,62614
MAP4K1	0,002620890000000000	-1,62603
PPP2R2A	0,001053120000000000	-1,62562
ELMSAN1	0,004582690000000000	-1,6254
CKB	0,000567891000000000	-1,62514
CAMTA1	0,000871437000000000	-1,62401
EFNA5	0,000053311300000000	-1,62382
EIF1	0,004636000000000000	-1,62345
HCST	0,001496030000000000	-1,62258
KRT8	0,002977480000000000	-1,62255
BMP5	0,004611660000000000	-1,62251
DCHS1	0,000276108000000000	-1,62231
UBASH3A	0,005464980000000000	-1,6199
B3GNT7	0,001645720000000000	-1,61832
PRDM1	0,000088545100000000	-1,61748
FZD8	0,000369337000000000	-1,61622
A2M-AS1	0,004129930000000000	-1,61529
SPNS2	0,000030994000000000	-1,61528
ERRFI1	0,000058781300000000	-1,6143
RHOH	0,002063190000000000	-1,61353
ARID3B	0,000007421190000000	-1,61309
SIGLEC10	0,000066146300000000	-1,61271
IDH3A	0,000041967900000000	-1,61232
CBR4	0,004933510000000000	-1,61202
DPP10-AS1	0,000149136000000000	-1,61194
CTBS	0,000396088000000000	-1,61051
RASAL3	0,000077199900000000	-1,61022
WARS	0,000801233000000000	-1,60897
MPRIP	0,002839670000000000	-1,60839
KRT80	0,000001542360000000	-1,60795
PRKCQ	0,000609129000000000	-1,60778
FAM162A	0,000101057000000000	-1,60775
SH3BGRL	0,004314930000000000	-1,6072

MPRIP-AS1	0,002435620000000000	-1,60712
CLDN4	0,000007805030000000	-1,60687
TBXAS1	0,002415020000000000	-1,60635
JDP2	0,000221812000000000	-1,60619
EPS8L1	0,000016617100000000	-1,60448
RAB38	0,001271760000000000	-1,60448
DOCK8	0,000467690000000000	-1,60447
TP53TG1	0,000585254000000000	-1,60425
SYNCRIP	0,000122427000000000	-1,60401
TAP2	0,000122989000000000	-1,59882
HUNK	0,000831236000000000	-1,59812
DBNDD2 /// SYS1-DBNDD2	0,001707740000000000	-1,59809
PARVA	0,001499620000000000	-1,5968
LINC01550	0,00000002001160000	-1,59598
TLCD2	0,004735870000000000	-1,59518
LYPD6B	0,000962261000000000	-1,59415
BSPRY	0,001358920000000000	-1,59379
SNRPN /// SNURF	0,001104620000000000	-1,59316
DUSP8	0,004491730000000000	-1,59285
CEP126	0,002202870000000000	-1,59254
RILPL2	0,001585530000000000	-1,59247
MIRLET7D	0,000094016900000000	-1,59193
PLA2G16	0,001488360000000000	-1,59181
WIPF3	0,002748350000000000	-1,59155
ACVR2A	0,001153590000000000	-1,59067
DOC2B	0,002605930000000000	-1,5906
CFTR	0,000036585200000000	-1,59014
DDX21	0,002668570000000000	-1,58987
CDRT4 /// TVP23C-CDRT4	0,002136510000000000	-1,58983
SLC35F2	0,000874305000000000	-1,5891
USP6NL	0,004326150000000000	-1,58874
SH3TC1	0,000029260400000000	-1,58817
SMARCA5	0,003850990000000000	-1,58583
ANKRD55	0,004521530000000000	-1,58433
NDUFAF4	0,000010353100000000	-1,58392
BIN2	0,000081030000000000	-1,58307
EVC2	0,000434656000000000	-1,58278
MIAT	0,004335190000000000	-1,58248
FUT6	0,000990479000000000	-1,58112
SCARNA2	0,003387680000000000	-1,58046
ARHGAP24	0,000318152000000000	-1,57982
CAPN6	0,000154139000000000	-1,57868
GALNT4 /// POC1B-GALNT4	0,001406560000000000	-1,57868
PDE2A	0,002111070000000000	-1,57822

LCP2	0,003226940000000000	-1,57685
C1QTNF1	0,000004173590000000	-1,57594
PIGL	0,001661440000000000	-1,57439
BMPER	0,001942280000000000	-1,57386
TBC1D2B	0,000687649000000000	-1,57341
IRF1	0,005332090000000000	-1,57301
PKHD1L1	0,000990240000000000	-1,57252
DUSP4	0,000008595240000000	-1,57226
SPECC1	0,000598304000000000	-1,57198
TFAP2C	0,000273509000000000	-1,57147
CD86	0,000021554000000000	-1,57141
IKZF1	0,002617450000000000	-1,57116
WSB1	0,000987362000000000	-1,5702
FCHSD2	0,000314585000000000	-1,56978
ARHGAP42	0,000935684000000000	-1,56968
AKIRIN1	0,001242800000000000	-1,56857
CLN5	0,004042720000000000	-1,56746
C21orf91	0,001868940000000000	-1,56725
SPRY4	0,001552550000000000	-1,56695
KDM6B	0,000381428000000000	-1,56668
DNALI1	0,000858064000000000	-1,56665
RSPH1	0,000133313000000000	-1,56634
SRSF1	0,004818980000000000	-1,56546
C1R	0,000018562900000000	-1,56542
ABR	0,001456490000000000	-1,56502
CD40	0,000371209000000000	-1,56458
ZNF239	0,000287337000000000	-1,56452
FGFR1OP	0,004039540000000000	-1,56413
SDR42E1	0,000386558000000000	-1,56408
MYRF	0,001857120000000000	-1,56384
DOPEY1	0,002357160000000000	-1,56284
CD6	0,000200991000000000	-1,56253
LCP2	0,001975060000000000	-1,56234
LINC00865	0,000079243600000000	-1,56218
ITIH5	0,000050770300000000	-1,56135
CBFA2T3	0,001453040000000000	-1,5602
FGFR1OP	0,004409930000000000	-1,56015
ST14	0,003972110000000000	-1,55942
ZNF853	0,001431940000000000	-1,55864
LPCAT4	0,002873660000000000	-1,55862
RGS3	0,000351985000000000	-1,55777
OVOL2	0,000005090720000000	-1,55574
SSBP3	0,003232620000000000	-1,55544
CPEB4	0,001320130000000000	-1,55518
CCNJ	0,002342460000000000	-1,55516

CD72	0,000638134000000000	-1,55502
SIK3	0,002545960000000000	-1,55465
FA2H	0,000809152000000000	-1,55408
ETS2	0,004444610000000000	-1,55395
TBC1D2B	0,000583070000000000	-1,55377
CCDC50	0,002850280000000000	-1,55373
SULT1A2	0,000595504000000000	-1,55331
LARP1B	0,001263520000000000	-1,55308
KCNK5	0,000532289000000000	-1,55307
NAAA	0,000294678000000000	-1,55199
SLCO4A1	0,004075330000000000	-1,55149
EPS8L1	0,000243613000000000	-1,55139
QKI	0,001255970000000000	-1,55112
PLA2G5	0,002388870000000000	-1,54981
EFNB3	0,000230071000000000	-1,54973
GLRX	0,003078410000000000	-1,54929
PINK1	0,000047303500000000	-1,54857
CYP3A7 /// CYP3A7- CYP3A51P	0,004023880000000000	-1,54689
KDM6B	0,000166106000000000	-1,54678
TNFSF12-TNFSF13 /// TNFSF13	0,001617200000000000	-1,54659
SPATA6	0,000037068500000000	-1,54656
EPS8L1	0,000030459200000000	-1,54643
C11orf21	0,000090800700000000	-1,54592
SRSF8	0,000266248000000000	-1,54524
SNAP25	0,005143350000000000	-1,54511
APP	0,004562260000000000	-1,54309
PDLIM5	0,004152630000000000	-1,54229
SLC18B1	0,005107380000000000	-1,54175
JUN	0,001085440000000000	-1,54166
QSOX1	0,000562075000000000	-1,54095
PTGS1	0,003305670000000000	-1,54068
NR4A1	0,001794760000000000	-1,53937
NDUFAF4	0,000024184900000000	-1,53867
RHOQ	0,000294362000000000	-1,53805
VIMP	0,002707440000000000	-1,53768
PTGS1	0,003853790000000000	-1,53737
VWA5A	0,002923060000000000	-1,53679
SYT9	0,000008362000000000	-1,53583
TYW3	0,000110722000000000	-1,53502
MS4A4A	0,001058570000000000	-1,53447
SLFN13	0,002728360000000000	-1,53425
ARHGAP44	0,000296978000000000	-1,53332
FAM226A /// FAM226B	0,005234120000000000	-1,53246
MASP1	0,003611300000000000	-1,53116

SSFA2	0,000018455500000000	-1,53094
TMC6	0,000336647000000000	-1,52938
NDEL1	0,000005588920000000	-1,52918
PTPN13	0,002041930000000000	-1,52791
REL	0,000159129000000000	-1,52668
POU6F1	0,004404250000000000	-1,52646
FAHD2A	0,003370160000000000	-1,52552
VAV3	0,002687130000000000	-1,52497
CHD1	0,000558834000000000	-1,52422
BTG1	0,000678083000000000	-1,52408
NAF1	0,000451461000000000	-1,52279
ZNF597	0,004179640000000000	-1,52269
FOXO6	0,003687190000000000	-1,52233
CDR2 /// LOC101060399	0,001123840000000000	-1,52031
DUSP14	0,001800100000000000	-1,5197
KLF6	0,003831280000000000	-1,5194
LST1	0,001789770000000000	-1,5194
RAI1	0,001424980000000000	-1,51842
CEACAM1	0,004214100000000000	-1,51756
FLT3	0,000053173300000000	-1,5175
GATA3	0,002751820000000000	-1,51613
PMEPA1	0,003814300000000000	-1,51608
ICAM1	0,001586640000000000	-1,51583
LEFTY1	0,001121780000000000	-1,51427
GLRB	0,000162790000000000	-1,51416
DNAJA4	0,002880210000000000	-1,51395
ZNF141	0,000012326500000000	-1,51358
LOC105371602	0,002818990000000000	-1,51178
RAP1A	0,000120538000000000	-1,51154
FGD4	0,003053640000000000	-1,51108
USP25	0,001600920000000000	-1,51081
CD247	0,002235090000000000	-1,51069
TMEM261	0,003640780000000000	-1,51066
ARHGAP23	0,000990675000000000	-1,51062
SLC38A2	0,003798460000000000	-1,51036
PHC1	0,002896920000000000	-1,50962
HAS1	0,004902330000000000	-1,50948
PRELP	0,000530144000000000	-1,5078
SULT1A1	0,001200630000000000	-1,50757
P4HTM	0,004112110000000000	-1,50712
PLD1	0,000361378000000000	-1,50708
AKAP13	0,004702830000000000	-1,50674
RAB14	0,003305000000000000	-1,50611
NOL4L	0,001186200000000000	-1,5056
GPR83	0,001278500000000000	-1,50458

CLN8	0,000528147000000000	-1,50372
TNS1	0,001056120000000000	-1,50285
ATP2A3	0,001983050000000000	-1,5024
NXF3	0,002719760000000000	-1,50205
PPP1R15A	0,000583374000000000	-1,50099
LOC100130417	0,001811290000000000	-1,50098
AMD1	0,001473430000000000	-1,50045

EK 9: GSE19665 veri setinin Gen Ontoloji analizi ($p < 0,05$).

Function	Type	Enrichment p-value	% genes in group that are present	GO ID
immunoglobulin complex	cellular component	1,53E-64	52,7778	19814
immunoglobulin complex, circulating	cellular component	4,07E-35	51,2195	42571
extracellular region part	cellular component	2,09E-29	10,0429	44421
extracellular space	cellular component	9,34E-29	12,5176	5615
extracellular region	cellular component	5,14E-25	11,4203	5576
collagen-containing extracellular matrix	cellular component	2,47E-21	16,962	62023
extracellular matrix	cellular component	1,37E-19	15,1874	31012
plasma membrane	cellular component	7,01E-18	8,68692	5886
external side of plasma membrane	cellular component	7,43E-18	17,0279	9897
plasma membrane part	cellular component	5,44E-17	9,2973	44459
antigen binding	molecular function	1,04E-47	37,7193	3823
immunoglobulin receptor binding	molecular function	3,29E-38	51,1111	34987
extracellular matrix structural constituent	molecular function	2,52E-23	24,2236	5201
glutathione hydrolase activity	molecular function	4,42E-20	77,7778	36374
molecular transducer activity	molecular function	5,01E-13	10,6897	60089

peptidyltransferase activity	molecular function	1,78E-12	80	48
glycosaminoglycan binding	molecular function	3,67E-12	16,8182	5539
signaling receptor activity	molecular function	6,41E-12	10,5691	38023
omega peptidase activity	molecular function	1,78E-11	46,6667	8242
signaling receptor binding	molecular function	8,67E-11	9,62815	5102
complement activation	biological process	6,41E-54	40,7407	6956
immune system process	biological process	1,25E-46	12,6442	2376
activation of immune response	biological process	1,49E-44	19,9248	2253
complement activation, classical pathway	biological process	9,55E-43	39,5604	6958
regulation of immune system process	biological process	2,09E-40	13,5582	2682
immune response-activating cell surface receptor signaling pathway	biological process	1,98E-39	22,0056	2429
immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway	biological process	7,86E-39	21,1735	2768
immune response	biological process	8,40E-39	15,1663	6955
regulation of immune response	biological process	1,21E-38	15,1367	50776
immune response-regulating signaling pathway	biological process	1,35E-37	19,1235	2764

EK 10: GSE12941 veri seti için Gen Ontoloji analizi (p<0,05).

Function	Type	Enrichment p-value	% genes in group that are present	GO ID
Membrane attack complex	cellular component	8,4322E-35	28,5714	5579
dimeric IgA immunoglobulin complex	cellular component	4,72E-21	33,3333	71750
secretory dimeric IgA immunoglobulin complex	cellular component	4,72E-21	33,3333	71752
IgM immunoglobulin complex	cellular component	4,72E-21	33,3333	71753
IgM immunoglobulin complex, circulating	cellular component	4,72E-21	33,3333	71754
pentameric IgM immunoglobulin complex	cellular component	4,72E-21	33,3333	71756
type III intermediate filament	cellular component	4,72E-21	33,3333	45098
IgA immunoglobulin complex	cellular component	4,52E-16	25	71745
IgA immunoglobulin complex, circulating	cellular component	4,52E-16	25	71746
monomeric IgA immunoglobulin complex	cellular component	4,52E-16	25	71748
ammonia-lyase activity	molecular function	2,29E-48	40	16841
hyaluronic acid binding	molecular function	1,14E-23	13,0435	5540
ICAM-3 receptor activity	molecular function	4,71983E-21	33,3333	30369
glutaminase activity	molecular function	4,72E-21	33,3333	4359
hedgehog family protein binding	molecular function	4,72E-21	33,3333	97108
peptide YY receptor activity	molecular function	4,72E-21	33,3333	1601
L-serine ammonia-lyase activity	molecular function	4,72E-21	33,3333	3941

oncostatin-M receptor activity	molecular function	4,72E-21	33,3333	4924
IgA binding	molecular function	4,72E-21	33,3333	19862
tryptophan 2,3-dioxygenase activity	molecular function	4,72E-21	33,3333	4833
response to erythropoietin	biological process	5,77E-80	66,6667	36017
histidine catabolic process to glutamate and formamide	biological process	3,18E-60	50	19556
histidine catabolic process to glutamate and formate	biological process	3,18E-60	50	19557
formamide metabolic process	biological process	3,18E-60	50	43606
low-density lipoprotein particle remodeling	biological process	1,46E-41	23,0769	34374
formate metabolic process	biological process	1,86E-40	33,3333	15942
hyaluronan catabolic process	biological process	4,42E-36	20	30214
detoxification of copper ion	biological process	7,46E-34	18,75	10273
detoxification of inorganic compound	biological process	6,90E-32	17,6471	61687
hyaluronan metabolic process	biological process	1,03E-31	13,3333	30212

EK 11: GSE64041 veri setinin Gen Ontoloji analizi (p<0,05).

Function	Type	Enrichment value	p- % genes in group that are present	GO ID
varicosity	cellular component	5,069E-63	12,5	43196
astrocyte projection	cellular component	1,786E-42	8,33333	97449
secondary lysosome	cellular component	1,352E-36	7,14286	5767
dense core granule	cellular component	2,302E-30	5,88235	31045
glial cell projection	cellular component	7,259E-22	4,16667	97386
multivesicular body	cellular component	3,433E-17	3,22581	5771
brush border membrane	cellular component	1,680E-10	1,88679	31526
host cell	cellular component	3,716E-10	1,81818	43657
rough endoplasmic reticulum	cellular component	2,151E-09	1,66667	5791
host cellular component	cellular component	6,785E-08	1,36986	18995
ICAM-3 receptor activity	molecular function	1,569E-165	33,3333	30369
mannose binding	molecular function	1,196E-90	9,09091	5537
sulfur amino acid transmembrane transporter activity	molecular function	8,086E-72	14,2857	99
virion binding	molecular function	1,069E-50	10	46790
low-density lipoprotein particle receptor activity	molecular function	1,786E-42	8,33333	5041
acidic amino acid transmembrane transporter activity	molecular function	1,352E-36	7,14286	15172
L-glutamate transmembrane transporter activity	molecular function	1,352E-36	7,14286	5313
lipoprotein particle receptor activity	molecular function	3,04738E-34	6,66667	30228
low-density lipoprotein particle binding	molecular function	3,50E-32	6,25	30169
modified amino acid transmembrane transporter activity	molecular function	3,50E-32	6,25	72349
cellular response to cocaine	biological process	1,5691E-165	33,3333	71314

peptide antigen transport	biological process	1,57E-165	33,3333	46968
regulation of glutamate metabolic process	biological process	1,57E-165	33,3333	2000211
regulation of sulfur amino acid metabolic process	biological process	1,57E-165	33,3333	31335
glutathione transport	biological process	1,57E-165	33,3333	34635
dipeptide transmembrane transport	biological process	1,57E-165	33,3333	35442
dipeptide transport	biological process	1,57E-165	33,3333	42938
tripeptide transport	biological process	1,57E-165	33,3333	42939
glutamate homeostasis	biological process	1,57E-165	33,3333	90461
maternal aggressive behavior	biological process	1,50E-124	25	2125

EK 12: GSE69715 veri seti için Gen Ontoloji analizi ($p < 0,05$).

Function	Type	Enrichment p-value	% genes in group that are present	GO ID
immunoglobulin complex	cellular component	9,42E-10	37,5	19814
chromosome, centromeric region	cellular component	2,71E-09	37,8788	775
cytoplasm	cellular component	1,10459E-07	15,5524	5737
membrane-bounded organelle	cellular component	2,52E-07	14,3686	43227
Ndc80 complex	cellular component	2,80E-07	100	31262
MHC class II protein complex	cellular component	3,42E-07	56,25	42613
cytosol	cellular component	1,21E-06	15,1767	5829
cell part	cellular component	2,10E-06	13,6048	44464
organelle	cellular component	4,73E-06	14,1163	43226

IgA immunoglobulin complex	cellular component	8,65672E-06	100	71745
protein binding	molecular function	2,40E-10	14,3729	5515
antigen binding	molecular function	9,91E-10	32,4561	3823
glutathione hydrolase activity	molecular function	9,82E-09	77,7778	36374
binding	molecular function	6,06E-08	13,8476	5488
CD4 receptor binding	molecular function	2,30E-07	75	42609
MAP kinase tyrosine/serine/threonine phosphatase activity	molecular function	2,47E-07	61,5385	17017
kinase activity	molecular function	2,39E-06	18,8755	16301
glycosaminoglycan binding	molecular function	3,80E-06	23,6364	5539
MAP kinase phosphatase activity	molecular function	4,17273E-06	53,3333	33549
enzyme binding	molecular function	5,30894E-06	16,278	19899
regulation of response to stimulus	biological process	9,86E-19	17,3087	48583
regulation of cell population proliferation	biological process	4,23E-18	20,3704	42127
regulation of molecular function	biological process	2,08E-15	17,7801	65009
regulation of immune system process	biological process	1,19E-14	19,5767	2682
positive regulation of biological process	biological process	1,32E-14	15,9646	48518
regulation of cell activation	biological process	1,91E-14	23,9286	50865
biological regulation	biological process	3,51E-14	14,6177	65007
positive regulation of immune system process	biological process	4,56E-14	20,8984	2684
response to organic substance	biological process	6,48E-14	18,3831	10033
regulation of lymphocyte activation	biological process	6,88E-14	25,1142	51249

EK 13: GSE19665 veri setinin yolak zenginleştirme analizi. Bu veri setinde 296 yolak anlamlı olarak zenginleşmiş, tabloda en anlamlı 20 tanesi verilmiştir ($p<0,05$).

Pathway Name	Database	Enrichment Score	Enrichment p-value	% genes in pathway that are present	Pathway ID
Malaria	kegg	21,1292	6,66367E-10	28,5714	kegg_pathway_224
Phagosome	kegg	14,0142	8,19834E-07	16,5563	kegg_pathway_55
Arachidonic acid metabolism	kegg	12,7748	2,83111E-06	21,6667	kegg_pathway_241
Platelet activation	kegg	12,7283	2,96585E-06	17,0732	kegg_pathway_65
Cell adhesion molecules (CAMs)	kegg	10,8203	0,000019989	15,493	kegg_pathway_15
Osteoclast differentiation	kegg	8,78616	0,000152834	14,9606	kegg_pathway_53
Staphylococcus aureus infection	kegg	8,58099	0,00018764	16,3043	kegg_pathway_261
Fc gamma R-mediated phagocytosis	kegg	8,39232	0,000226601	16,129	kegg_pathway_271
Leishmaniasis	kegg	8,33434	0,000240128	17,1053	kegg_pathway_285
C-type lectin receptor signaling pathway	kegg	8,20453	0,000273412	15,534	kegg_pathway_254
Tuberculosis	kegg	8,19898	0,000274935	13,3333	kegg_pathway_329
Cell cycle	kegg	7,97134	0,000345216	14,6341	kegg_pathway_4
Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	kegg	7,51431	0,000545226	15,3061	kegg_pathway_173
MicroRNAs in cancer	kegg	7,36493	0,00063307	13,1737	kegg_pathway_267
PI3K-Akt signaling pathway	kegg	7,27422	0,000693182	11,0482	kegg_pathway_297
Chemokine signaling pathway	kegg	6,27217	0,00188813	12,234	kegg_pathway_146

Complement and coagulation cascades	kegg	6,10817	0,00222461	15,1899	kegg_pathway_251
Cytokine-cytokine receptor interaction	kegg	6,01396	0,00244438	10,9966	kegg_pathway_141
Neomycin, kanamycin and gentamicin biosynthesis	kegg	5,88697	0,00277536	40	kegg_pathway_198
p53 signaling pathway	kegg	5,74666	0,00319343	15,2778	kegg_pathway_12

EK 14: GSE12941 veri setinin yolak zenginleştirme analizi. Bu veri setinde 90 tane yolak anlamlı olarak zenginleşmiş; tabloda en anlamlı 20 tanesi verilmiştir ($p < 0,05$).

Pathway Name	Database	Enrichment Score	Enrichment p-value	% genes in pathway that are present	Pathway ID
Histidine metabolism	kegg	39,7242	5,59765E-18	13,0435	kegg_pathway_64
Mineral absorption	kegg	29,5359	1,48835E-13	7,54717	kegg_pathway_30
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	kegg	26,8808	2,11744E-12	25	kegg_pathway_289
D-Glutamine and D-glutamate metabolism	kegg	21,6378	4,00722E-10	20	kegg_pathway_150
Prion diseases	kegg	11,6166	9,0151E-06	5,71429	kegg_pathway_128
Glycine, serine and threonine metabolism	kegg	10,0881	0,000041571	5	kegg_pathway_62

Cytokine-cytokine receptor interaction	kegg	9,27981	0,000093289	2,05479	kegg_pathway_141
Cholesterol metabolism	kegg	7,93306	0,000358686	4	kegg_pathway_124
Arginine biosynthesis	kegg	5,30593	0,00496206	4,7619	kegg_pathway_143
Proximal tubule bicarbonate reclamation	kegg	4,83882	0,00791638	4,34783	kegg_pathway_161
Complement and coagulation cascades	kegg	4,71774	0,00893537	2,53165	kegg_pathway_251
JAK-STAT signaling pathway	kegg	4,45812	0,0115841	1,86335	kegg_pathway_104
alpha-Linolenic acid metabolism	kegg	4,44346	0,0117552	4	kegg_pathway_171
ECM-receptor interaction	kegg	4,14088	0,0159088	2,27273	kegg_pathway_71
GABAergic synapse	kegg	4,08377	0,0168439	2,24719	kegg_pathway_257
TGF-beta signaling pathway	kegg	3,81584	0,0220193	2,12766	kegg_pathway_31
Linoleic acid metabolism	kegg	3,80951	0,022159	3,44828	kegg_pathway_111
Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	kegg	3,5741	0,0280407	2,0202	kegg_pathway_173
beta-Alanine metabolism	kegg	3,43328	0,0322809	3,125	kegg_pathway_177
C-type lectin receptor signaling pathway	kegg	3,35484	0,0349148	1,92308	kegg_pathway_254

EK 15: GSE64041 veri setinin yolak zenginleştirme analizi. Bu veri setinde 6 yolak anlamlı olarak zenginleşmiştir ($p<0,05$).

Pathway Name	Database	Enrichment Score	Enrichment p-value	% genes in pathway that are present	Pathway ID
C-type lectin receptor signaling pathway	kegg	38,14	2,72892E-17	1,92308	kegg_pathway_254
Ferroptosis	kegg	25,5172	8,28011E-12	2,5	kegg_pathway_122
Measles	kegg	7,71567	0,000445787	0,724638	kegg_pathway_179
Phagosome	kegg	7,06824	0,000851727	0,662252	kegg_pathway_55
Wnt signaling pathway	kegg	6,72081	0,00120556	0,628931	kegg_pathway_80
Tuberculosis	kegg	5,98369	0,00251951	0,558659	kegg_pathway_329

EK 16: GSE69715 veri setinin yolak zenginleştirme analizi. Bu veri setinde 327 yolak anlamlı olarak zenginleşmiş, en anlamlı olan 20 tanesi tabloda verilmiştir ($p<0,05$).

Pathway Name	Database	Enrichment Score	Enrichment p-value	% genes in pathway that are present	Pathway ID
Inflammatory bowel disease (IBD)	kegg	15,242	2,40158E-07	36,3636	kegg_pathway_147
Rheumatoid arthritis	kegg	14,0324	8,05052E-07	31,9149	kegg_pathway_239
Mineral absorption	kegg	12,9501	2,37601E-06	37,2549	kegg_pathway_30
Intestinal immune network for IgA production	kegg	12,4968	3,73878E-06	37,5	kegg_pathway_109
MicroRNAs in cancer	kegg	10,9946	1,67929E-05	25,7485	kegg_pathway_267

Human T-cell leukemia virus 1 infection	kegg	10,0293	4,40899E-05	23,7443	kegg_pathway_215
AMPK signaling pathway	kegg	9,3582	8,62552E-05	26,6667	kegg_pathway_270
Asthma	kegg	9,27343	9,38861E-05	38,7097	kegg_pathway_1
Parkinson disease	kegg	8,87116	0,000140379	2,94118	kegg_pathway_14
Ribosome	kegg	8,52291	0,000198859	3,0303	kegg_pathway_98
Malaria	kegg	8,44044	0,000215955	32,6531	kegg_pathway_224
Leishmaniasis	kegg	8,39064	0,000226982	28,9474	kegg_pathway_285
Oxidative phosphorylation	kegg	8,17515	0,000281565	3,125	kegg_pathway_288
Allograft rejection	kegg	7,78927	0,000414155	34,2105	kegg_pathway_318
Viral myocarditis	kegg	7,69742	0,000453999	30	kegg_pathway_237
Type I diabetes mellitus	kegg	7,47309	0,000568168	32,5581	kegg_pathway_324
Toxoplasmosis	kegg	6,87898	0,00102919	25	kegg_pathway_309
Transcriptional misregulation in cancer	kegg	6,86249	0,00104631	22,6519	kegg_pathway_325
Hematopoietic cell lineage	kegg	6,83805	0,00107219	25,7732	kegg_pathway_87
MAPK signaling pathway	kegg	6,79217	0,00112253	20,7483	kegg_pathway_42

9. TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının tasarımından sonuçlanmasına kadarki süreçte beni bir an bile yalnız bırakmayan, hata yapmama izin veren ve ders çıkarmamı sağlayan, motivasyonumu her zaman yüksek tutan ve beni daha fazlası için teşvik eden değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevcan ATAY'a, bu çalışmanın ortaya çıkması için ayırmam gereken zamanda hem bana, hem de oğluma sınırsız destek sağlayan sevgili eşim Oğuz DEMİRTAŞ'a, yine bu zorlu süreçte oğlumun bakımında bana destek olarak zaman yaratan ailelerimize, mesafe olarak uzakta olsa da desteğini asla esirgemeyen ve bana benden daha çok güvenen en yakın arkadaşım Arzu ÖGE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad- Soyad : Yağmur KURT DEMİRTAŞ

EĞİTİM BİLGİLERİ

2018 -	(Yüksek Lisans)	EGE Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
2013 - 2016	(Yüksek Lisans)	EGE Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir Biyokimya Anabilim Dalı
2009 – 2013	(Lisans)	EGE Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü (Biyoteknoloji Ağırlıklı Biyokimyagerlik)

YABANCI DİL

İngilizce : YDS puanı: 77,5 (2018)

SEMİNERLER

- 1) Doku Mühendisliği Sempozyumu (Ege Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Topluluğu- 11.04.2011)
- 2) Kök Hücre Sempozyumu (Ege Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Topluluğu/ Ege Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama Ve Araştırma Merkezi-30.04.2011)
- 3) GC/HPLC Eğitimi (ETC Danışmanlık, 16 Saat, 16-17.03.2019)

POSTER VE SÖZLÜ SUNUM BİLDİRİLERİ

- 1) Emine ERDOĞAN, Selda GÜLER, Yağmur KURT, Alper AKKAYA, 19-24 Mart 2014 4. Uluslararası Katılımlı Ulusal Biyosidal Kongresi, Antalya. (Düzenleyen: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ve T.C. Sağlık Bakanlığı. Poster 3.lük ödülü (Poster No: 012-Poliakrilonitril Kumaşın Mikrobiyal Modifikasyonu ve Modifiye Kumaşa Amoksisilin İmmobilizasyonu)
- 2) Yağmur KURT DEMİRTAŞ, Dr. Öğretim Üyesi Sevcan ATAY, Transkriptomik Analiz ile Hepatit C Virüsü-İlişkili Hepatosellüler Karsinoma İçin Moleküler Biyobelirteçlerin Keşfi.6. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi, ISBN: 978-625-7813-64-8, S 484-485, Oral Prezantasyon, Sunum No: 364, Ankara, Türkiye, 04/2021.
- 3) Yağmur KURT DEMİRTAŞ, Dr. Öğretim Üyesi Sevcan ATAY, Endometrioid Endometrial Kanserde Entegratif Transkriptomik Meta-Analiz ile Histopatolojik Diferansiyasyonun Moleküler Temelinin Aydınlatılması, 1. International Health Sciences, Biomedical and Innovative Approach Congress, Oral Prezantasyon, ISBN: 978-625-7636-87-2, S 82-83, Ankara, Türkiye, 05/2021.

PROJELER

- 1) 2012-2014, TÜBİTAK 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı: Termoasidofilik *Alicyclobacillus acidocaldarius* kaynaklı yeni arabino furanozidazların rekombinant üretimi, biyokimyasal karakterizasyonu ve tarımsal atıklardaki hemiselüloz yapısını hidroliz potansiyelinin araştırılması (Bursiyer)
- 2) 2015, TÜBİTAK 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı: Poliakrilonitril Kumaşın Mikrobiyal Modifikasyonu Sonrası Antimikrobiyal Peptidlerin İmmobilizasyonu ile Sürekli Antimikrobiyal Etki Gösteren Kumaş Geliştirilmesi (Bursiyer)
- 3) 2014-2016, Bilimsel Araştırma Projesi (15-FEN026): Biyomodifikasyon Yolu ile Poliakrilonitril Kumaşlara Antimikrobiyal Özellik Kazandırılması (Araştırmacı)