

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**KOLON KANSERİ EVRE II DOKULARINDA mikroRNA PROFİLİNİN
BELİRLENMESİ**

Çiğdem GÜNGÖRMEZ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2018**

Yrd. Doç. Dr. Hatice AKTAŞ danışmanlığında, Çiğdem GÜNGÖRMEZ'in hazırladığı "Kolon Kanseri Evre II Dokularında mikroRNA Profilinin Belirlenmesi" konulu bu çalışma 08/01/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

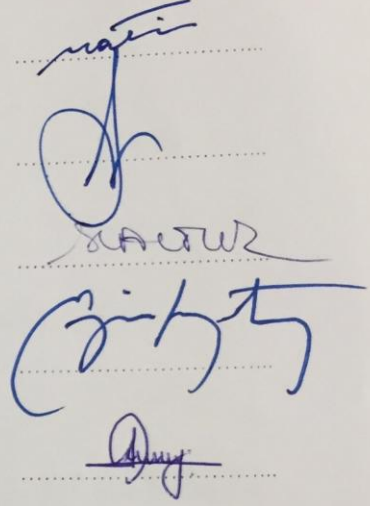
Danışman : Yrd. Doç. Dr. Hatice AKTAŞ

Üye : Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Üye : Prof. Dr. Seyhan ALTUN

Üye : Doç. Dr. Engin KAPTAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ebru UYAR



Bu Tezin Biyoloji Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.

Prof. Dr. Halil Murat ALGIN
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma HÜBAK tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 17093

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|----------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iv |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | v |
| SİMGELER DİZİNİ | vi |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR | 4 |
| 2.1. Kolonun Anatomisi | 4 |
| 2.1.1. Çekum | 5 |
| 2.1.2. Çıkan kolon | 5 |
| 2.1.3. Transvers kolon | 5 |
| 2.1.4. İnen kolon | 5 |
| 2.1.5. Sigmoid kolon | 5 |
| 2.2. Kolorektal Kanseri | 6 |
| 2.2.1. Etiyoloji ve epidemiyolojisi | 6 |
| 2.2.2. Ailesel kolorektal kanser | 9 |
| 2.2.2.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromu | 9 |
| 2.2.2.2 Kalıtsal Nonpolipozis Kolon sendromları (HNPCC) | 11 |
| 2.2.2.3. Hamartamatöz Polipozis sendromları | 12 |
| 2.2.3. Sporadik kolorektal kanser | 12 |
| 2.3. Kolorektal Kanseri Oluşumunda Etkili Olan Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar | 13 |
| 2.3.1. APC/β–katenin yolu (kromozomal instabilite) | 14 |
| 2.3.1.1 APC Gen | 17 |
| 2.3.1.2. RAS Onkogen | 17 |
| 2.3.1.3. DCC (deleted in colorectal cancer) | 18 |
| 2.3.1.4. P53 Gen | 18 |
| 2.3.2. Mikrosatellit İstabilite yolu | 19 |
| 2.4. Kolorektal Kanseri Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Histopatolojik Evreleme Sistemleri | 19 |
| 2.5. mikroRNA | 22 |
| 2.5.1. mikroRNA'ların keşfi | 22 |
| 2.5.3. miRNA biyogenezisi | 25 |
| 2.5.4. miRNA'ların çalışma prensibi ve fonksiyonu | 30 |
| 2.5.5. miRNA ve kanser | 32 |
| 2.5.5.1 Tümör baskılayıcı miRNA'lar | 34 |
| 2.5.5.2 Onkogenik miRNA'lar | 34 |
| 2.5.6. Kolorektal Kanserde miRNA'nın rolü | 36 |
| 2.5.7. miRNA ve kanser tedavisi | 36 |
| 2.5.8. Kanseri prognozunda miRNA'lar | 38 |
| 2.5.9. miRNA deteksiyon yöntemleri | 38 |
| 3.MATERYAL ve YÖNTEM | 39 |
| 3.1.Materyal | 39 |
| 3.1.1.Çalışılacak doku örneklerinin temini | 39 |
| 3.2.Yöntem | 40 |
| 3.2.1. Dokuların homojenizasyonu | 40 |
| 3.2.2.Doku örneklerinden total RNA (miRNA) izolasyonu | 41 |
| 3.2.3 İzole edilen RNA'lardan saflık ve miktar tayininin yapılması | 42 |
| 3.2.5.1 RNA hazırlanması | 45 |
| 3.2.5.2 Poly(A) kuyruğu eklenmesi | 46 |
| 3.2.5.3 Ligasyon | 47 |
| 3.2.5.4. Hibridizasyon | 47 |
| 3.2.5.5. Yıkama ve boyama | 48 |
| 3.2.5.6. Tarama | 49 |
| 3.2.6. RT-PCR analizleri | 49 |

| | |
|---|----|
| 3.2.6.1. Primer belirlenmesi ve RT-PCR ile ekspresyon basamağı..... | 49 |
| 3.2.7. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması | 52 |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA | 54 |
| 4.1. Mikroarray Analizleri | 54 |
| 4.1.1. Mikroarray çalışmasına dahil edilen hastaların klinik bilgileri | 54 |
| 4.1.2. İzole edilen total RNA'ların miktarları ve saflık dereceleri | 55 |
| 4.1.3. Elde edilen total RNA'ların agaroz jel görüntüsü..... | 56 |
| 4.1.4. Mikroarray sonuçlarının ön analizi | 56 |
| 4.1.5. Mikroarray sonuçlarının ileri analizi | 60 |
| 4.1.6. Mikroarray Sonucu öne çıkan miRNA'ların Kromozom Üzerindeki Lokasyonları | 66 |
| 4.1.7. Mikroarray sonucu öne çıkan miRNA'ların hedef genleri | 68 |
| 4.2. RT-PCR Analizleri | 69 |
| 4.2.1. Real time PCR çalışması için seçilen hastaların klinopatolojik bilgileri | 69 |
| 4.2.2. İzole edilen RNA'ların miktarları ve saflık dereceleri..... | 69 |
| 4.2.3. miRNA ekspresyonunda kullanılan primer bilgileri | 70 |
| 4.2.4. RT-PCR sonuçları | 71 |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER..... | 78 |
| KAYNAKLAR | 82 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 95 |
| EK 1..... | 97 |
| EK 2..... | 98 |

ÖZET

Doktora Tezi

KOLON KANSERİ EVRE II DOKULARINDA mikroRNA PROFİLİNİN BELİRLENMESİ

Çiğdem GÜNGÖRMEZ

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

1. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hatice AKTAŞ

2. Danışman Doç. Dr. Abdullah ASLAN

Yıl: 2018, Sayfa: 143

Kolorektal kanser, bir takım moleküler değişiklikler sonucu meydana gelir. Önce küçük iyi huylu tümörler oluşur. Ardından adenokarsinomlara kadar uzanan bir seri değişimler gerçekleşir. Kolorektal kanserin görülme sıklığı, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Günümüzde kolorektal kanserin ve diğer kanserlerin erken ve ağrısız tanısı ile teşhisinde kullanılan belirteçlerin duyarlılıkları zayıf kalmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, protein kodlamayan küçük RNA molekülleri olan miRNA'ların, hem kanser oluşum mekanizmalarında hem de teşhis ve tedavi süreçlerinde önemli roller oynadıklarını göstermiştir. miRNA'lar, kolon kanseri dahil olmak üzere kanser gelişiminde tümör baskılayıcı veya onkogenik etki yaparlar. Bu bilgilerden hareketle çalışmada, Evre II kolorektal kanser tanısı konmuş hasta dokularında mikroarray çipleri kullanarak miRNA profilinin çıkarılması; kolorektal kanserlerde onkogenik ve tümör baskılayıcı olarak rol oynayan bazı miRNA'ların ekspresyon miktarlarının real time PCR analizi ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Array analizi sonucunda, tümör dokularında tespit edilen 32 miRNA'dan 3 tanesinin (hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6126 ve hsa-miR-1469) kat değişiminin fazla olduğu bulunmuştur. Bu miRNA'ların kolorektal tümör dokularında varlığı ilk kez gösterilmiştir. Yine array sonucunda ekspresyonun azaldığı tespit edilen miR-378 ailesinden 8 adet miRNA'dan 6 tanesi (hsa-miR-378i, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d, hsa-miR-378e, hsa-miR-378f ve hsa-miR-378g) kolon dokularında ilk kez gösterilmiştir. Sonuç olarak; kolorektal kanserde daha önce varlığı ve etkisi bilinmeyen yeni miRNA'lar, erken tanı amacıyla kullanılacak yeni biyobelirteç üretimi çalışmalarına katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Kolorektal kanser, mikroRNA, mikroarray, onkogenik miRNA, tümör baskılayıcı miRNA.

ABSTRACT
PhD Thesis

**INVESTIGATION OF microRNA PROFILES IN STAGE II COLORECTAL
CANCER TISSUE**

Çiğdem GÜNGÖRMEZ

Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

1st : Assist. Prof. Dr. Hatice AKTAŞ
2nd : Assoc. Prof. Dr. Abdullah ASLAN
Year: 2018, Page : 143

Colorectal cancer is the resulted from a number of molecular changes. Initially, small benign tumors first form. Then, a series of changes are occurred to the adenocarcinomas. The incidence of colorectal cancer is higher in developing countries including Turkey. The sensitivity of markers used in the early and painless diagnosis of various cancers, including CRC, remains low. Recent studies have shown that non-protein coding small RNA molecules, called microRNAs (miRNA), play a key role in the mechanism of both the development of cancer and its treatment. In the development of certain types of cancer, including CRC, miRNAs have tumor suppressing and oncogenic effects. Therefore, the aim of the present study was to determine the oncogenic and tumor suppressing miRNAs profiles affecting cancer development and progression in the tumor tissue, as well as in normal tissues of patients with Stage II CRC using microarray chips. Array analysis is found that the fold change of 3 of the 32 miRNAs detected in tumor tissues (hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6126 and hsa-miR-1469) was found to be higher. These miRNAs have been demonstrated for the first time in colorectal tumor tissues. In addition, 6 of the 8 miRNAs of the miR-378 family (hsa-miR-378i, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d, hsa-miR-378e, hsa-miR-378f and hsa-miR-378g) for the first time. As a result; new miRNAs whose presence and effect are unknown in colorectal cancer will contribute to new biomarker production studies that can be used for early diagnosis.

KEY WORDS: Colorectal cancer, microRNA, Microarray, Oncogenic miRNA, Tumor supressor miRNA

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimini aktararak her zaman yanımda olan ve bu sürede sabır ve anlayışını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice AKTAŞ'a ve ikinci danışman hocam Doç. Dr. Abdullah ASLAN'a, moleküler biyoloji alanında çalışmaya başlamamı sağlayan Prof. Dr. Nihat DİLSİZ'e, teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yaptığım çalışmalarda kullandığım laboratuvar ekipmanları için Harran Üniversitesi Merkezi Laboratuvarına (HÜMEL) teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca yaşantımın her döneminde hep yanımda hissettiğim ve her konuda destek olan sevgili anneme ve babama, eşim Servet GÜNGÖRMEZ'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Tezimin tam ortasında dünyaya gelen yaşam kaynağım, mutluluğum biricik oğlum Ömer'e ithaf ediyorum.



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|----------|
| Şekil 2.1. Kolon anatomisi (Anonim) | 4 |
| Şekil 2.2. Kolorektal karsinogenez (Goel ve Boland, 2012) | 6 |
| Şekil 2.3. Türkiye’de en sık görülen kanserlerin dağılımı (Anonim 2014) | 9 |
| Şekil 2.4. Adenom karsinom dizini (Anonim, 2011) | 15 |
| Şekil 2.5. miRNAların genom üzerinde yerleşimi (Leva, 2014) | 25 |
| Şekil 2.6. miRNA oluşumu (Kwak, 2010) | 26 |
| Şekil 2.7. Pre miRNA yapısı (Esquelo ve ark., 2009) | 27 |
| Şekil 2.8. RISC kompleksinin yapısı ve mRNA yıkımındaki rolü (Anonim, 2011) | 29 |
| Şekil 2.9. miRNA’ların biyogenezi ve miRNA’nın transkripsiyon sonrası regülasyon mekanizması (Anonim, 2010) | 30 |
| Şekil 2.10. miRNA ve mRNA’nın 3' UTR bölgesinin baz eşleşmesi (Filipowicz ve ark., 2008) ... | 31 |
| Şekil 2.11. Tümör baskılayıcı/Onkogen miRNA’lar (Anonim, 2011) | 35 |
| Şekil 3.1 Bertin Precellys Evolution Homejenazitör (Bertin, Fransa)..... | 40 |
| Şekil 3.2. Nanodrop Spektrometre (İmplen ABD) | 42 |
| Şekil 3.3. Mikroarray sistemi (Affymetrix, ABD) | 44 |
| Şekil 3.4. Mikroarray çip prosedürü (Affymetrix manuel 2017) | 45 |
| Şekil 3.5. Örneklerin çipe yüklenmesi | 48 |
| Şekil 3.6. RT-PCR basamakları (Qiagen manuel 2017)..... | 50 |
| Şekil 3.7. RT-PCR cihazı (Qiagen, Almanya) | 52 |
| Şekil 4.1. RNA’ların jel görüntüsü CK: Kontrol dokusu, CT: Tümör Dokusu | 56 |
| Şekil 4.2. Sinyal Histogram grafiği | 57 |
| Şekil 4.3. Bağlı sinyal kutu grafiği | 58 |
| Şekil 4.4. Pearson Korelasyon grafiği | 59 |
| Şekil 4.5. Temel bileşen analiz grafiği | 60 |
| Şekil 4.6. Kontrol ve tümör grupları arasındaki ekspresyon artış ve azalış dağılım grafiği: | 61 |
| Şekil 4.7. miRNA’ların Hierarchical Clustering’da gösterimi | 66 |
| Şekil 4.8. Kontrol ve tümör grupları için SYBR Greende Ct görünümü..... | 72 |
| Şekil 4.9. Kontrol ve tümör grupları için ΔC_t ortalamalarının grafiksel gösterimi. | 73 |
| Şekil 4.10. Kontrol ve tümör grupları için ΔC_t ortalamalarının göre grafiksel gösterimi. | 75 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Çizelge 2.1. Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı Özellikteki miRNA' lar (Zhang ve ark., 2007)..... | 36 |
| Çizelge3.1. Affymetrix 4.0 Gene chip özellikleri..... | 46 |
| Çizelge 3.2. ATP karışımı hazırlanışı (1:500)..... | 48 |
| Çizelge 3.3. PolyA Tailing Master Mix..... | 48 |
| Çizelge 3.4 Ligasyon basamağında kullanılan malzemeler..... | 49 |
| Çizelge 3.5. Hibridizasyon karışımının hazırlanışı..... | 50 |
| Çizelge 3.6. Reverz transkriptaz reaksiyon karışımı..... | 53 |
| Çizelge 3.7. SYBR Green Reaksiyon karışımı..... | 53 |
| Çizelge 4.1. Array çalışmasında kullanılan dokuların klinopatolojik bilgileri..... | 56 |
| Çizelge 4.2. Dokulardaki RNA miktarı ve Kalitesi..... | 57 |
| Çizelge 4.3. Mikroarray sonucu ekspresyon farklılığı olan öne çıkan miRNA'lar, log2 ve fold Change değerleri..... | 64 |
| Çizelge 4.4. Mikroarray sonucu ekspresyon farklılığı olan öne çıkan miRNA'ların lokasyonu..... | 68 |
| Çizelge 4.5. RT-PCR çalışması için 9 hastanın klinopatolojik bilgileri..... | 70 |
| Çizelge 4.6. RT-PCR için kullanılan doku örneklerinin miktarı ve kalitesi..... | 71 |
| Çizelge 4.7. miRNA ekspresyonunda kullanılan primer bilgileri..... | 72 |
| Çizelge 4.8 Kullanılan Primer dizileri..... | 73 |
| Çizelge 4.9. miRNA ekspresyon sonucu kat değişim (fold change) değerleri..... | 75 |

SİMGELER DİZİNİ

| | |
|--------|--------------------------------------|
| APC | Adenomatöz polipozis koli |
| FAP | Ailesel Adenomatöz Polipozis |
| HNPCC | Kalıtsal Nonpolipozis Kolon Sendromu |
| miRNA | miRNA |
| RT-PCR | Real Time PCR |
| TNM | Tümör-Lenf Nodu-Metastaz |



1.GİRİŞ

DNA yapısının keşfinden bugüne kadar geçen süre zarfında moleküler biyoloji alanında önemli buluşlar ve ilerlemeler kaydedilmiştir. (Wijnhoven ve ark., 2007). Araştırmalar büyük oranda DNA dizisinin belirlenmesiyle bu DNA dizisi tarafından kodlanan proteinlerin belirlenmesine yönelmiştir. İnsan genomundaki DNA'nın büyük bir kısmı RNA kodlamasına rağmen bu genomun çok küçük bir miktarı (yaklaşık olarak %1.5) fonksiyonel proteinlerin sentezlenmesinde katılmaktadır (Saydam ve ark., 2011). Genomun kodlama yapmayan geri kalan kısmının önemsiz olduğu düşünülmüştür. Fakat bu düşünce, küçük RNA moleküllerinin keşfedilmesiyle değişmiştir. mikroRNA'lar (miRNA) ilk kez 1989 yılında Ambros ve ark., tarafından bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* ile yapılan bir çalışmayla keşfedilmiştir (Lee ve ark., 1993). Küçük RNA'lar grubunda yer alan miRNA'lar, protein kodlamayan (non-coding) RNA dizileri olarak tanımlanmaktadır. miRNA'ların birçok hücresel mekanizmaya etki ettiği ve hücredeki miRNA seviyesinin kanserleşme süreci ile ilgili olduğu yapılan araştırmalarla ortaya çıkarılmıştır (Calin ve ark., 2005; Iorio ve ark., 2005; Lehmann ve ark., 2007).

18-24 nükleotid büyüklüğündeki moleküller olan miRNA'lar, ökaryotik hücrelerde bulunur. DNA'nın korunmuş bölgelerinden kodlanmakla birlikte proteine translasyonu gerçekleşmez. Transkripsiyondan sonra gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. miRNA'lar bu yolağı kullanarak hücre çoğalması, farklılaşması veya hücre ölümü gibi homeostatik süreçlerde önemli etkiye sahiptirler (Hermsen ve ark., 2002; Michor ve ark., 2005; Kaplan, 2010). Kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarla miRNA'ların ekspresyon değişiklikleri araştırılmış ve kanserin gelişimi üzerinde miRNA'ların etkisinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu alanda yapılmış ve yapılacak çalışmaların kanser tanı ve tedavisine önemli katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Lehmann ve ark., 2007; Saydam ve ark., 2011).

Kolorektal kanser, bir takım moleküler değişiklikler sonucunda meydana gelir. Önce küçük iyi huylu tümörler oluşur. Devam eden genotipik ve fenotipik değişimler

sonucu adenokarsinomlar ortaya çıkar (Hermsen ve ark., 2002; Michor ve ark., 2005).

Kolorektal kanserin görülme sıklığı, dünyanın farklı toplumlarına göre değişmekte olup; gelişmekte olan ülkelere nazaran Türkiye'nin de aralarında bulunduğu gelişmiş ülkelerde daha yüksektir (Corte ve ark., 2012). Kolorektal kanser tüm dünyada 3. sıklıkta görülen kanserdir. Siegel ve ark.'nın (2017) araştırmasına göre 2017 yılında ABD'de görülen 600920 kansere bağlı ölümün 157700'ünün kolorektal kanserden olduğu bildirilmektedir.

Kolorektal kanser dahil olmak üzere bütün kanser çeşitlerinde erken ve ağrısız tanı ile teşhiste kullanılan belirteçlerin duyarlılıkları zayıf kalmaktadır. Son yıllarda yapılan kanser araştırmalarında, kanserin oluşum mekanizmalarında ve tedavi basamaklarında miRNA'ların büyük bir öneme sahip olduğu tespit edilmiştir.

miRNA'ların ekspresyon profilleri bazı kolorektal kanser hücre hatlarında, normal ve tümörlü dokularda incelenmiş olup kolon karsinomunda miRNA'ların ekspresyon miktarlarındaki değişiklikler tespit edilerek bu miRNA'ların diagnostik biyobelirteç olarak kullanılabilmesine ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. (Mazeh ve ark., 2013; Shen ve ark., 2013; Hayes ve ark., 2014). Michael ve ark. (2003) yaptığı çalışmada adenokarsinomlu dokularda miR-143 ve miR-145'in ekspresyon miktarının azaldığını belirtmişlerdir.

Farklı ekspresyon seviyeleri gösteren miRNA'lar ile tümörün evresi, moleküler alt tipi ve klinik özellikleri arasında ilişki kurularak böylece kolorektal tümörlerde ekspresyon değişimleri belirlenen miRNA'ların söz konusu kanserin tanı ve tedavisinde birer biyobelirteç olarak kullanılacakları belirtilmiştir (Baraniskin ve ark., 2012; Schetter ve ark., 2012).

Li ve ark. (2014), kolorektal kanserde TNM dereceleri ile hsa-miR-378a-3p ve hsa-miR-378-5p'nin ekspresyonları arasındaki ilişkiyi RT-PCR analizi ile

değerlendirdikleri çalışmalarında, bu iki miRNA'nın ekspresyon miktarlarının tümörün klinopatolojik durumu ile bağlantılı olarak değiştiğini tespit etmişlerdir.

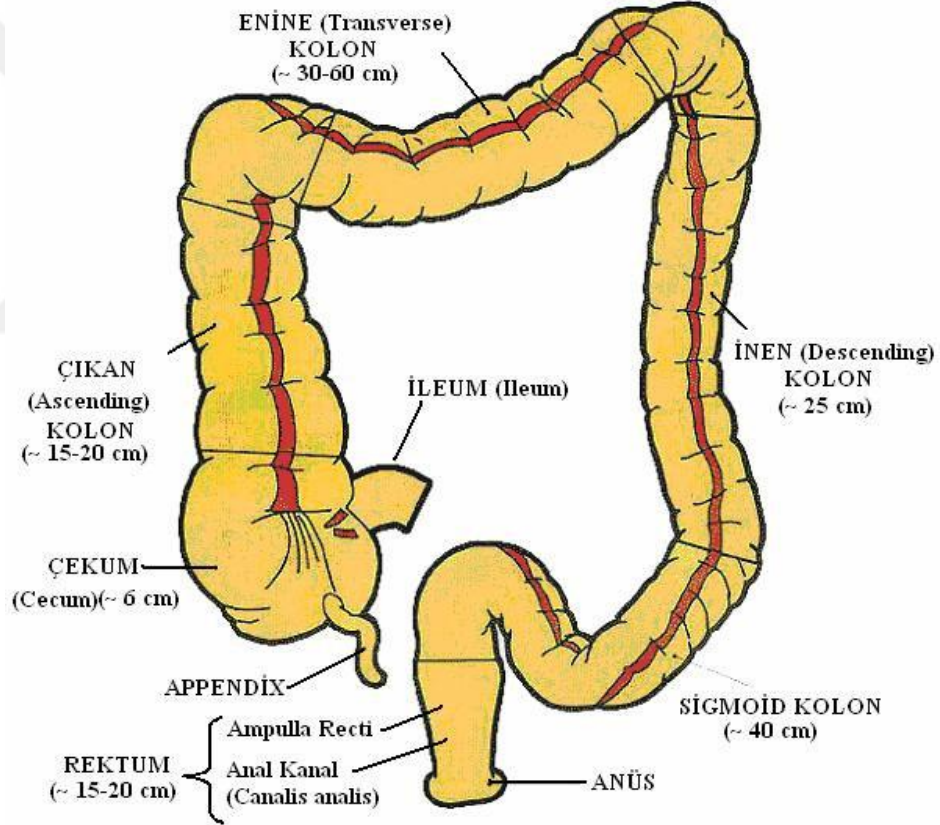
Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar miRNA'ların kanda ve serumda sirküle halde bulduklarını göstermektedir (Callari ve ark., 2012). Ayrıca miRNA'ların dışkıda da varlıkları tespit edilmiştir. Çalışmalar sonucunda miR-92 ve miR-21 gibi bazı miRNA'ların, kan ve dışkıdaki varlıklarına bakılarak kolorektal kanserlerde erken tanı belirteci olarak kullanılacakları rapor edilmiştir (Mazeh ve ark., 2013). Başka bir araştırmada, sporadik gelişen kolorektal kanser hastalarına ait normal ve tümörlü dokuların array çalışması ile miRNA profili çıkartılıp ekspresyon miktarları belirlenmiş ve miRNA'ların diagnostik bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Ye ve Cao (2014), kolorektal kanserde öne çıkan miRNA'ların hedef genlerinin belirlenip terapide kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir.

Bu tez çalışmasında kolorektal kanserli hastalarda değişen miRNA'ların belirlenmesi ile kolon kanserinin tanı ve erken teşhisinde kullanılacak ve kişiye özgü tedavi sürecine katkı sağlayabilecek yeni spesifik biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışma, laboratuvar ve patolojik bulguları ile Evre II kolorektal kanser tanısı konan hastalara ait dokular kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kolon/rektum dokusunun tümörlü ve normal kısımlarındaki miRNA değişiklikleri mikroarray sistemi ile araştırılmıştır. Aynı zamanda, daha önceki çalışmalarda kolorektal kanserde özgü biyobelirteç olabileceği düşünülen miRNA'lar seçilerek ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Yine belirlenecek miRNA'lar ile kolon kanseri oluşumunda rol alan mekanizmaların anlaşılması sağlanacaktır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Kolonun Anatomisi

Kalın bağırsak, ileumun bitiminden anüse kadar uzanan bölge olup kolon ve rektumdan oluşur (Şekil 2.1.). Erişkinlerde ortalama 150 cm uzunluğundadır ve sindirim sisteminin 1/5'lik kısmını oluşturur (İlgi ve ark., 1991; Buğra, 2003). Kolorektal kanser, kolon veya rektumda meydana gelmektedir. Kolon ve rektum, gastrointestinal sistem olarak da adlandırılan sindirim sisteminin önemli bileşenleridir.



Şekil 2.1. Kolon anatomisi (URL-1)

Kolon; sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolonla devam eder ve rektosigmoid köşede rektumla birleşerek kalın bağırsağı meydana getirir (Şekil 2.1.) (Mentes, 2003; Buğra, 2004; Yılmazlar ve Öztürk, 2004).

2.1.1. Çekum

Kalın bağırsağın kese şeklindeki başlangıç kısmı olup 4-8 cm uzunluğunda, 7-8 cm çapındadır ve kolonun en geniş kısmını oluşturur. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür (Romolo, 1996). Çekumun bir uzantısı olan appendiks; kalın bağırsağın veya kolonun ilk bölümü olan kör bağırsağa bağlı kese gibi bir tüptür. Appendiks, ortalama 10 santimetre uzunluğundadır ve gastrointestinal parçası olarak kabul edilir.

2.1.2. Çıkan kolon

Uzunluğu 15-20 cm olan bu bölüm, ince bağırsağın kalın bağırsağa bağlandığı yer olan çekumdan başlar ve karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır (Romolo, 1996; Buğra 2003).

2.1.3. Transvers kolon

Sağ taraftan sol tarafa doğru vücut düzleminde yerleşmiş olup abdomeni çaprazlayarak geçer. Kolonun en hareketli bölgesi olan bu kısım ortalama 30-60 cm uzunluğundadır.

2.1.4. İnen kolon

Uzunluğu 25-30 cm olup sol böbrek dış yüzü boyunca aşağı doğru iner. Kolonun en kalın kas tabakasına sahip bölümüdür.

2.1.5. Sigmoid kolon

Çapı 2,5 cm olup kolon çapının en dar yeridir ve yaklaşık uzunluğu 40 cm kadardır. S şeklinde kıvrılmıştır. Alt ve üst kenarları sabit, orta kısmı ise hareketlidir.

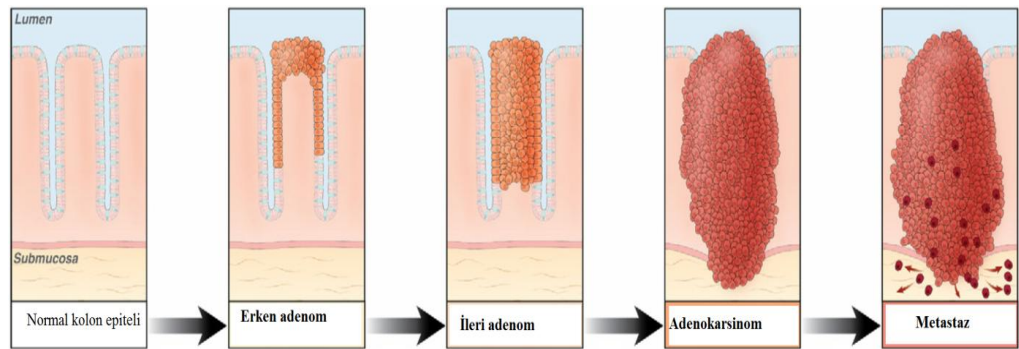
2.1.6. Rektum

Proksimal ve distal sınırları tartışılabilir olmakla beraber yaklaşık uzunluğu 12-15 cm olan rektum, sigmoid kolon ile başlar, anal kanal ile sonlanır. Gastrointestinal sistemin son parçası olan rektum anüsle son bulur. Kolon ve rektum birbirlerine çok yakın olmalarından dolayı bu iki organın kanserleri kolorektal kanser terimi altında birlikte tartışılır (Buğra, 2003).

2.2. Kolorektal Kanser

2.2.1. Etiyoloji ve epidemiyolojisi

Kolorektal kanserler, kolon ve rektumda meydana gelmektedir. Bir takım moleküler değişimlerin birikimi sonucunda normal bir hücre kademeli olarak kötü huylu tümör öncesi durum (premalign), kötü huylu tümör (malign) ve son olarak da metastatik yayılan tümöre dönüşmektedir (Şekil 2.2.) (Hermsen ve ark., 2002; Grady, 2004; Michor ve ark., 2005; Goel ve Boland, 2012). Bu süreçte kanser yavaş ilerlemekte, bu hastalığa ait spesifik belirtiler gözlenmemektedir. Bu nedenle, kolorektal kanser hastalarının %25-30'unda tanı sırasında karaciğer, akciğer, böbrek üstü bezleri, meme ve over gibi organlara uzak metastaz gelişimi görülebilmektedir (Walther ve ark., 2009).



Şekil 2.2. Kolorektal kanserde karsinogenez süreci (Goel ve Boland, 2012)

Kolorektal kanserler genel olarak (yaklaşık %97'si) adenokarsinomlardan meydana gelir. Kalın bağırsakta karsinomlar, displazik adenomatöz poliplerden

gelişmekte olup sağ kolon yerleşimli olanlar, sol kolon yerleşimli olanlara oranla daha fazla görülmektedir (Fenoglio ve ark., 1999).

Etiyolojik çalışmalar, kolorektal kansere neden olan çok sayıda faktör bulunduğunu işaret etmektedir. Kesin sebebi bilinmemekle beraber, moleküler çalışmalar, hastalığın hem genetik hem de çevresel faktörlerin ortak sonucu olarak ortaya çıktığını göstermektedir. (Steven ve ark., 2005; Anne ve Clive, 2007; Johsua, 2007). Kanser oluşumuna neden olan genetik değişiklikler ile, kalıtsal ve somatik mutasyonların belirlenmesi için çok fazla araştırmalar yapılmış olup günümüzde önemli ölçüde ilerleme kaydedilmiştir. Gelişmiş tarama yöntemleri erken tanıya katkı sağlarken etkili tedavi yöntemlerinin uygulanması da hayatta kalma açısından önem taşımaktadır. Ancak Cerrahi tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kolorektal kanser ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Kolorektal kanser gelişiminde kalıtsal faktörler, ailesel kanser öyküsü en önemli etmenlerdendir. Ayrıca; yaşam tarzı, beslenme, yaş ve birçok çevresel faktörler de etkili olmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre kolorektal kanser insidansını % 30-50 oranında artıran etmenler arasında başta diyet olmak üzere, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gelmektedir (Yamaguchi ve ark., 2013). Aile öyküsü, olumsuz sosyo-ekonomik koşullar, sigara-alkol tüketimi, obezite, fiziksel hareketsizlik, besinlerin pişirilme teknikleri kolorektal kanserle ilişkili bulunmuştur (Safari ve ark., 2013).

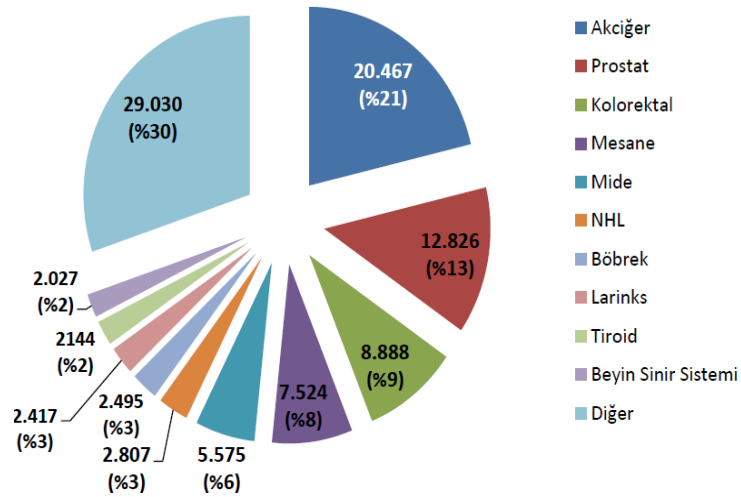
Bir bireyin yaşam sürecinde kolorektal kansere yakalanma riski yapılan çalışmalarda %5 olduğu bildirilmiştir (Garcea ve ark., 2003). Ayrıca genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmaktadır.

Kolorektal karsinomlar ailesel ve sporadik olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Genetik değişiklikler üreme hücrelerinde meydana gelirse kalıtsal olarak geçen ailesel kanserler, somatik hücrelerde oluşursa sporadik kanserler olarak ifade edilir (Hamilton ve ark., 2010). Sporadik olarak gelişen kolorektal kanser sendromları, genetik faktörlerin kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynadığını

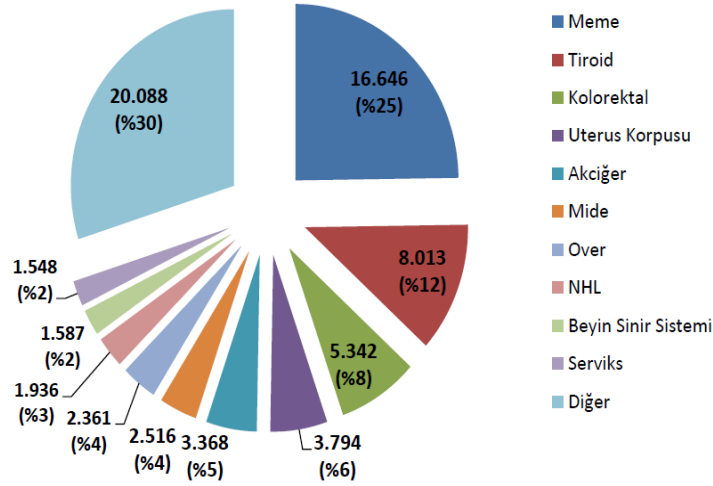
göstermiştir (Anne ve Clive, 2007). Kolorektal karsinomların yaklaşık % 85'inin Sporadik, % 15'inin ise ailesel olduğu bildirilmiştir (Michor ve ark., 2005; Lynch ve ark., 2006).

Kolorektal kanserin görülme sıklığı, dünyanın farklı toplumlarına göre değişmekte olup; gelişmekte olan ülkelere nazaran, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu gelişmiş ülkelerde daha yüksektir (Corte ve ark., 2012). Kolorektal kanser tüm dünyada 3. sıklıkta görülen kanserdir. Siegel ve ark.'nın (2017) araştırmasına göre 2017 yılında ABD'de görülen 600920 kansere bağlı ölümün 157700'ünün kolorektal kanserlerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Kolorektal kanserler, ABD'de kansere bağlı ölümlerin ikinci sırasında yer almaktadır. Tüm kanserler içerisinde kolorektal kanserlerin görülme oranı erkeklerde % 9, kadınlarda ise % 8 olarak belirlenmiştir (Siegel ve ark., 2017).

Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde kolorektal kanser görülme sıklığı tüm kanser türleri içerisinde 3. sırada yer almaktadır. (Şekil 2.3.) (Kanser daire başkanlığı, Anonim, 2014).



(A)



(B)

Şekil 2.3. Türkiye’de en sık görülen kanserlerin dağılımı: (A) Erkek, (B) Kadın. (Anonim, 2014)

Kolorektal kanser insidansı genellikle birlikte rapor edilmesine rağmen, %72 kolon kanseri ve %28 rektum kanseri olarak ayrılabilir (Josep, 2012).

2.2.2. Ailesel kolorektal kanser

Ailesel kolorektal kanserler başlıca 3 gruptan oluşur (Zambirinis ve ark., 2009):

- Ailesel Adenomatöz Polipozisler (FAP)
- Kalıtsal Nonpolipozis Kolon Sendromları (HNPCC)
- Hamartomatöz Polipozis Sendromlar

2.2.2.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromu

Ailesel adenomatöz polipozis sendromları (FAP Familial Adenomatöz Polipozisler), otozomal baskın geçiş gösteren ve tüm kolonda çok sayıda adenomatöz polip gelişimiyle karakterize edilen hastalıklardır (Laurent-Puig ve ark., 1998). Ailesel Adenomatöz Polipozis sendromu nadir görülen bir sendrom olup, tüm kolorektal kanserlerin %1’ini oluşturmaktadır (Loukola ve ark., 1999).

Ailesel adenomatöz polipozis'in temelinde yatan genetik problem, kromozom 5q21'de lokalize olan tümör baskılayıcı Adenomatöz Polipozis Koli (*APC*) genindeki mutasyondur (Ress ve ark., 1989; Nugent ve ark., 1994; Ruiz-Ponte ve ark., 2001).

15–30'lu yaşlar arasında sık görülen, özellikle kolon ve rektum olmak üzere gastrointestinal sistemde yüzlerden binlere ulaşan farklı sayıda adenomatöz poliplerin görülmesi ile tanımlanan bir hastalık olup kolonun zamanında ameliyat edilmemesi sonucunda % 100 kansere dönüştüğü bildirilmektedir (Strate ve Syngal 2005).

Ailesel adenomatöz polipozis sendromu olan bireylerde *APC* geni dışında farklı mutasyonlar da bulunabilir. Aynı ailedeki bireylerde bile aynı mutasyonların görülme sıklığı oldukça düşük olmakla beraber olguların yaklaşık %8'inde görülen MYH geni mutasyonu otozomal çekinik Ailesel adenomatöz polipozis gelişimine neden olur (Strate ve Syngal, 2005; Ruiz-Ponte ve ark., 2001).

Ailesel adenomatöz polipozis'in başlıca Gardner sendromu, Turcot sendromu ve Ailesel adenomatöz polipozis koli (AAPC) gibi çeşitli fenotipik varyantları mevcuttur (Kalaycı, 2002; Köksal, 2011).

a) Gardner sendromu: Otozomal baskın olarak geçer. Gastrointestinal adenomatöz polipozise eşlik eden lezyonları bulunan bir sendromdur. Adenomlar kolon dışında mide ve ince bağırsakta da oluşabilir. İnvazif özellikleri nedeni ile önemli hasarlara ve ölüme neden olmalarına rağmen metastaz yapma potansiyelleri yoktur (Topuz ve Aykan, 1998; Kalaycı, 2002; Köksal, 2011).

b) Turcot sendromu: Otozomal baskın olarak geçen bir sendrom olup kolon adenomatöz poliplerin yanı sıra merkezi sinir sistemi tümörleri de görülür. Yanlış eşleşme onarım (MMR) genlerindeki ya da *APC* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.

c) **Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (AAPC)** : Ailevi bir hastalık olan AAPC, kolon ve rektumdaki çok sayıda polipoidle kendini gösteren bir hastalıktır. Bu adenomlar yaklaşık 10 yaşında ortaya çıkar. 30-40 yaşlarında adenokarsinoma dönüşme riski %80 olarak bildirilmiştir (Büyükdoğan, 2009).

2.2.2.2 Kalıtsal Nonpolipozis Kolon sendromları (HNPCC)

Erken yaşta ortaya çıkar ve otozomal baskın olarak geçer. Genelde sağ kolon kanseriyle karakterizedir. (Kim ve Lance 1997; Hamilton ve ark., 2000; Barum, 2001). En yaygın ailevi kolorektal kanser sendromlarının % 5'ini oluşturmaktadır (Topuz ve Aykan, 1998; Kalaycı, 2002; Kumar, 2005).

HNPCC hastaların klinik tanısında Amsterdam kriterlerinin “International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma” (ICG-HNPCC) düzenlenmiş halinden yararlanılmaktadır (Winawer ve ark.,1990). Bu kriterler şöyle özetlenebilir.

a. Aynı ailede, biri birinci derecede akrabada olmak üzere en az iki kolorektal kanser vakası bulunması,

b. Kolorektal kanserin en az iki nesilde görülmesi,

c. En az bir hastanın yaşının 50'nin altında olması,

d. Kolorektal kansere neden olabilecek Familial Adenomatöz Polipozis sendromlarının olmaması (Hamilton ve ark., 2000; Barum, 2001).

HNPCC, Lynch sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Lynch sendromu iki alt tipe ayrılabilir.

Lynch I sendromu : Lynch I sendromlu bireylerde kolon karsinoması ortalama 45 yaşlarında tespit edilmektedir. Kolon dışı tutulum yoktur. Kolonun sağ tarafı başta olmak üzere, sıklıkla birden fazla lokalizasyonda tümör/polip görülür (Lynch, 1990; Lynch ve ark., 1993).

Lynch II sendromu: Kolon tutulumu bakımından Lynch I sendromu ile benzerlik gösterir. Ancak Lynch II sendromunda Lynch I'e ek olarak endometrium, meme,

over, mide, kolorektal, jinekolojik ve üriner sistem gibi kolorektal dışı kanser sıklığı da artmaktadır (Hamilton ve ark., 2000; Kempers ve ark., 2011).

Lynch sendromunda kolorektal tümörler, az farklılaşmış ve müsinöz olmalarına karşın evre olarak eşleştirildiklerinde sporadik kolorektal kanserden daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riski de düşüktür. DNA tamir genlerindeki mutasyon ve işlev kaybı nedeniyle hücrelerde farklı mutasyonlar görülmektedir (Burt ve ark., 1995).

2.2.2.3. Hamartomatöz Polipozis sendromları

Nadir olup, çoğunlukla çocuk ve yetişkin nüfusu etkiler ve kolorektal kanserlerin %1'in den daha azını kapsar (Giardiello ve ark., 2006). 2 tipi vardır:

Peutz-Jeghers sendromu: Otozomal baskın bir kalıtımla geçip gastrointestinal sistem boyunca en çok ince bağırsaklarda, daha az oranda ise mide ve kolonda olmak üzere 1-4 cm büyüklüğündeki hamartomatöz polipler ile birlikte, dudaklar ve ağız mukozasında melanin lekeleri ve benekleri ile karakterizedir. Kanser gelişme riski % 2-3 kadardır. Tanıda henüz rutin klinik kullanıma girmiş bir genetik test bulunmamaktadır. Klinik olarak tipik deri lezyonları ve intestinal poliplerin olması tanı konulmasını sağlar. Hastalara genellikle ergenlikten sonra tanı konulur. En sık ölüm nedeninin gastrointestinal sistem dışı kanser olduğu gösterilmiştir.

Familyal Juvenil Polipozis: Polipler kolon ve rektum yerleşimli olup, puberte sırasında kaybolabilir. Kanser bakımından risk taşır (Kalaycı, 2002). Gastrointestinal sistemde yer alan hamartomatöz polipler ve ekstraintestinal bulgular ile karakterizedir. Hastalık otozomal baskın kalıtımla geçmektedir (Daly, 2005).

2.2.3. Sporadik kolorektal kanser

Sporadik kolorektal kanser oluşumu çevresel, epigenetik ve genetik etmenlerin etkisi altındadır.

Kolorektal karsinom, gelişmenin ve sanayileşmenin fazla olduğu ülkelerde daha çok görülür (Siegel ve ark., 2017). Beslenme, öncül faktör olup besinlerin yüksek ısıda pişirilmesi, yağlı beslenme kanserleşmeye sebep olabilmektedir. Ayrıca antioksidan bakımından zengin beslenmenin kanser oluşumunu önleyebileceği bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Topuz, 1998; Kalaycı, 2002).

2.3. Kolorektal Kanser Oluşumunda Etkili Olan Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar

Kanserleşme sürecinde proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde epigenetik mekanizmanın etkin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Proto-onkogenler, bir hücrede normal olarak hücrel faaliyetlerini devam ettiren genlerdir. Proto-onkogenler mutasyona uğradığı zaman, işlev kazanarak onkogene dönüşmektedirler. Onkogen özellikteki genler ise kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep olurlar (Olah, 2005).

Proto-onkogenlerin onkogene dönüşmesi; nokta mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar, yeniden düzenlenmeler, gen amplifikasyonları ve hipometilasyonları gibi yollarla gerçekleşir. Onkogenler genel olarak büyüme faktörleri ve reseptörleri, transkripsiyon faktörleri, G proteinleri, serin/treonin kinazlar, reseptör olmayan tirozin kinazlar, sitoplazmik proteinler benzeri gen gruplarında yer almaktadır (Martinez ve ark.,2003; Köksal, 2011; Onan, 2012).

Kanserleşmeye etki eden bir diğer gen grubu, tümör baskılayıcı genlerdir. Tümör baskılayıcı genler, hücre çoğalmasını baskılar ve apoptozu engellerler. Tümör baskılayıcı genlerdeki kayıp veya bu genlerin inaktif olması durumunda hücre çoğalması artmakta ve apoptozdan kaçış görülmektedir (Martinez ve ark., 2003; Kleinsmith, 2006; Kaplan 2010; Köksal, 2011; Onan, 2012).

Kolon kanserinin tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile onkogenlerin aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genlerdeki mutasyonlar, bahsedilen

inaktivasyon ve aktivasyonlara neden olmaktadır. Onkogenlerin aktivasyonu, tek nokta mutasyonu şeklinde veya aşırı ekspresyon şeklinde olur. Tümör baskılayıcı genlerin mutasyonel inaktivasyonu, nokta mutasyon, delesyon ya da her iki allelin inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Kalaycı, 2002).

Kolon kanseri, çok basamaklı moleküler genetiğin söz konusu olduğu ve bu mekanizmanın en çok araştırıldığı tümör tiplerinden birisidir (Cappell, 2005).

Kolon poliplerinin en sık görülen iki histolojik tipi, hiperplastik polip ile adenomatöz poliplerdir. Neredeyse tüm kolon kanserleri adenomatöz poliplerden gelişirken, hiperplastik tip poliplerin kanser gelişimi için küçük de olsa bir risk oluşturabildiği düşünülmektedir (Morimoto ve ark., 2002; Liljegren ve ark., 2003). Bu anlamda familyal polipozisli hastalar özel bir risk grubunu temsil etmektedirler (Morimoto, 2002).

Kolorektal karsinogenezde tümör oluşumunda rol alan moleküler mekanizma iki yolla açıklanmaktadır (Jass, 2002). Birinci yolak; onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonların birikmesi sonucu oluşan adenomkarsinom sürecidir. APC/ β -katenin yolağı (kromozomal instabilite) olarak adlandırılır (Fernhead ve ark., 2001). İkinci yolak ise mikrosatellit instabilite yolağıdır. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkilidir. Bu yolak HNPCC sendromu ve sporadik olguların %10-15'inde görülmektedir.

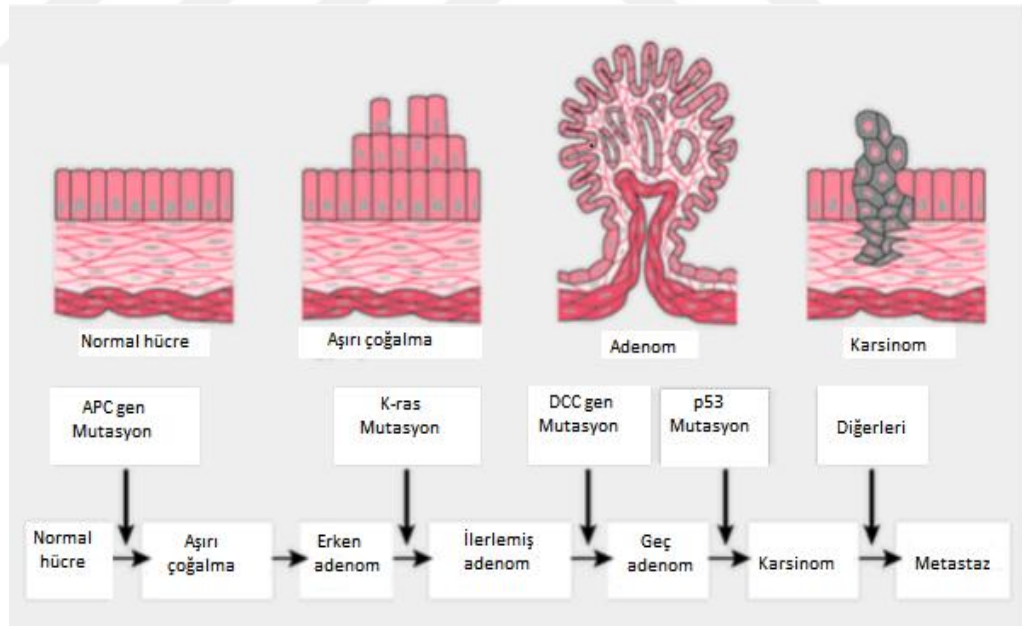
2.3.1. APC/ β -katenin yolağı (kromozomal instabilite)

Vogelstein tarafından tanımlanan ve normal kolon epitelinin metastatik kansere dönüşümünü kapsayan modele göre bazı onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen ve biriken mutasyonlar, kromozomal bir dengesizlik (instabilite) oluşturur (Kinzler ve Vogelstein, 1996).

Bu yolla meydana gelen kolon kanserinin moleküler gelişimi morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalar ile gerçekleşir (Şekil 2.4)(Grady, 2004; Walther ve ark.,

2009) Başlangıçta kolon epitelinde lokal olarak proliferasyon meydana gelir. Daha sonra küçük adenomlar oluşur ve bunlar genişleyerek ilerler. Ardından displastik hale gelir ve invazif kansere dönüşürler. Proliferasyonun başlamasından invazif kanser oluşuncaya kadar Adenomatöz polipozis koli (*APC*) tümör baskılayıcı geninin mutasyonu, ardından tipik olarak *K-RAS* mutasyonu, 18q21'deki tümör baskılayıcı genin delesyonu ve son olarak başka bir tümör baskılayıcı gen olan tümör protein 53 (*TP53*) geninin kaybı ortaya çıkar. Adenom-karsinom sekansı da denilen bu yolak, sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inden sorumludur (Fernhead, 2001). Ailesel adenomatöz polipozis'de de birçok genetik mutasyonun birikmeye devam etmesinin yani, progresif birikiminin; normal kolon mukozasından hiperplastik epitel, benign adenom, ciddi displazi ve en sonunda da kansere yol açtığı düşünülmektedir (Arnold, 2005).

Bu yolda inaktif olan tümör baskılayıcı genler ise 5. Kromozomun uzun (*APC*), 17. Kromozomun kısa (*DCC*, *SMAD2*, *SMAD4*) kolu üzerinde bulunmaktadır. (Jass, 2002).



Şekil 2.4. Adenom-karsinom dizini (Anonim, 2011)

APC geninin işlevini kaybetmesi “displazik aberran kript odağı” (aberrant crypt foci - ACF) olarak tanımlanan ilk adenomatöz değişikliklerin oluşumuna yol açar (Grady, 2005). ACF’ler, kolon ve rektum iç yüzeyinde anormal tüp benzeri salgı

bezlerinin kümelenmesidir. ACF'lerin meydana gelmesi kolorektal polip oluşumunun bir önceki aşamasıdır ve kanser oluşumu ile sonlanabilir. ACF'ler mikroskopik lezyonlar olduğundan, gözle görülmeleri mümkün değildir (Krause ve Dubais, 2001).

Başlangıçtaki *APC* mutasyonu, displazi ve kanser gelişiminin yolunu açar. Karsinoma giden yolda yalnızca *APC* genindeki mutasyonlar yeterli olmayıp ardı sıra gelen onkogenik etkinleşmeler süreci hızlandırır. Bu nedenle *APC* geni, kolorektal kanser gelişiminde kilit bir role sahiptir (Nishisho ve ark., 1991). *APC* geni, Wnt yolağını kontrol eden bir genidir. Wnt (wingless-type MMTV integration site family) sinyal ileti yolağı, hücre dışından gelen sinyalin hücre iskeletinde bulunan β -katenin proteini aracılığı ile nükleus iletilmesini sağlar (Obrador ve ark., 2010). β -katenin uyarı üzerine nükleuse girerek yazılım etmenleriyle etkileşir. Wnt sinyali olmadığı zaman etkin olan GSK3 (glycogen synthase kinase 3) enzimi β -katenin proteinini fosforilleyerek proteazomlarda yıkımını sağlar. Hücrede β -katenin miktarı parçalanarak azaldığında β -katenin'e tepki veren hedef genlerin anlatımı durur. Wnt sinyali olduğu zaman ise GSK3 enzimi, Dsh (dishevelled) proteini tarafından engellenir. Böylece β -kateninin fosforillenir ve yıkılması önlenen β -katenin hücre nükleusuna geçer. Hücre nükleusunda *TCF/LEF* gen kontrol protein ile beraber hedef genlerin anlatımını sağlar ve hücre bölünmesi artar. Wnt sinyal iletilmesinde oluşan hataların çoğu *APC* veya β -katenin proteinlerinde meydana gelir. Mutasyon sonucu *APC* geninin her iki allelinde de kayıp meydana geldiği zaman Wnt yolağındaki kontrol kalkar ve *APC* sürekli etkin olur. Böylece hücre bölünmesi üzerindeki kontrolünde kalkması ile erken adenom evresine geçilir (Fearnhead ve ark., 2002; Krause ve Dubais, 2001).

Kromozomun 12'nin kısa kolu üzerinde yer alan *RAS* onkogenindeki mutasyonlar *APC* genindeki mutasyonla bir araya gelince polip giderek büyür ve parmaklı uzantılara sahip bir hal alır. Bu aşama ara adenom aşamasıdır. 18. kromozomun uzun kolunda kayıplar gerçekleşir. 18. kromozomun uzun kolunun kısmen ya da tamamen kaybı ile ya da buradaki mutasyonlar sonucunda geç adenom evresine ulaşılır (Şekil 2.4). 18. kromozomun uzun kolunda çeşitli tümör baskılayıcı

genler bulunur. Bunlardan en çok bilinenleri *DCC* (delated in colorectal carcinogenesis) ve *DPC4* (for Deleted in Pancreatic Cancer, locus 4) genleridir. Adenomdan karsinoma geçişteki en önemli adım ise, *p53* genindeki mutasyondur. *p53* geninin her iki allelinin işlevini yitirmesi ile adenomdan karsinoma geçiş gerçekleşir (Krause ve Dubais, 2001; Luu ve ark., 2004).

Kromozomal instabilitede yolağında önemli olan onkogen, *RAS* onkogen aktivasyonudur. Bu yolaktaki tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu mekanizmasında ise 5q (*APC*), 17p (*DCC*, *SMAD4* ve *SMAD2*) vardır (Jass, 2002; Köksal, 2011; Onan, 2012).

2.3.1.1 APC Gen

5. kromozomun uzun kolunda yer alan ve kolon epitel hücrelerinin bazolateral zarında yerleşik 2843 amino asitlik protein kodlayan tümör baskılayıcı *APC* geni, kolorektal karsinogenezi başlatan anahtar gendir. *APC* geninin her iki allelinin kaybedilmesi sonucu adenomlar oluşur. Normal *APC* geni β -katenin seviyesini düşürerek β -catenin/TCF ilişkili transkripsiyonu önlerken *APC* genindeki mutasyon, β -katenin birikimine ve hücre proliferasyonunda artışa neden olur (Half ve ark, 2009).

2.3.1.2. RAS Onkogen

Kolorektal adenomların, karsinomaya dönüşmesinde rol oynayan onkogenlerden biridir.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65'inde bir *RAS*, geninde genellikle de 12. kromozomun kısa kolunda yerleşik olan *K-RAS* geninde nokta mutasyonu olduğu belirlenmiştir. *RAS* mutasyonlarının çoğu adenom gelişiminin orta dönemlerinde görülür (Ando ve ark., 2005; Saif ve Shah, 2009).

K-RAS geni, GTP bağlayabilen bir membran proteindir. Kromozomun 12. kısa kolunda bulunur. Sitoplazma zarının içinden efektör moleküllere sinyal iletimini sağlayan intrinsik GTP-az aktivitesine sahip bir protein kodlar. Hücre büyümesini ve bölünmesini uyararak herhangi bir dış uyarı ile *K-RAS* geni GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik rol oynar (Brink ve ark., 2003; Hienonen, 2008). *K-RAS* mutasyonu ile GTP-az aktivitesi ortadan kalkar ve hücre proliferasyonu düzensizleşir (Andreyev ve ark, 2001; Conlin ve ark, 2005).

2.3.1.3. *DCC* (deleted in colorectal cancer)

DCC geni tümör baskılayıcı bir genidir ve kromozom 18'in uzun kolunda yerleşiktir. Karaciğere metastaz yapan kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunda görülür. Kromozom 18'in uzun kolunda (18q) delesyon (LOH) ile orta ve geç evrede (*APC* ve *K-RAS* mutasyonundan sonra) adenomlara dönüşüm olur. (Itoh ve ark, 1993; Morlyn ve David, 2002; Mehlen ve Fearon, 2004;).

2.3.1.4. *P53* Gen

P53, kromozom 17p üzerinde bulunan tümör baskılayıcı bir genidir ve 393 amino asitlik *P53* proteinini kodlar. *p53* proteini, hücre çoğalması, farklılaşması, DNA tamir ve sentezinin kontrolü ile programlanmış hücre ölümünde rol oynar (Georgescu ve ark., 2007; Ghavam-Nasiri ve ark., 2007). *P53* transkripsiyon faktörü olarak davranır. Bir çok hedef genin transkripsiyonunun aktive edilmesini veya baskılanmasını sağlar. *P53* geni 20 farklı gen ile bağlantılı olup, apoptoz ile ilişkilidir. En iyi tanımlanmış olan *p21* ekspresyonu ile ilgili olanıdır. *P21* hücre siklusunun, G1-S ve S evrelerinde durmasını sağlar. *p53* mutasyonu sıklıkla rektal tümörlerde izlenmektedir (Russo ve ark., 2005; Lacopetta ve ark., 2006).

P53 geninin etkinliğini kaybetmesi, kolon kanserinde adenomdan karsinomaya dönüşüme aracılık edebilir. Kolon kanserinde kromozom 17p'nin kaybolan kısmı

p53 genini içeren kısımdır ve sıklıkla *p53* geninin bir alleli kaybolurken diğer allelde nokta mutasyonu bulunmaktadır (Rodrigues, 1990).

2.3.2. Mikrosatellit instabilite yolağı

Hücre bölünmesi sırasında spontan ya da çevresel etkilerle birçok DNA hasarı oluşur. Replikasyon hataları, DNA polimerazın 3'- 5' eksonükleaz aktivitesi ile hemen düzeltilir. Bu onarımdan kaçan hatalar ise, mismatch repair (MMR) denilen bir sistem yoluyla onarılır. DNA tamir genlerinin kaybı sonucu mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri, DNA replikasyonu sırasında dengesizleşir ve bu durum tekrarlayan dizilerde devam ederek mikrosatellit dengesizliği oluşturur. Mikrosatellit dizilerinin çoğu genlerin kodlayıcı bölgeleri üzerinde bulduklarından bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sessizdir. Fakat bazıları hücre büyüme regülasyonu ile ilişkili genlerin kodlayıcı bölgelerinde yer alır (Lengauer ve ark., 1997).

2.4. Kolorektal Kanserin Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Histopatolojik Evreleme Sistemleri

Kolorektal kanserlerin sınıflandırılması, cerrahi sonrası patolojik evre tanımlanması ile yapılmaktadır. Bu sayede, hastalığın yayılım derecesi, tedavinin planlanması ve prognoz açısından tahminde bulunabilmek mümkün olmaktadır. Gastrointestinal sisteminde moleküler tanısı ile ilişkili klinik testlerin büyük bir bölümü kolorektal kanserlerde kullanılabilen ancak kesin tanıda esas olarak histopatolojik bulgulardan yararlanılmaktadır. Bu amaçla Kolorektal kanserleri evrelemede üç farklı sistem kullanılmaktadır (Cunningham, 2010).

- Dukes Sistemi.
- Astler-Coller Sistemi.
- TNM Sistemi(Tümör-lenf nodu-metastaz).

Dukes sınıflaması; 1932 yılında Cuthbert E. Dukes tarafından kolorektal kanserlerde doğrudan yayılım ve lenfatik tutulumla bağlı olarak yapılmış ilk patolojik

evrelemedir. Bu sınıflandırma rektal kanser için geliştirilmiş olmasına rağmen kolon kanseri evrelendirilmesinde de kullanılmıştır.

Dukes sistemi evrelendirilmesi bu şekildedir;

Evre A: Kolon duvarının tamamını kapsamamış tümör yayılımı vardır.

Evre B: Tümör kolon duvarını bütünüyle tutmuştur.

Evre C: Lenf düğümünde metastaz görülür.

İlerleyen zaman içerisinde çeşitli eklemeler ile Dukes sınıflandırılması değiştirilmiştir. Değiştirilen sistemde hücrelerin yerleşiminden çok farklılaşan hücre sayısı önemli hale gelmiştir.

Astler-Coller sınıflandırması; Dukes sınıflamasının modifikasyonu ile yapılmış evrelemeye, 1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliği de katılarak yenilenmiştir . 1967 yılında ise, Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan Evre D'yi eklemiştir (Josep, 2012). Evre D; Metastazlı kolorektal tümördür. Yeni Dukes yaklaşımı üç evre içermektedir (G1-G3). G1, çok farklılaşmış tübüller ile az nükleer polimorfizmi ve mitozu, G3 pleomorfik hücre yapısı ve yüksek insidanslı mitozu ifade etmektedir. G2 ise G1 ve G3 arasındaki evreyi oluşturmaktadır.

Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) sistemi; Günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemi olan Birleşik Amerika Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 1987'de geliştirilen ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) sistemidir. TNM sisteminde bağırsak duvarındaki invazyon derinliğine, bölgesel lenf nodu dağılımına ve uzak organ metastazı varlığına göre tanımlanma yapılmaktadır. İnvazyon derinliği T ile ifade edilmektedir ve T1'den T4'e doğru artmaktadır. N, lenf noduna yayılımı, M ise uzak organda görülen metastazı ifade etmektedir. Bu sistem günümüzde kolorektal kanserde en yaygın kullanılan patolojik sınıflandırma yöntemidir (Hanahan ve Weingberg, 2000; Little ve Vineis, 2008; Pritchardg, 2011).

T, N, M kategorilerinin belirlenmesinde cerrahi bilgiler kullanılmaktadır. Evrelendirme 0'dan IV'e kadar roma rakamı ile belirtilir ve kanserin ne kadar uzağa yayıldığı gösterir (Washington, 2008, Bosman ve ark., 2010).

T kategorisi (Primer tümör T): Kolorektal kanserde T kategorisi, kanserin kolon ve rektum tabakalarına doğru yayılma genişliğini gösterir.

Tx: Tamamlanamayan bilgi yüzünden tümör genişliğinin değerlendirilememesidir.

Tis: Kanser en erken evresidir. Kolon ve rektumun iç tabakası dışında yayılım yoktur.

T0: Tümör yayılımı olmamıştır.

T1: Kanser kolon içerisinde yayılımı yeni başlamıştır.

T2: Kanser, kolon ve rektum içerisinde ilerleme kaydetmiştir.

T3: Kanser, kolon dokusu içindeki yayılımını tamamlamıştır; ancak çevre doku ve organlara yayılım yapmamıştır.

T4: Kanser çevre doku ve organlara yayılımı olmuştur.

N kategorisi (Bölgesel lenf nodu N): Kanser lenf bezlerine olan yayılımını gösterir.

Nx: Lenf nodülleri tanımlaması yapılmamıştır.

N0: Lenf bezlerinde kanser ve tümör olgusu yoktur.

N1: Lenf bezlerinin birkaç bölgesinde kanser odaklarına rastlanır.

N2: 4'ten fazla lenf bezinde kanserli hücrelere rastlanmıştır.

N3: Kanserleşmiş lenf nodülleri mevcuttur.

M kategorisi (Uzak Metastaz M): Kanser vücuda yayılım yapıp yapmadığını ifade eder.

Mx: Kanser metastaz yapıp yapmadığı tanımlanamamıştır.

M0: Kanser çevre doku ve organlara yayılımı gerçekleşmemiştir.

M1: Kanser, uzak doku ve organlara yayılım göstermiştir (Fred ve ark., 2010; Kaplan, 2010; Köksal, 2011; Onan, 2012).

Kolorektal kanserde evrelendirme şu şekilde olur:

Evre 0 (Tis, N0, M0)

Evre I (T1, N0, M0 veya T2, N0, M0)

Evre IIA (T3, N0, M0)

Evre IIB (T4, N0, M0)

Evre IIIA (T1-2, N1, M0)

Evre IIIB (T3-4, N1, M0).

Evre IIIC (Herhangi bir T, N2, M0).

Evre IV (Herhangi bir T, Herhangibir N, M1)

2.5. mikroRNA

2.5.1. mikroRNA'ların keşfi

İnsan genomunun DNA'sının büyük bir kısmı RNA kodlamasına katılır. Ancak genomun çok küçük bir miktarı (yaklaşık olarak %1,5) fonksiyonel proteinlerin sentezlenmesinde rol almaktadır (Saydam ve ark., 2011). Önceleri genomun kodlama yapmayan geri kalan kısmının önemsiz olduğu düşünülmekteydi. Fakat bu düşünce, küçük RNA moleküllerinin keşfedilmesiyle değişmiştir. Bugün RNA ailesine baktığımız zaman mRNA, tRNA, rRNA moleküllerinin dışında özellikle birçok biyolojik süreçte etkili miRNA, siRNA ve piRNA moleküllerini görmekteyiz.

mikroRNA (miRNA)'lar 18-24 nükleotid büyüklüğündeki moleküller olup ökaryotik hücrelerde bulunur. DNA'nın korunmuş bölgelerinden kodlanmakla birlikte, proteine translasyonu gerçekleşmez. Transkripsiyondan sonra gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. İnsan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturan miRNA'lar protein kodlayan genlerin %30'unun düzenlenmesini sağlarlar (Lim ve ark., 2005). Bu protein kodlamayan RNA molekülleri, kendi nükleotid

dizilerinin tamamlayıcısı olan hedef mRNA'ların 3' ucuna komplementer olarak bağlanıp translasyonel baskılama veya mRNA yıkımı ile transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunun düzenlenmesini gerçekleştirirler (Gregory ve ark., 2004). Hedef gen ekspresyonunu, hedef mRNA'ların 3' transkribe olmayan bölgesinde bulunan özgül bağlanma bölgeleriyle baz eşleşmesi yaparak düzenlerler.

miRNA'lar, protein kodlayan genlerin ekzonik ve intronik bölgelerinde ve genler arası bölgelerde bulunabilirler. miRNA'lar tek bir hedef geni baskılayarak düzenleyebildikleri gibi, bir çok miRNA'nın tek başına birden fazla hedef geni etkileyebildiği belirtilmiştir (Baek ve ark., 2008; Selbach ve ark., 2008). Dolayısıyla miRNA'lar hücre çoğalması, farklılaşması veya hücre ölümü gibi homeostatik süreçlerde önemli roller oynarlar.

Gen hedeflenerek yapılan bu düzenleme, hücre farklılaşması, apoptoz, yaşlanma, hastalıklar, kanser gibi pek çok biyolojik süreçte görev almaktadır. miRNA'ların gen ekspresyonundaki düzenleyici fonksiyonları ve patolojik süreçlerdeki önemli fizyolojik rolleri, onları genomun önemli bileşenleri haline getirmektedir (Grosshans ve Filipowicz, 2006; Filipowicz ve ark., 2008; Kutter ve Svoboda, 2008). Bazı araştırmalar, miRNA ekspresyonlarının post-transkripsiyonel düzeyde de regüle edildiğini göstermektedir (Gavzon ve ark., 2006).

miRNA'lar ilk kez 1989 yılında Ambros ve ark., tarafından yapılmış olan ve *Caenorhabditis elegans*'ta hücrelerin gelişiminin araştırıldığı çalışmalarda keşfedilmiştir. Ambros ve ark., (1993) *C. elegans*'ta gelişimsel süreçte zamanlamayı kontrol eden heterokronik *lin-4* ve *lin-14* genlerinden *lin-4*'ün *lin-14*'ü baskıladığını göstermişlerdir (Ambros, ve ark., 1993; Lee ve ark., 1993). Araştırmacılar *lin-4* genini klonlarken bu genin hiçbir protein kodlamamasına karşın, 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA molekülü transkribe ettiğini raporlamışlar ve bunun 22 nükleotidlik kodlanmayan bir dizi olduğunu belirlemişlerdir (Lee ve ark., 1993).

Daha sonra Weightman ve ark., (1991) *lin-14* geninin 3'-UTR (Untranslated region: translasyon olmayan bölge) bölgesinde korunmuş dizilerin bulunduğunu, bu

dizilerin *lin-4* dizisine komplementer olduğunu bildirmiştir. Bunun yanında *lin-4*'ün, *lin-28*'i de regüle ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Moss ve ark., 1997; Ruvkun, 2001). O dönemde bulunan bu yeni RNA türünün nematodlara özgü bir RNA olduğu düşünülmüş ve üzerinde durulmamıştır. Ancak, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla miRNA'ların sadece nematodlarda değil, aynı zamanda insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve virüslerde de bulunduğu ve gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (Reinhart ve ark., 2002; Jones ve ark., 2006; Axtell ve ark., 2011).

2006'da miRNA'ların organize terminoloji ve sekanslarını içeren bir veritabanı olan miRBase oluşturulmuştur (Griffiths-Jones ve ark., 2006). Son yıllarda bitki, hayvan ve virüs hücrelerinde keşfedilen toplam 28645 olgun miRNA'nın 1881'inin insanlara ait olduğu saptanmıştır (miRBase veri tabanı Kasım 2017).

miRNA'lar genellikle mRNA'nın translosyana uğramayan 3' bölgesine (3' UTR) bağlanarak translasyonunu baskırlar ya da mRNA'yı yıkarlar. Böylece miRNA'lar translasyon proteinlerine ya mRNA'ları inhibe ederek ya da mRNA moleküllerinin yıkımına sebep olarak etki ederler. miRNA'lar translasyonun endojen inhibitörleri olarak görev yapan immun sistemdeki gen ekspresyonunun önemli düzenleyicileridirler. Farklı miRNA'lar, farklı mRNA'ları hedefler ve hedef özelliği miRNA ve mRNA molekülleri arasındaki dizi komplementerliği ile belirlenir. miRNA'ların her türünün yüzlerce farklı mRNA'yı hedef aldığı düşünülmektedir. miRNA'ların serum ve plazmada bulunuşu, kandan tanınımın yapılabilmesi için yeni bir biyobelirteç kaynağı oluşturmaktadır (Shirafkana ve ark., 2018).

2.5.2. miRNA genleri ve yapısı

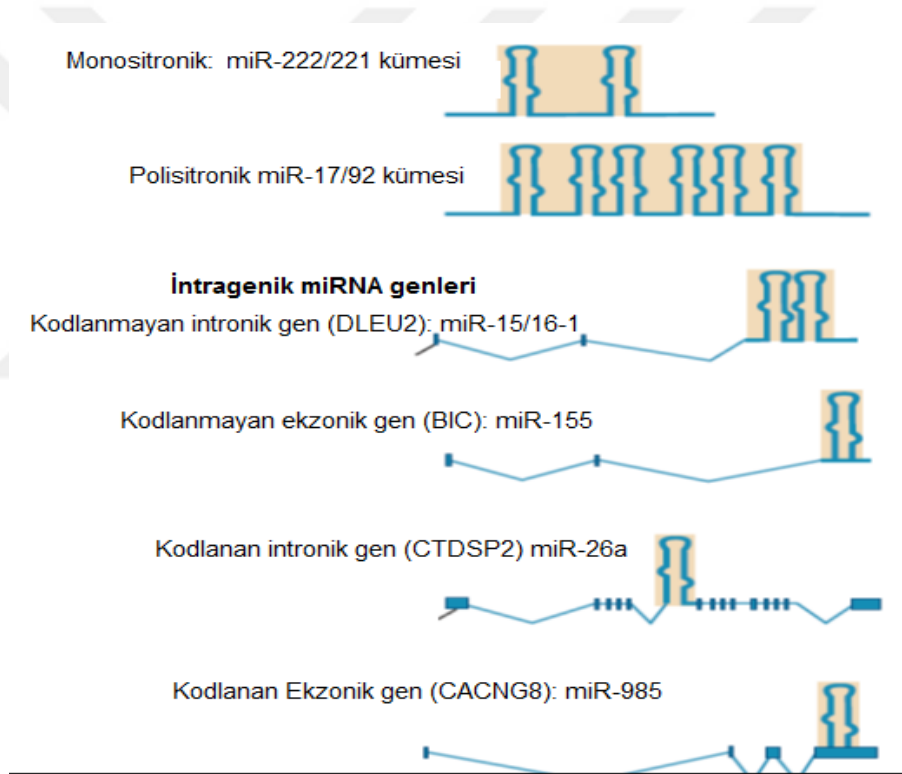
miRNA'lar diğer genler gibi DNA üzerinden transkribe edilir ve proteine dönüştürülmeden küçük RNA molekülleri halinde gen regülasyonunda görev alır. miRNA genleri Y kromozomu hariç bütün kromozomlara dağılmıştır. Bu miRNAların % 50'si yığınlar halinde bulunur ve polisistronik olarak transkribe edilir (Şekil 2.5). İlk olarak miRNA genlerinin intergenik (genler arası) bölgelerde

bulduğu düşünülüyordu. Daha sonra yapılan çalışmalar ile miRNAlar kodlandıkları genomik bölgeye göre üç gruba ayrılmıştır (Saj ve Lai, 2011; Leva ve ark., 2014):

1. Protein kodlayan transkripsiyon birimlerindeki intronik miRNAlar: İçinde buldukları genin promotorunu paylaştıkları için bu genle aynı ekspresyon paterni gösterirler.

2. Protein kodlamayan transkripsiyon birimlerindeki intronik miRNAlar

3. Protein kodlamayan transkripsiyon birimlerindeki ekzonik miRNAlar: Protein kodlayan genlerin promotorlarına benzer promotorlara sahiptirler (Aboobaker ve ark., 2005; Kim ve Nam, 2006; Sevignani ve ark., 2008).



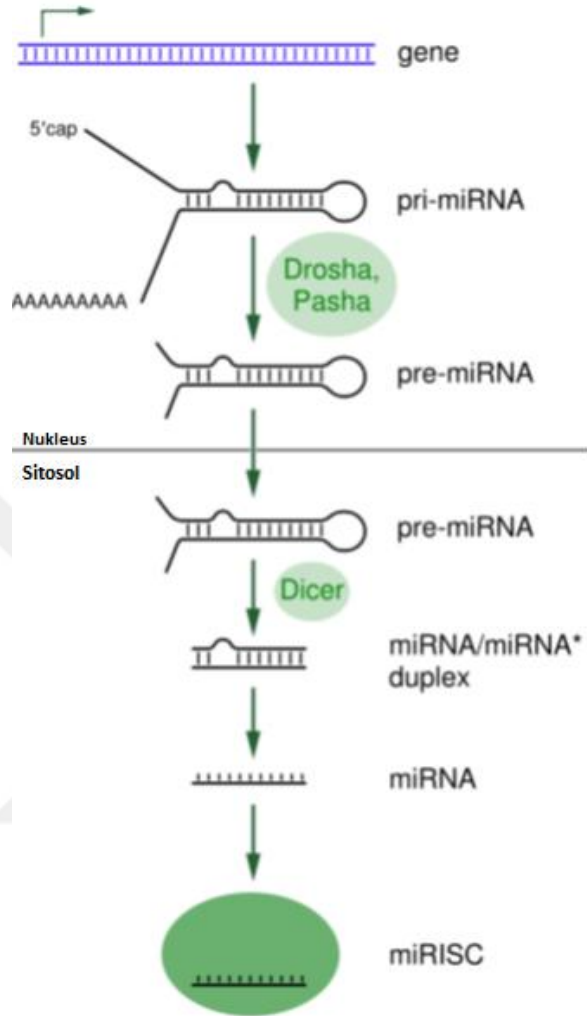
Şekil 2.5. miRNAların genom üzerinde yerleşimi (Leva ve ark., 2014).

2.5.3. miRNA biyogenezi

miRNA'lar, 3 adımda oluşur (Şekil 2.6.):

- 1) Öncelikle DNA'dan primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu olur.
- 2) pri-miRNA'lar nükleus içinde prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara dönüştürülür.

3) olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (Esquelo ve ark., 2006; Kwak ve ark., 2010).



Şekil 2.6. miRNA oluşumu (Kwak ve ark., 2010)

miRNA'lar, primer transkript (pri-miRNA) olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenir (Lee ve ark., 2004). Pri-miRNA (500-3000 baz), "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır (Cai ve ark., 2004; Zeng ve ark., 2005; Saini ve ark., 2007).

Nukleus pri-miRNA, RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan olan Drosha ve kofaktörü DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8)/Pasha, tarafından yaklaşık olarak 70 nükleotid uzunluğunda 5' ucundan monofosfat, 3'

ucunda 2 nükleotid hidroksil uzantısı bulunan pre-miRNA'ya dönüştürülür (Bernstein ve ark., 2001; Esquelo ve ark., 2006)

Pre-miRNA farklı görevleri olan birimlerden oluşur (Şekil 2.7.).

Bu birimler:

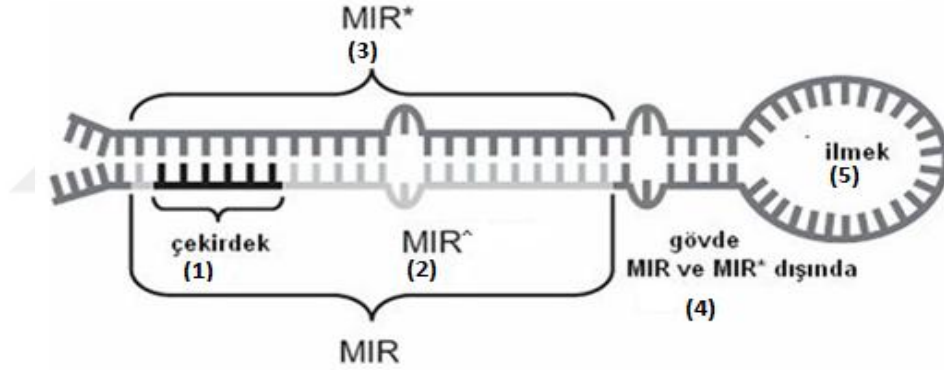
(1) Çekirdek bölgesi, miRNA' nın 5' ucundaki 2-8 nükleotitleri arasındaki bölgedir. Bu bölge mRNA'yı tanıyarak baz eşleşmesi oluşturan bölge olduğu için ayrı bir öneme sahiptir (Mendell ve ark., 2005; Leva ve ark., 2006; Saunders ve ark., 2007; Kim ve ark., 2009)

(2) Çekirdeğin dışında kalan olgun miRNA bölgesi (MİR[^])

(3) Olgun miRNA ile baz eşleşmesi oluşturan gövde bölgesi (MİR*)

(4) Olgun miRNA (MİR) ve MİR* kapsamayan gövde bölgesi

(5) İlmeğe bölgesi (Şekil 2.7)

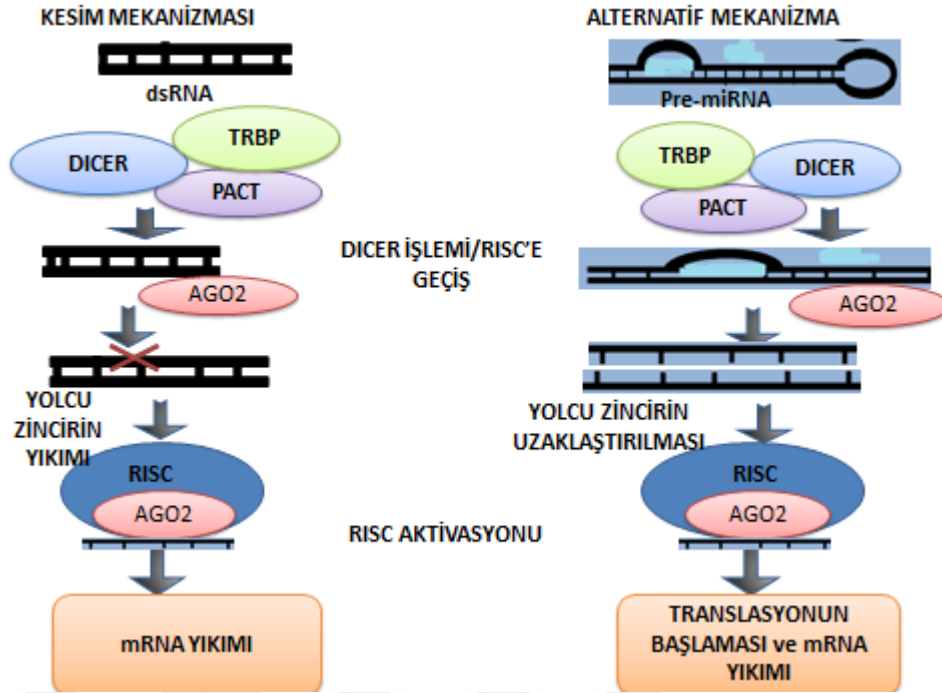


Şekil 2.7. Pre miRNA yapısı (Esquelo ve ark., 2009)

Bir nükleaz olan Drosha ile çift iplikli RNA bağlayıcı bir protein olan Pasha'nın oluşturduğu komplekse mikroişlemci kompleks (Microprocessor complex) adı verilir (Esquela, 2006).

Öncül saç tokası yapısında olan pre-miRNA molekülü bir nükleer taşıma reseptörü olan Exportin 5 (Exp-5) ve nüklear bir protein olan RAN-GTP'ye bağımlı şekilde sitoplazmaya taşınır (Hutvagner ve ark., 2001; Han ve ark., 2006). Exp-5'in pre-miRNA'ları taşıma görevinin yanında bağlandığı pre-miRNA'yı yıkımdan koruyucu bir etki gösterdiği öne sürülmüştür (Hutvagner ve ark., 2001). Sonrasında, pre-miRNA'ların sitoplazmada RNAaz III enzim ailesinin bir üyesi olan Dicer ve çift

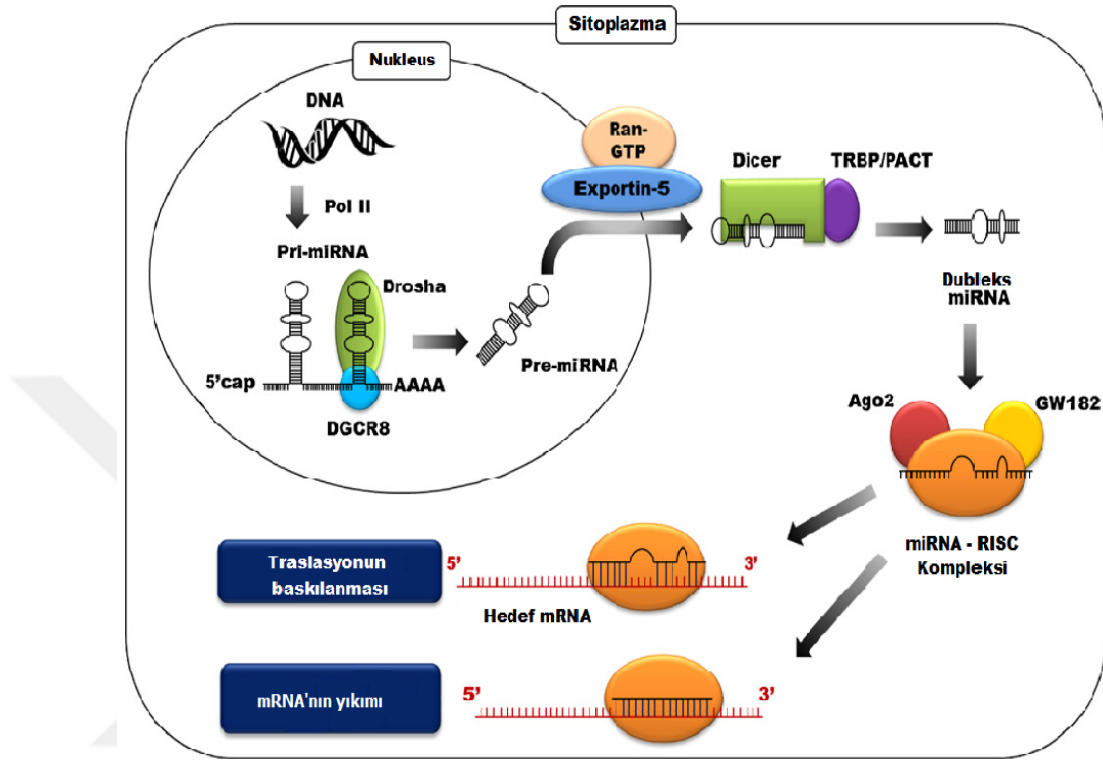
zincir RNA'ya bağlanan bir protein olan TRBP/PACT (TRBP:Trans aktive eden RNA bağlayan protein PACT: PKR kinaz aktivatör) ile oluşturduğu kompleks pre-miRNA saç tokası yapısını keser. Böylece 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA'ya (miRNA dubleks) çevrilir. TRBP/PACT, Argonat proteinleri olan Ago2 ve muhtemelen diğer Ago proteinleri ve ardından Dicer ile bir araya gelerek trimerik bir ribonükleoprotein kompleksi olan RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi RISC (RNA-induced silencing complex) oluşumunu başlatır (Şekil 2.8). RISC, kısa çift zincirli RNA moleküllerinden oluşan RNAi'lerin (siRNA ve miRNA) işlenmesinden sorumlu olan bir multiprotein kompleksidir. RISC kompleksi (yaklaşık 500 kDa), endoribonükleaz etkisine sahip proteinlerden oluşur. Ago 2, RISC'in katalitik merkezinde tanımlanmıştır. Bu kompleks miRNA biyogenezi için gereklidir. RISC proteinleri, miRNA'lar, hedef miRNA'lar ve diğer proteinler, P veya GW yapıları (P ve GW Body) olarak adlandırılan, lipid ya da lipozom kaynaklı sitoplazmik yapıların içinde bulunurlar. RISC yapısı, miRNA'nın asıl fonksiyonlarından sorumludur. RISC, protein sentezinin baskılanmasını sağlayarak gen ekspresyonunun susturulmasını gerçekleştirmektedir. siRNA'nın tek bir zinciri ya da miRNA dupleks bir RISC'e dahil olur. RISC, kalıp RNA ile mRNA arasındaki komplementerlikten kaynaklanan hedef mesajları tanımlar veya hedef mRNA'nın endonükleolitik yıkımıyla ya da transkripsiyonel baskılamayla sonuçlanır (Şekil 2. 8.) (Leva ve ark.,2006; Filipowicz ve ark., 2008).



Şekil 2.8. RISC kompleksinin yapısı ve mRNA yıkımındaki rolü (URL-2)

Araştırmalar Dicer'in post transkripsiyonel gen susturulmasındaki etkisinin sadece siRNA ve/veya miRNA oluşumunun başlangıç fazında değil aynı zamanda da efektör fazında da olabileceğini göstermektedir. Ayrıca pre-miRNA işlemi ve RISC fonksiyonel olarak eşleşmiştir ve ATP'ye ihtiyaç duymazlar. Argonat proteinleri RNAi efektör kompleksinin bileşenleridir. miRNA ve siRNA biyokimyasal bileşikler olmasına rağmen, RISC'e giren RNA'ların hepsi argonat proteinlerine bağlanır ve benzer yollarda susturulmaları gerçekleşir. RISC, ürünlerin salınması için ATP'ye ihtiyaç duymayan bir enzimdir. Tüm nükleotid analogları RISC aktivitesinde artış göstermektedir. Şekil 2.9.'da kırmızı renkte gösterilen ve olgun uzunluktaki miRNA'nın fonksiyonel zinciri olan kılavuz zincire, Ago2 proteini ile birlikte RISC kompleksine dahil olur. Diğer zincir, antikılavuz veya yolcu zincir olarak adlandırılır (Şekil 2.9.'da siyah renkte gösterilmiştir) (Khvorova ve ark., 2003; Siomi and Siomi, 2010). RISC kompleksinin substratı olarak sindirilir. Böylece oluşan olgun miRNA, hedef mRNA'ları, mRNA yıkımı, translasyonel baskılama veya deadenilasyon yoluyla sessizleştirir (Winter ve ark., 2009; Saydam ve ark., 2011).

miRNA'lar, aktif RISC kompleksine entegre olduktan sonra, ya argonat proteinleri yardımıyla mRNA'nın yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olurlar (Gregory ve ark., 2005).



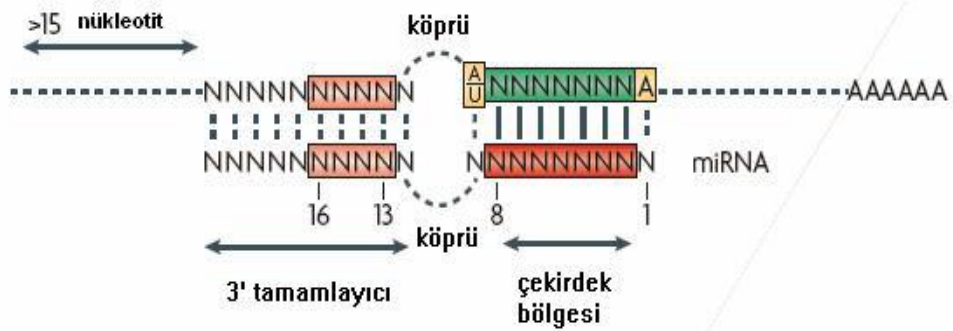
Şekil 2.9. miRNA'ların biyogenezi ve miRNA'nın transkripsiyon sonrası regülasyon mekanizması (URL-2)

2.5.4. miRNA'ların çalışma prensibi ve fonksiyonu

miRNA'lar, hedef mRNA'ları ile yüksek oranda korunmuştur ve seed adı verilen 6-8 nükleotidlik bir bölge (seed-site) aracılığı ile etkileşirler. Hedef mRNA ile miRNA'nın seed dizisi olan 5' ucunun 2 ile 8. nükleotitleri arasında eşleniklik olması hedefin belirlenmesi açısından çok önemlidir (Hutvagner ve ark., 2002). miRNA'lar, hedef mRNA'ya kısmi veya tam eşleniklik göstererek bağlanabilirler. Hedef mRNA'nın translasyona uğramayan 3' UTR (3'Untranslated Region) bölgesi ile miRNA seed dizisi arasındaki eşlenikliğin seviyesi miRNA'nın hedefini hangi seviyede ve nasıl baskılayacağını belirler (Şekil 2.9) (Karginov ve ark., 2007).

miRNA'lar, hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye (UTR) veya hedef mRNA'nın ORF (Open Reading Frame) bölgesine bağlanır (Şekil 2.10.). Bağlanma şekli, miRNA kompleksinin mRNA'ya nasıl komplementer olduğuna bağlıdır. 3' UTR bölgesine bağlanma; kusurlu, tam olmayan, eksik komplementerliği içerir ve translasyonun baskılanması ile sonuçlanır. Buna rağmen, ORF bölgesi içine bağlanma kusursuz, tam komplementerliği gösterir ve Ago2 tarafından mRNA'nın yıkımı ile sonuçlanır (Pillai, 2005; Sun ve ark., 2010).

Eğer eşleniklik çok yüksek seviyede ise RISC, hedef mRNA'ları degrade eder. RISC içindeki miRNA'lar aracılığı ile mRNA'ların poli A kuyruklarının ve 5' cap yapılarının yok edilip mRNA degradasyonunun tetiklendiği belirlenmiştir (Wu ve ark., 2006). Poli A kuyruklarının ve 5' cap yapılarının yok olması sonucunda kararlılıkları azalan mRNA'lar, hücrel enzimler tarafından parçalanır (Shenouda ve Alahari, 2009).



Şekil 2.10. miRNA ve mRNA'nın 3' UTR bölgesinin baz eşleşmesi (Filipowicz ve ark., 2008)

Memelilerde görüldüğü gibi eşleniklik azaldıkça mRNA'nın translasyonu baskılanır. Bu olayın mekanizması tam olarak belirlenememiş olsa da hedef genin mRNA seviyesi artarken, protein seviyesinin değişmediği, dolayısıyla da baskılanmanın translasyonel seviyede gerçekleştiği gösterilmiştir. Birçok çalışmada translasyonel seviyede düzenlemenin, translasyonun başlangıcında gerçekleştiği belirlenmiştir. miRNA-RISC kompleksinin çeşitli transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek protein translasyonunun başlangıç ve uzama aşamalarını engelleyebileceği ortaya konmuştur (Nissan ve Parkev, 2008).

2.5.5. miRNA ve kanser

Hücreler anormal olarak çoğaldıklarında ve apoptoz fonksiyonlarını kaybettiklerinde genellikle kanserleşirler (Lu ve ark., 2008).

miRNA'ların karsinogenezde etkili olabileceğinin anlaşılmasıyla birlikte, farklı kanser türlerine özgü hücre tiplerinde miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki değişimler incelenmiş, miRNA'ların normal ve patolojik dokular arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Çeşitli miRNA'ların kanser hücrelerinin farklılaşmasında, tümör progresyonu ve metastazında spesifik rol oynadığı gösterilmiştir (Saito ve ark., 2006; Lehmann ve ark., 2008; Saydam ve ark., 2011).

Gen ekspresyonunun miRNA'lar aracılığıyla transkripsiyon sonrasında düzenlendiğinin keşfedilmesiyle, hücre farklılaşmasını ve organogenezi içeren biyolojik süreçler ile hastalıkların patogenezindeki genetik düzenlemelerin anlaşılması için yeni bir olanak doğmuştur.

Birçok araştırma, deregüle miRNA'ların tümör hücrelerinde, hücre büyümesi, hücre invazyonu veya metastazı üzerinde etkili olduğunu göstererek bu deneysel yöntemlerin kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır (Mzeh ve ark, 2013; Shen ve ark., 2013; Hayes ve ark., 2014). Ayrıca, bu moleküllerin sıklığı ve benzersiz yapıları, biyolojik belirteç olabileceklerine ve tedavi amaçlı olarak kullanılacaklarını işaret etmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar miRNA'ların, klinik agresiflik gösteren kanserlerde ve nüks durumlarında prognostik belirteç olarak öne çıktığını göstermektedir (Gordanpour ve ark., 2012).

Ayrıca, farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalar sonucu, miRNA ekspresyon profilindeki anormalilerin bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara göre, bozulmuş miRNA ekspresyon düzeyi, birçok hastalığın oluşumu ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar sonucu, bazı kardiyak ve nörolojik hastalıklarda ve bazı kanser türlerinde bozulmuş miRNA ekspresyon değişikliği olduğu görülmüştür (Kim ve Nam, 2006).

miRNA'lar ve kanser arasındaki ilk bağlantı bazı miRNA'ların hücre büyümesini ve apoptozu düzenlediğinin belirlenmesi ile önem kazanmıştır (Cheng, 2005). Bu kazanım, bazı miRNA'ların kanserle ilişkilendirilmiş gen bölgelerinde bulunduğu tespitini ile ortaya çıkmıştır. miRNA'ların karsinogenezde etkili olabileceklerinin anlaşılmasından sonra, birçok çalışmada farklı kanser türlerinde spesifik bir hücre tipinde ifade edilen miRNA'ların ifade seviyelerindeki değişimler üzerinde durulmuştur. İlk olarak miRNA'ların normal ve patolojik dokular arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Böylece gen ifadeleri üzerindeki kontrolün kalktığı miRNA'ların tespit edilmesiyle, insan kanserlerinde etkili olan miRNA'lar ile bunların patolojik rollerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Calin ve ark., 2005; Iorio ve ark., 2005).

miRNA'ların kanser oluşumuna etkisi ile ilgili ilk çalışma Calin ve ark. (2001) tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar Kronik lenfositik lösemi (KLL)'li hastalarda miR-15a ve miR-16-1 ekspresyon miktarlarında azalma olduğunu veya ekspresyonun gerçekleşmediğini gözlemlemişlerdir (Calin ve ark., 2002).

Calin ve ark., (2004), başka bir çalışmada 186 adet miRNA geninin DNA üzerindeki pozisyonunu göstermişlerdir. miRNA genlerinin çoğunlukla, heterozigozluğun kayb olduğu bölgeler olan kırılmalı kısımlara yerleşik olduğu belirtilmiştir (Calin ve ark., 2004). Bu kırılmalı kısımlar, amplifikasyonun minimal olduğu bölgeler veya genel kromozomal kırılma noktası bölgeleridir ve moleküler lezyonlar sonucu oluşan genetik hasar spesifik kanserlere neden olmaktadır (Calin ve ark., 2004).

2003 yılında Michael ve ark., ilk olarak insanlardaki solid tümörler (kolonik ve rektal adenokarsinomlar) normal dokular ile karşılaştırıldığında ekspresyon seviyeleri değişmiş olan miRNA'ları rapor etmişlerdir (Michael ve ark., 2003). Daha sonraki yıllarda değişikliğe uğramış miRNA seviyeleri meme kanserinde, malign beyin tümörlerinde, tiroid kanserinde, akciğer kanserinde, prostat kanserinde ve hepatosellüler karsinomda keşfedilmiştir.

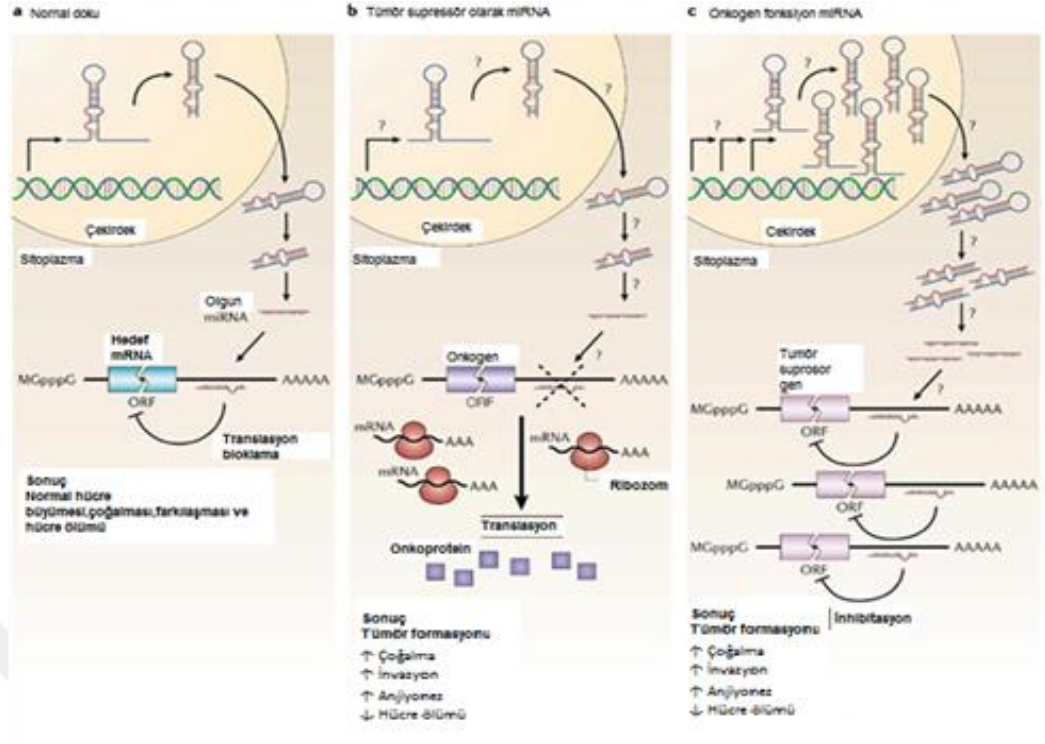
miRNA'ların deregülasyonunun hücrel mekanizmalar üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Multifaktöryel bozukluklar ile bazı insan kanser türlerinin genetik patogeneğinde kritik bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Biasiolo ve ark., 2010). miRNA'lar, hedefledikleri mRNA'nın moleküler yollardaki özelliğine göre onkogenik veya tümör baskılayıcı özellik kazanabilir. Kanser genetik bir hastalıktır. Kanser oluşum ve gelişiminde "tümör baskılayıcı" ve "protoonkogen" olarak isimlendirilen genlerin çeşitli mekanizmalarla uygun olmayan işlev göstermeleri etkilidir.

2.5.5.1 Tümör baskılayıcı miRNA'lar

Tümör baskılayıcı miRNA'lar (TB-miR) aktif olan bir onkogenin ekspresyonunu kontrol eder (Bandyopadhyay ve ark., 2010). Tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunda meydana gelen azalma, onkogen ekspresyonunun artmasına sebep olarak tümör oluşumuna yol açar (Şekil 2.11.). Bazı tümör baskılayıcı miRNA'lar ile bunların hedef genleri ve etkili oldukları fonksiyonel yollar Çizelge 2.1.'de özetlenmiştir.

2.5.5.2 Onkogenik miRNA'lar

Onkogenik miRNA'lar tümör baskılayıcı miRNA'ların aksine, çoğunlukla kanser türlerinde kontrolsüz çoğalmayı artırıcı ve/veya apoptoz baskılayıcı yönde fonksiyon gösterirler. "Onko-miR" olarak ifade edilen bazı miRNA'ların kanserin gelişimini arttırdığı belirlenmiştir. Bu miRNA'lar bir tümör baskılayıcının inhibe edilmesini sağlarlar (Şekil 2.11.). Çizelge 2.1.'de günümüze dek yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılan bazı onkogenik miRNA'lar hedefledikleri genler ve kullandıkları fonksiyonel yollar görülmektedir.



Şekil 2.11. Tumor baskılayıcı/Onkogen miRNA'lar A. Normal dokuda, B. Tumor baskılayıcı görevi, C. Onkogen görevi (Anonim, 2011)

Çizelge 2.1. Onkogenik ve Tumor Baskılayıcı Özellikteki miRNA'lar (Zhang ve ark., 2007)

| miRNA | Hedefi | Fonksiyonel yolağı |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Tumor Baskılayıcı miRNA'lar | | |
| miR-206 | ESR1 | ER sinyalizasyonu |
| miR-17-5p | AIB1, CCND1, E2F1 | Çoğalma |
| miR-125a,b | HER-2, HER-3 | Anchorage-dependent growth |
| miR-200 | BMI1, ZEB1, ZEB2 | TGF- β sinyalizasyonu |
| let-7 | H-RAS, HMGA2, LIN28, PEBP1 | Çoğalma, Farklılaşma |
| miR-34a | CCND1, CDK6, E2F3, MYC | DNA hasarı, Çoğalma |
| miR-31 | FZD3, ITGA5, M-RIP, RDX, RHOA, MMP16 | Metastaz |
| Onkogenik miRNA'lar | | |
| miR-21 | BCL-2, TPM1, PDCD4, PTEN, MASPIN | Apoptoz |
| miR-155 | RHOA | TGF- β sinyalizasyonu |
| miR-10b | HOXD10 | Metastaz |
| miR-373/520c | CD44 | Metastaz |

2.5.6. Kolorektal kanserde miRNA'ların rolü

Kolorektal kanser oluşumu sürecinde de miRNA'lar birçok onkogenik ve tümör baskılayıcı yolu düzenlemektedir. miRNAlar, kolorektal kanser oluşumunda önemli sinyal yollarındaki proteinlerin (Wnt/ beta katenin, fosfotidilinositol-3 kinaz yolağı, KRAS, p53 gibi) regülasyonunu gerçekleştirmektedir (Faber ve ark., 2009).

Kolorektal karsinomunda miRNA ekspresyonunun diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilceğı belirtilmiştir. Michael ve ark., (2003) adenokarsinomlu hastalarda miR-143 ve miR-145'in ekspresyon miktarının azaldığını bildirmiştir. Ng ve ark. (2009) kolorektal kanseri hastalarının plazmalarında, miR-92 ekspresyon miktarının normal plazmaya göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Tümör evreleri ve miRNA'ların ekspresyon miktarları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda miR-21 (Slaby e ark., 2008) ve miR-31'in (Wang ve ark., 2009) ekspresyonlarının kolorektal kanserin klinik evresi ile körele olduğu gösterilmiştir.

İlk keşfedilen miRNA ailelerinden biri let-7 ailesidir. Birçok kanser türünde yapılan çalışmalarda let-7 ailesinde yer alan miRNA'ların ekspresyonlarında anlamlı değişimler olduğu gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı olarak rol oynayan let-7 ailesi miRNA'ların kolorektal kanserde düşük seviyelerde eksprese olduğu ortaya çıkarılmıştır (Akao ve ark., 2006). Let-7 ailesi üyesi olan let-7c' nin *MMP1* ve *PBX3* genlerini hedef alarak kolorektal tümörlerin büyümesini ve metastaz oluşumunu engellediğı bildirilmektedir (Akao ve ark., 2006).

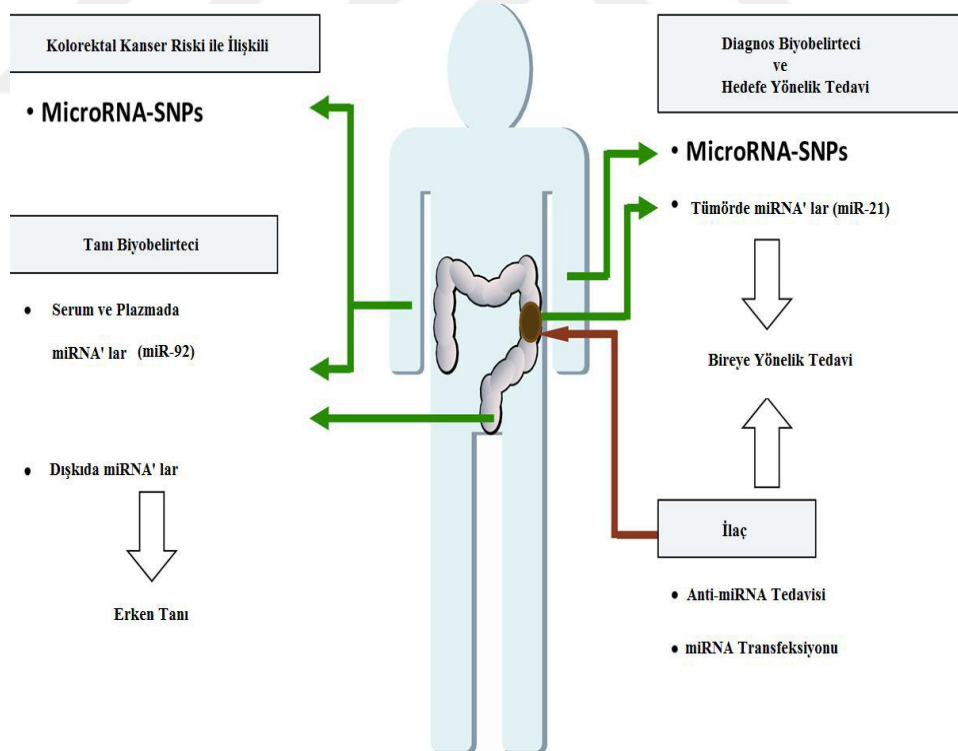
2.5.7. miRNA ve kanser tedavisi

miRNA'nın kanser patogenezindeki rolü, bu moleküllerin tedavide de kullanılabilceğı fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünceden hareketle, onkogen olarak görev yapan miRNA'yı hedef olarak tanıyıp buna bağlanan "antagomiR" adı verilen antimiRNA oligonukleotidleri sentezlenmiştir. AntagomiR, hedef miRNA'ya bağlanıp onu bloke ederek onkojenik aktiviteyi durdurur. Ayrıca, tümör baskılayıcı

gen olarak görev yapan bazı miRNA'ların sentetik analogları yapılmıştır, bunlarla hücrenin transkripsiyonu sonucu da onkogenik aktivite baskılanmış olur (Lee ve ark., 2007;).

miRNA ve RNA interferans ile ilgili başka bir tedavi yöntemi de antisense oligonükleotidlerdir. Bunlar, onkogene ait mRNA'ya komplementer bir şekilde bağlanıp onu bloke ederek mRNA'dan protein sentezini engeller ve dolayısı ile o onkogeni susturmuş olurlar. miRNA'ların gelecekte kanser tedavisinde daha büyük bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Schetter ve ark. (2012)'nin, kolorektal kanserin miRNA aracılı teşhis ve tedavisi için ortaya koyduğu model ile serum ve plazmanın yanı sıra dışkıdaki bazı miRNA'ların tespit edilmesiyle tanı konulabileceği ve kişiye özgü tedavi uygulanabileceğini ileri sürmüştür (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Kolorektal kanserin tanı ve tedavisinde miRNA'ların kullanımı (Schetter ve ark., 2012)

2.5.8. Kanser prognozunda miRNA'lar

miRNA ekspresyon profilleri, tümörün terapiye vereceği cevabın önceden tahmin edilmesinde kullanılabilir. Hemen hemen her kanser türünde en etkin tedavi yöntemini bulmak için farklı alt tiplerdeki tümörleri tanımlayacak moleküler belirteçlerin bulunmasına ilişkin çalışmalar mevcuttur. miRNA'lar dokuya özgü ifadelenir ve doku tipindeki ifadelenme değişiklikleri hastalığın prognozu ile ilişkilidir. Bir diğer deyişle, miRNA'ların prognostik biyobelirteç olabilmesi için, miRNA ile tümör evresi ve derecesi arasındaki ilişkiyi, ilgili dokuda analiz etmek gereklidir. Kanser türleriyle ilişkilendirilen miRNA'ların kanserli dokudaki ekspresyon düzeylerinin ölçülmesiyle kanser prognozu ile ilgili bilgi sağlanabilmekte ve miRNA'lar bu şekilde tümör belirteci olarak kullanılabilir. miRNA ekspresyon profilleri hastaların alt tiplendirilmesinde ve hastanın alternatif tedavi yöntemleri için uygun olup olmadığının saptanmasında fayda sağlayabilmektedir (Slattery ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2013; Low ve ark., 2017).

2.5.9. miRNA Deteksiyon Yöntemleri

Gen ekspresyonunun, transkripsiyon sonrasında miRNA'lar aracılığıyla düzenlendiğinin bulunmasıyla hücre farklılaşması ve organogenez içeren biyolojik olaylar ile hastalıkların patogenezindeki genetik düzenlemelerin anlaşılması için yeni bir olanak sağlanmıştır. Kanser patogenezinde rol alan miRNA'ların ekspresyon düzeyleri northern blot, qRT-PZR ve mikrodizin, analizi metodları ile profillenebilmektedir. Ayrıca, birçok araştırma, deregüle miRNA'ların tümör hücrelerinde hücre büyümesi, hücre invazyonu veya metastazı üzerinde etkili olduğunu göstererek bu deneysel yöntemlerin kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır (Zhang ve ark., 2014).

3.MATERYAL ve YÖNTEM

Kolon kanseri (Evre II)'deki dokularında kolorektal karsinogenezin moleküler gelişimi ve ilerlemesine rol oynayan ve biyobelirteç olma potansiyeline sahip miRNA'ların araştırılmasının amaçlandığı çalışma aşağıdaki basamaklar takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

- Çalışılacak doku örneklerinin temini.
- Doku örneklerinden RNA (miRNA) izolasyonu.
- İzole edilen RNA'lardan saflık ve miktar tayininin yapılması.
- İzole edilen RNA'ların jelde görüntülenmesi ve RNA'ların bozulmasını önleyecek şekilde RT-PCR ve mikroarray çalışması için bölünmesi.
- İzole edilen RNA'lardan Mikroarray sistemi kullanılarak miRNA profilinin belirlenmesi.
- Seçilen miRNA'lara özgü primerlerin belirlenmesi ve gerçek zamanlı PCR ile bu miRNA'ların ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi.
- Analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması.

3.1. Materyal**3.1.1.Çalışılacak doku örneklerinin temini**

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan laboratuvar ve patolojik bulgular ile klinik değerlendirme sonucunda kolorektal kanser tanısı konmuş 9 hastanın tümörlü ve normal (kontrol-temiz cerrahi sınırları) kolon/rektum dokuları kullanılarak yapılmıştır. Tümör örnekleri için belirli bir differansiyasyon derecesi dikkate alınmış olup Evre II (T3N0M0) kapsamındaki ilgili kriterlere sahip kolorektal karsinomlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için gerekli olan Etik Kurulu onayı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10/06/2016 tarihli ve 16/05/2014 sayılı

karar ile alınmıştır (EK 1). Dokular, içerisinde RNA'nın bozulmasını önleyen RNALater (Qiagen) solüsyonunun bulunduğu vida kapaklı tüplere konularak çalışma yapılıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Array çalışması için 9 hastadan 5'inin hem kontrol hem de tümörlü dokusundaki miRNA profili belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında, RNA bütünlüğünü korumaya yüksek düzeyde dikkat edilmesi gerektiğinden çalışmanın tamamında nükleaz enzimi içermeyen pipet uçları, ve yine nükleaz enzimi içermeyen otoklavlanmış mikro tüp ve PCR tüpleri, nükleaz enzimi içermeyen su (Qiagen nuklease free water) ve solüsyonlar kullanılmıştır.

3.2.Yöntem

3.2.1. Dokuların homojenizasyonu

RNALater solüsyonunda saklanan doku örneklerinin homojenizasyonu için Precellys homojenizator (Bertin, Fransa) kullanıldı.

Yaklaşık 50 mg doku, 1-2 ml Qiazol içerisinde sıvı azot ortamında 4. programda (sert parçacık parçalayan program) 50 saniyede homojenize edildi. Doku örneklerindeki RNA'nın işlem sırasında bozulmasını önlemek amacıyla sıvı azot kullanılarak ortam sıcaklığı 0-4 °C olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 3.1. Bertin Precellys Evolution Homejenazitör (Bertin, Fransa)

3.2.2.Doku örneklerinden total RNA (miRNA) izolasyonu

Homojenize doku örneklerinden total RNA izolasyonu için miRNeasy mini kit (Qiagen) kullanıldı. miRNAeasy mini kit, miRNA'ları içeren total RNA'yı izole etmektedir. Bu amaçla kit prosedürü değiştirilerek izolasyon basamakları aşağıdaki gibi uygulandı:

1. Qiazol içerisinde homojenizasyonu yapılmış doku örnekleri -80°C 'den çıkartılarak örnekler içerisindeki nukleoprotein komplekslerinin daha kolay ayrışmasını sağlamak amacıyla oda sıcaklığında 5 dk bekletildi.
2. 700 μl homojenat 1,5 ml'lik mikrotüplere alındı.
3. Homojenat üzerine 140 μl kloroform ilave edildi ve 15 saniye vorteks yapılarak 3 dk oda sıcaklığında bekletildi.
4. İnkübasyonun ardından karışım 12000 g'de, 4°C 'de, 15 dakika santrifüj (Thermo SL16R Santrifüj, ABD) edildi.
5. Santrifüj sonrası numune 3 faza ayrılır: en üstteki, renksiz, RNA içeren sulu faz; yaklaşık 350 μl temiz bir mikrotüpe aktarıldı ve peletler atıldı. Üzerine 450 μl %100 lük etanol ilave edildi ve birkaç kez pipetlendikten sonra, karışım, kit içerisindeki spin kolonlu tüplere alındı.
6. Tüplerin kapakları kapatılarak 8000 g'de, oda sıcaklığında, 15 saniye santifüj edildi.
7. Santrifüj sonrası toplama tüplerinde biriken sıvı döküldü. Örnekler üzerine kit içerisindeki RWT Solüsyonundan 700 μl eklendi ve 8000 g'de oda sıcaklığında, 15 saniye santrifüj edildi.
8. Yıkama işlemi, santrifüj süresi 2 dk olacak şekilde tekrarlandı.
9. Spin kolon altındaki toplama tüpleri atıldı; yeni toplama tüpleri takılarak 8000 g'de oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj yapılarak kolon kurutuldu.
10. İzole edilen miRNA'yı içeren RNA'yı toplamak için spin kolonlar temiz mikrotüplere takılarak üzerlerine 50 μl RNase içermeyen su eklendi. 8000 g'de 1 dakika oda sıcaklığında santrifüj edilerek izolasyon işlemi tamamlanmış oldu.

3.2.3. İzole edilen RNA'lardan saflık ve miktar tayininin yapılması

İzole edilen RNA'ların miktar ve kalitesi spektrofotometrik olarak (NanoDrop 2000 Spektrometre (Implen)) belirlendi. 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçüm yapıldı. 260 ve 280 dalga boylarındaki ölçümlerin birbirine oranı (260/280) ~2 olan ve saf olarak kabul edilen örnekler çalışmaya dahil edildi. RNA miktar ng/ μ l olarak belirlendi.



Şekil 3.2. Nanodrop Spektrometre (Implen, ABD)

Aynı zamanda örneklerde miRNA varlığı Agoroz Jel elektroforezi ile teyit edildi.

3.2.4 İzole edilen miRNA'ların Agoroz jelde görüntülenmesi

Doku örneklerinden izole edilen RNA'ların bütünlüğü agaroz jelde yürütülerek görüntülendi. Normal şartlarda RNA'ların görüntülenmesi için uygun olmayan agaroz jele, sodyum hipoklorit uygulanarak por yapısı değiştirilmiş ve RNA'ların görünürlüğü arttırılmıştır.

Agaroz jel (%1.2) hazırlamak için TBE (1X) solusyonu kullanıldı. Bu amaçla öncelikle 5X TBE hazırlandı.

5X TBE (Tris-HCl, Borik Asit, EDTA): 54 g Trizma Base (Sigma T6066), 27,5 g Borik Asit (Sigma B6768) ve 20 ml 0.5 M EDTA (pH=8,0) (Sigma E5134) 800–900 ml deiyonize su (ddH₂O) içerisinde çözüldü ve daha sonra toplam hacim 1000 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan 5X TBE stok solüsyonu olarak kullanıldı. 5X TBE'nin deiyonize su ile 1/5 oranında sulandırıldı. Bu şekilde hazırlanan 1X TBE ise çalışma solüsyonu olarak agaroz jel hazırlamada kullanıldı. 100 ml 1X TBE solüsyonuna ilave edilen % 1,2 g agaroz (Clever CSL-AG) ve 1,3 ml sodyum hipoklorit (%6'lık) mikrodalga fırında çözdürülerek % 1,2 lik agaroz jel hazırlandı.

Hazırlanan Agaroz jel içerisine, çeker ocak altında, el yakmayacak kadar soğuması beklendikten sonra RNA'ya bağlanıp görünür hale gelmesini sağlayan Olerup SSP Gelred Dropper'dan 4 damla eklendi ve boyanın homojen karışması için yavaşça çalkalandı. Hazırlanan agaroz-boya karışımı jel tablasına dikkatlice döküldü. Dökme sırasında hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edildi. Daha sonra örneklerin yükleneceği kuyuların oluşmasını sağlayan jel tarakları dikkatlice yerleştirildi. Jelin katılaşması için 20-30 dk oda sıcaklığında bekletildi.

Katılaştıran %1.2'lik agaroz jel, içerisinde 1X TBE bulunan elektroforez tankına yerleştirilerek tarak çıkarıldı. Jeldeki ilk kuyucuğa RNA ladder yüklendi. 3 µl RNA örneği 3 µl 6X örnek yükleme boyası (Loading Dye, Invitrogen) ile karıştırıldıktan sonra pipet yardımıyla jeldeki diğer kuyucuklara yüklendi. Yükleme bittikten sonra örnekler 100 voltta 50 dakika yürütülüp, UV sistemde (Biorad Chemidoc MP Imaging System) görüntülendi. Örneklerdeki RNA'ların durumu GeneSnap 6.08.04 yazılımı ile UV ışık altında kontrol edildi ve bütünlüğü bozulmamış RNA örnekleri ile çalışmaya devam edildi.

Dokulardan izole edilen miRNA'lar, miktar ve kalite tespiti yapıldıktan sonra Array ve Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) çalışmaları için degradasyon önleyici solüsyon içerisinde -80 °C'de muhafaza edildi.

3.2.5. İzole edilen RNA'lerden Mikroarray sistemi kullanılarak miRNA profilinin belirlenmesi

Çalışmada, Evre II kolon kanserli 5 hastanın normal (kontrol grubu) ve tümörlü kolon dokusundaki miRNA profilini çıkarmak için Mikroarray sistemi (Hibridizasyon fırını, Yıkama İstasyonu, Tarama istasyonu) (Affymetrix) kullanılmıştır (Şekil 3.3).

Mikroarray sisteminde kullanılan miRNA çipleri (GeneChip® miRNA 4.0 Array Affymetrix) miRBase v20 veritabanında tanımlanan miRNA'ları % 100 kapsamaktadır. Tek bir mikroarray çip ile insan, hayvan ve bitki üzerinde tanımlanmış 30424 tane olgun miRNA bakılabilmektedir. GeneChip® miRNA 4.0 Array çipinde insan, fare ve sıçan ekspresyonu yapılan 5214 miRNA'nın ekspresyon seviyesinin belirlenmesini sağlayacak problemler içermektedir. Çipin diğer özellikleri çizelge 3.1'de görülmektedir (Affymetrix Gene chip 2017).

Çizelge 3.1. Affymetrix 4.0 Gene chip özellikleri

| Özellik | |
|-------------------------|------------------|
| Hassasiyet | $\geq 1: 100000$ |
| Korelasyon kat sayısı | >0.99 |
| Dinamik aralığı | 4 log |
| Sinyal korelasyonu | >0.97 |
| Fold change korelasyonu | >0.94 |



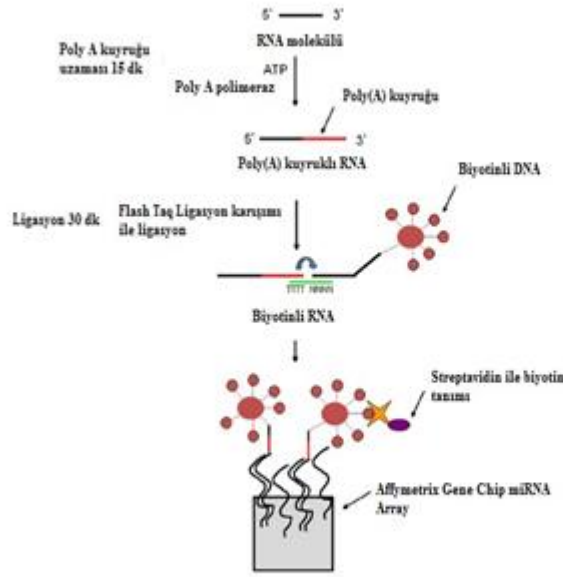
Şekil 3.3. Mikroarray sistemi (Affymetrix, ABD)

Affymetrix Mikroarray sisteminde, GeneChip miRNA expression 4.0 Microarray ticari array kit kullanılarak miRNA profili çıkartıldı.

Üretici firmanın önerisine göre protokol için aşağıdaki basamaklar takip edildi (Şekil 3.4)

Protokol aşağıdaki basamaklardan oluşur:

- RNA Hazırlanması
- Poly(A) Kuyruklama
- Ligasyon
- Hibridizasyon
- Yıkama-Boyama
- Tarama



Şekil 3.4. Mikroarray çip prosedürü (Affymetrix manuel 2017)

3.2.5.1 RNA Hazırlanması

İzole edilmiş RNA örnekleri agaroz jelde yürütülüp konsantrasyonlar ölçülerek uygun olan doku örnekleri ile çalışmaya devam edildi. Bu denemede gereken başlangıç RNA konsantrasyonu 0,1 µg - 3 µg arasında olmalıdır. O nedenle array

çalışmasında tüm örnekler için eşit miktarda RNA ile 1000 ng/8µl çalışmaya başlandı. Hazırlanan RNA, 8 µl'ye nükleaz içermeyen su ile tamamlanarak ikinci aşamaya geçildi (1000ng/8µl).

3.2.5.2 Poly(A) kuyruğu eklenmesi

RNA molekülüne 3' ucundan Poly (A) kuyruğu ekleme aşaması olup, uygulama buz üzerinde yapıldı. Bu aşamada Affymetrix Flash Tag/Biotin HSR RNA labelling kit kullanıldı. Kuyruklama için gerekli enzim ve tamponlar hazırlanırken, kit içerisinde bulunan ATP karışımı, 2 µg RNA örneği için 1:500 oranında aşağıdaki şekilde 1mM'lık Tris ile dilüe edildi (Çizelge 3.2.)

Çizelge 3.2. ATP karışımı hazırlanışı (1:500)

| Kullanılan Malzemeler | Miktar (1Örnek için) |
|-----------------------|----------------------|
| ATP Stok | 1 µl |
| 1mM Tris | 499 µl |
| Toplam hacim | 500 µl |

PCR tüplerindeki RNA örneklerine 2 µl RNA spike kontrol ilave edilerek aşağıdaki şekilde PolyA Tailing master mix hazırlandı (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. PolyA Tailing Master Mix Hazırlanışı

| Kullanılan Malzemeler | Miktarlar |
|----------------------------------|-----------|
| 10X Reaction Buffer (Vial 1) | 1.5 µl |
| 25 mM MnCl ₂ (Vial 2) | 1.5 µl |
| Hazırlanan ATP mix(1/500) | 1 µl |
| PAP Enzim (Vial 4) | 1 µl |

Her bir RNA örneğine bu karışımdan 5 µl ilave edilip spin yapıldı. Örnekler 37 °C'de 15 dk inkübe edildi.

3.2.5.3 Ligasyon

İnkübasyondan alınan RNA örnekleri spin yapılarak buz üzerinde çalışmaya başlandı. Bu aşamada 15 biyotinli DNA'nın moleküle ligasyonu aşamasıdır. Aşağıdaki işlemler sırası ile takip edildi.

- Örneklerin her birine 4 µl 5X Flash Tag Biotin HSR Ligation mix eklendi.
- Ardırdan tüm örneklere 2 µl T4 DNA ligaz eklendi ve spin yapıldı.
- Bu örnekler oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi.
- İnkübasyon süresi dolduktan sonra reaksiyonu durdurmak için örneklere 2.5 µl HSR stop solution eklenir. Böylece toplamda 23.5 µl ligasyon aşaması tamamlanmış olur.

Bu basamakta kullanılan malzemeler ve miktarları çizelge 3.4.'te görülmektedir.

Çizelge 3.4 Ligasyon basamağında kullanılan malzemeler

| Kullanılan Malzemeler | Miktarlar (1 Örnek için) |
|------------------------------|--------------------------|
| 5x Flash Tag Lig. Mix Biotin | 4,0 µl |
| T4 DNA Ligase | 2,0 µl |
| Stop Solution | 2,5 µl |
| Toplam Hacim | 23,5 µl |

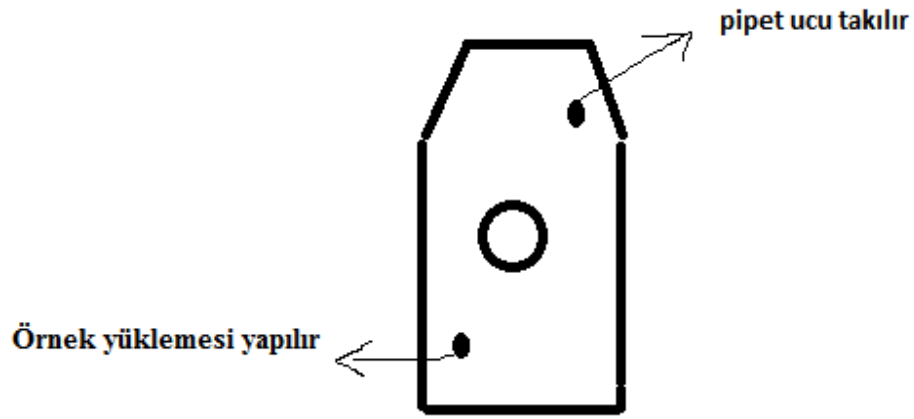
3.2.5.4. Hibridizasyon

Hibridizasyon basamağı örnek Array'e yüklenmeden önceki son aşamadır. Hibridizasyon karışımı hazırlanıp örnek üzerine eklendikten sonra sırasıyla 99°C'de 5 dakika, 45°C de 5 dakika inkübe edildi. Bu sırada hibridizasyon fırını 48°C'ye ısıtılarak devir sayısı 60 rpm'e ayarlandı. Hibridizasyon karışımı (Çizelge 3.5.) hazırlamadan önce kit içerisinde bulunan 20X Eukaryotic hybridization Controls termal ısıtıcıda (Tmix Thermo, ABD) 65°C'de 5 dakika inkübe edildi.

Çizelge 3.5. Hibridizasyon karışımının hazırlanışı

| Kullanılan Malzemeler | Miktarlar |
|--|-----------|
| 2x Hybridization Mix | 66 µl |
| Nuclease Free Water | 3.7 µl |
| Deionized Formamide | 19.2 µl |
| DMSO | 12.8 µl |
| 20x Eukaryotic Hyb. Controls | 6.6 µl |
| Control Oligonucleotide B ₂ , 3nM | 2.2 µl |
| Toplam Hacim | 110,5 µl |

İnkübasyon işleminin sonunda örnekler çiplere yüklendi (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Örneklerin çipe yüklenmesi

Yaklaşık 100-130 µl örnek çiplere yüklendi (Şekil 3.5) ve her iki septa etiket ile kapatıldı. Karşılıklı denge sağlanacak şekilde Hibridizasyon fırınına yerleştirildi. Çipler 48 °C ve 60 rpm de 16-18 saat süreyle hibridizasyona bırakıldı.

3.2.5.5. Yıkama ve boyama

Ortalama 16 saat sonunda Array, hibridizasyon fırınından çıkarıldı ve yıkama istasyonuna aktarılarak array için uygun protokol seçildi.

Yıkama işlemi için GeneChip Hybridization Wash and Staining kit kullanılarak Wash A, Wash B solusyonu ve deiyonize su hazırlandı.

Her çip için 3 adet boyama solüsyonu hazırlandı.

Tüp I: Stain coctail 1 (Streptavidin) 600 µl

Tüp II: Stain coctail 2 (Antistreptavidin) 600 µl

Tüp III: Array holding buffer 3, 800 µl.

Yıkama istasyonu ile çalışmaya başlamadan önce Affymetrix Launcher yazılımından shut down yapıldı. Sonra Prime_450 programı seçilip hatların yıkaması yapıldıktan sonra çip yıkama-boyama işlemine geçildi. Boyama tüpleri yıkama cihazına sırasıyla yerleştirildi. Çiplerin arkalarındaki etiketler çıkartıldı ve yıkama istasyonuna yerleştirilerek yıkama başlatıldı.

3.2.5.6. Tarama

Yıkama işleminden sonra hava kabarcığı oluşan çipler array holding buffer ile dolduruldu ve tarama işlemine geçildi. Çiplerin ön yüzü arka tarafa bakacak şekilde cihaza yerleştirildi. Tarama işlemi AGCC Scan control programından yapıldı ve sonuçlar AGCC viewer'den izlendi.

3.2.6. RT-PCR analiz

RT-PCR analizi için Array çalışmasında kullanılan 5 hasta dokusuna ek olarak Evre II'ye ait 4 normal ve tümörlü kolorektal kanser dokusu da eklenmiştir.

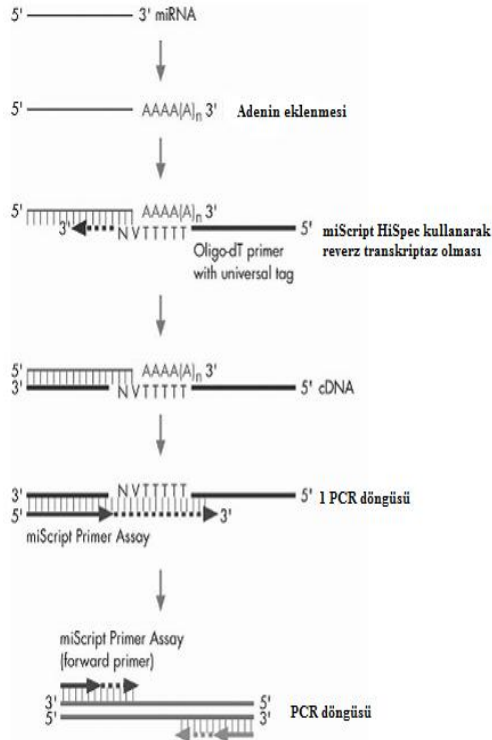
3.2.6.1. Primer belirlenmesi ve RT-PCR ile ekspresyon basamağı

Çalışmanın bu kısmında, daha önceki çalışmalarda kolorektal kanserde özgü biyobelirteç olabileceği düşünülen miRNA'lar seçilerek ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

RT-PCR uygulamaları için sırasıyla şu işlemler (Şekil 3.6.) gerçekleştirildi:

Total RNA izolasyonu: RT-PCR uygulaması için miRNA'yı içeren total RNA'nın izolasyonu miRNeasy mini kit (Qiagen) kullanılarak izole edildi. Bölüm 3.2.2.'de anlatılan şekilde izole edilen RNA'lar kullanıldı.

cDNA'ya çevrim: Total RNA miScript II RT(Qiagen) kit prosedürü kullanılarak cDNA'ya çevrildi. Tez çalışmasında olgun miRNA kullanıldığı için kit içerisindeki, HiSpec Buffer kullanılarak analiz yapıldı. Uygulamalar buz üzerinde gerçekleştirildi. Reverz transkriptaz reaksiyonu için gereken karışım, (RT-mix) miScript II kit içerisindeki malzemeler kullanılarak üretici firmanın önerisine göre Çizelge 3.6.'da belirtilen şekilde hazırlandı. RNA ve RT mix karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpleri içerisinde RT-PCR (Rotor-gene Q 5 PLEX HRM) cihazında 37 °C'de, 60 dakika, daha sonra 95 °C'de 5 dakika inkübe edildi. Böylelikle miRNA, reverz transkriptaz ile cDNA'ya dönüştürüldü



Şekil 3.6. RT-PCR basamakları (Qiagen manuel 2017)

Çizelge 3.6. Reverz transkriptaz reaksiyon karışımı (RT-mix)

| Kullanılan Malzemeler | Miktarı (1 Örnek için) |
|------------------------------|------------------------|
| 5X miScript HiSpec | 4 µl |
| 10 X miScript Nucleics Mix | 2 µl |
| RNase free water | 7 µl |
| Template RNA (10-2000ng/ µl) | 5 µl |
| miScript RT Mix | 2 µl |
| Toplam hacim | 20 µl |

Real time-PCR: miRNA ekspresyon analizi (Rotor-gene Q 5 PLEX HRM)RT-PCR cihazı kullanılarak yapıldı. RT –PCR reaksiyonu için miScript SYBR Green PCR kit kullanılarak reaksiyon prosedüre uygun şekilde gerçekleştirildi (Çizelge 3.7.).

Çizelge 3.7. SYBR Green Reaksiyon karışımı

| Kullanılan Malzemeler | Miktarı |
|---|---------|
| 2X QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix | 10 µl |
| 10X miScript Universal Primer | 2 µl |
| 10X miScript Primer Assay | 2 µl |
| RNAase free water | 4 µl |
| Kalıp cDNA | 2 µl |
| Toplam hacim | 20 µl |

Hazırlanan karışıma çalışılacak primer (10X miScript Universal) eklenerek son hacim 20 µl olacak şekilde ayarlandı. Rotor gene Q RT-PCR cihazında (Şekil 3.7.) Q Series yazılımında daha önceden oluşturulmuş PCR protokolü şu şekilde uygulandı: İlk önce DNA polimeraz enzimini aktif etmek için 95 °C’ de 15 dakika inkübasyon yapıldı. Daha sonra PCR protokolü;

- Denatürasyon; (94 °C’ de 15 saniye)
- Hibridizasyon; (55 °C’ de 30 saniye)
- Polimerizasyon; (70 °C’ de 30 saniye) basamaklarında oluşan reaksiyon 40 kez tekrarlandı.



Şekil 3.7. RT-PCR cihazı (Qiagen, Almanya)

3.2.7. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Mikroarray analizinde öncelikle tarayıcıdan çıkan görüntülerin kalitesinin belirlendiği ve array üzerindeki artefaktların analiz dışı bırakıldığı görüntü analizleri yapıldı. Analiz sonucu elde edilen veriler istatistiksel olarak normalize edildi. Normalizasyonu yapılan arraylerin sinyal yoğunluklarının log₂ çevirimleri yapıldıktan sonra veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu amaçla Studen t-test, ANOVA (Analysis of variance), SAM (significance analysis of microarray) gibi istatistiksel testler kullanıldı. Ayrıca kümeleme analizi ile çoklu veriler arasında ilişki belirlendi (İiris ve ark, 2005). Mikroarray sonucu çıkan değerler; Ön analiz (Expression Console Software) ve ileri analiz (Transcriptome Analysis Console Software) yazılımları kullanılarak spesifik miRNA'lar ve hedef yolları tespit edildi.

RT-PCR sonucu çıkan Ct değerleri Normal ve tümörlü kolorektal dokulardaki onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyon farklarının belirlenmesi için Δ Ct değeri, $\Delta\Delta$ Ct değeri ve kat değişimi (fold change) hesaplandı.

Sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Evre II (T3N0M0) kolorektal kanserli hastaların tümörlü ve normal kolon/rektum dokularının miRNA profillerini çıkararak Evre II Kolon kanserinin gelişimine ve ilerlemesine etki eden ve dolayısıyla önemli bir biyobelirteç potansiyeli taşıyan miRNA'ların ortaya çıkarılması çalışmalarına katkı sağlamayı amaçladığımız bu tez çalışması iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak doku örneklerinin Mikroarray analizleriyle miRNA profili çıkarılmıştır. İkinci aşamada seçilen onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyon miktarları RT-PCR analizleri ile tespit edilmiştir.

4.1. Mikroarray Analizleri

4.1.1. Mikroarray çalışmasına dahil edilen hastaların klinik bilgileri

Tez çalışmasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan laboratuvar ve patoloji bulguları ile klinik değerlendirme sonucunda kolorektal kanser tanısı konulmuş 5 hastanın tümörlü ve normal (kontrol-temiz cerrahi sınırları) kolon dokuları kullanılmıştır. Tümör örnekleri için belirli bir differansiyasyon derecesi dikkate alınmış olup Evre II kapsamındaki ilgili kriterlere sahip kolorektal karsinomlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinopatolojik raporları Çizelge 4.1. de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Array çalışmasında kullanılan dokuların klinopatolojik bilgileri

| Özellikler (n=5, normal ve tümör dokusu) | Cinsiyet | | Yaş ortalaması | Tümörün lokasyonu | | Patolojik T sınıflandırma | | Patolojik N sınıflandırma | | | Metastatik Sınıflandırma | | AJCC Sınıflandırma |
|---|----------|-------|-------------------|-------------------|--------|------------------------------|----|------------------------------|----|----|-----------------------------|----|-----------------------|
| | Erkek | Kadın | | Kolon | Rektum | T2 | T3 | N0 | N1 | N2 | M0 | M1 | Evre II |
| Sayı | 5 | 0 | 43 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 |

4.1.2. İzole edilen total RNA'ların miktarları ve saflık dereceleri

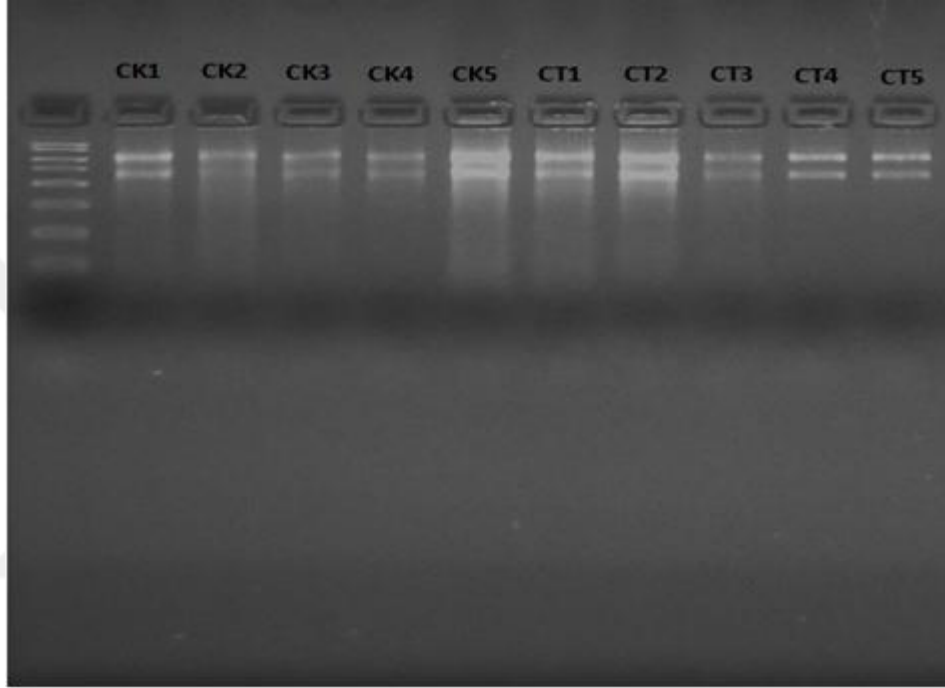
Sıvı azot ortamında homojenize edilen doku örneklerinden total RNA'lar miRNAeasy mini kit (Qiagen) kullanılarak Bölüm 3.2.2 de anlatılan şekilde elde edildi. İzole edilen RNA'ların miktar ve kalite tespiti Bölüm 3.2.3'de belirtilen biçimde gerçekleştirildi. İzole edilen miRNA'lardan konsantrasyonu 500 ng/ μ l'den yüksek olan ve RNA için 260/280 OD (Optik densite) oranı ~2 olan örneklerle çalışıldı. Belirtilen kriterleri sağlayarak çalışmaya dahil edilen örneklerin RNA miktar ve kalitesi Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Dokulardaki RNA miktarı ve Kalitesi

| Örnek Adı | Konsantrasyon (ng/ μ l) | OD 260/280 | OD 260/230 |
|-----------|------------------------------|------------|------------|
| CK1 | 2170 | 1.83 | 1.87 |
| CK2 | 1711 | 1.85 | 1.81 |
| CK3 | 2438 | 1.87 | 1.92 |
| CK4 | 622 | 1.82 | 1.66 |
| CK5 | 1101 | 1.76 | 1.82 |
| CT1 | 618 | 1.62 | 1.56 |
| CT2 | 2046 | 1.81 | 1.87 |
| CT3 | 1871 | 1.98 | 1.98 |
| CT4 | 1863 | 1.94 | 1.94 |
| CT5 | 537 | 2.02 | 1.62 |

4.1.3. Elde edilen total RNA'ların agaroz jel görüntüsü

Doku örneklerinden izole edilen total RNA'ların bütünlüğü %1,2 lik agaroz jelde yürütülerek görüntülenmiştir. Normalde RNA'lar için görüntüleme uygun olmayan agaroz jele sodyum hipoklorit uygulanarak por yapısının değiştirilmesi ile jelde RNA'ların görünürlüğü artırılmıştır (Şekil 4.1.).



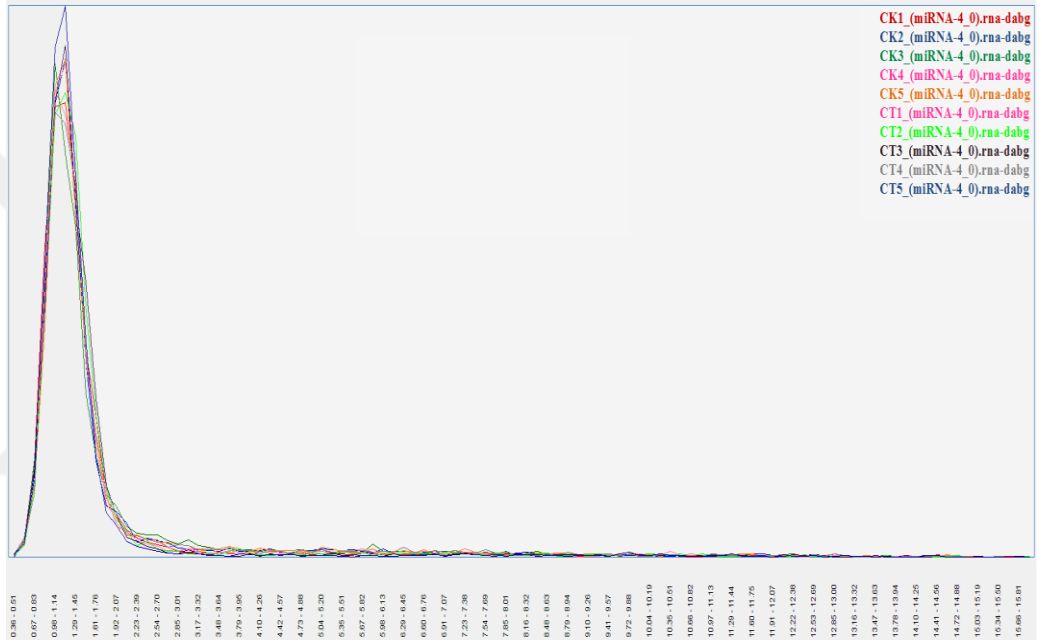
Şekil 4.1. Dokulardan saflaştırılan total RNA'ların jel görüntüsü CK: Kontrol grubu , CT: Tümör grubu

Jelde RNA'nın büyük alt birimi olan 28 S ve küçük alt birimden 18 S bantlarının görüntülenmesi ile RNA'nın bütünlüğünün bozulmadığı anlaşılmıştır (Şekil 4.1).

4.1.4. Mikroarray sonuçlarının ön analizi

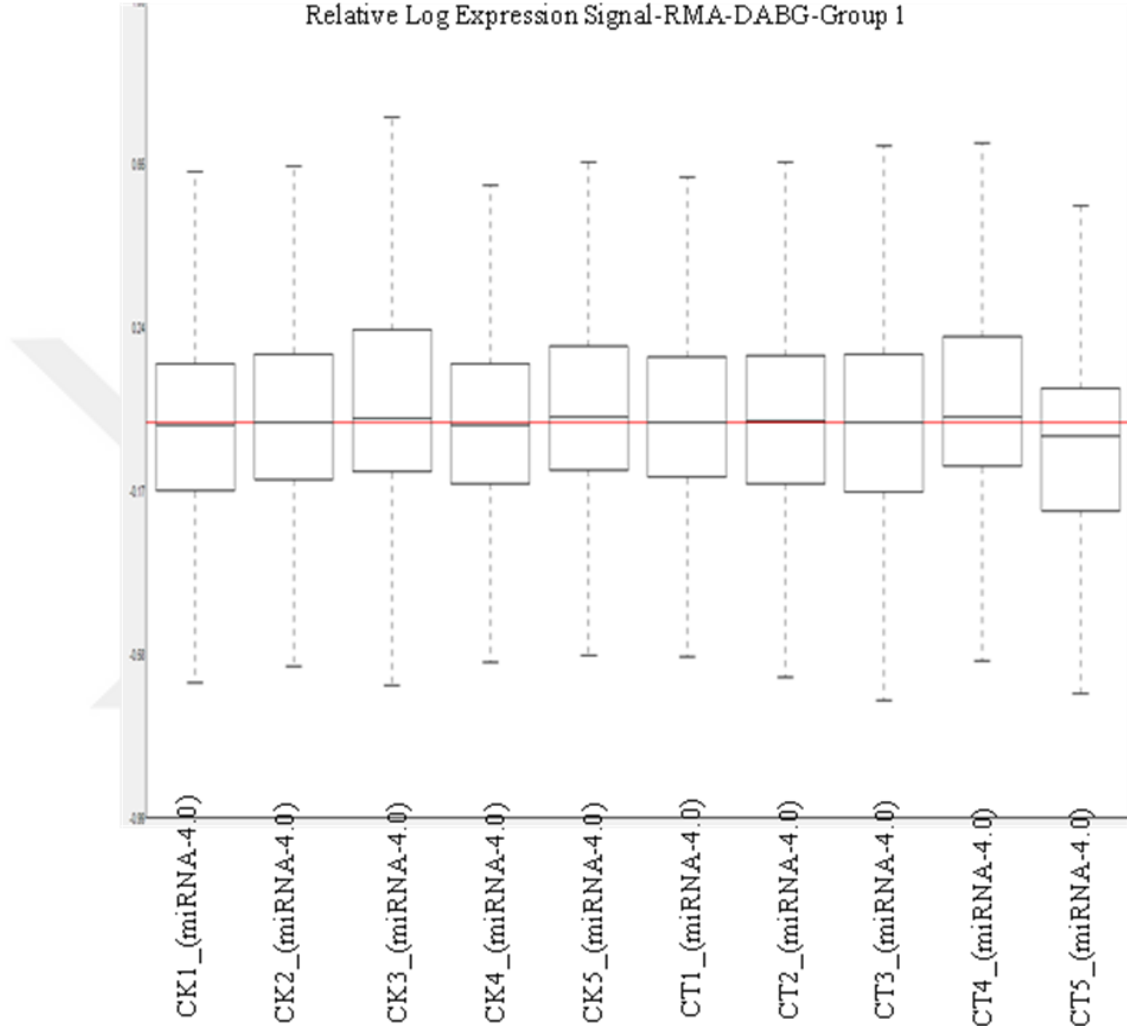
Dokulardan izole edilen miRNA'lardan saflık derecesi ve konsantrasyonu en uygun olanlar seçilerek Array çalışması yapılmıştır. Seçilen 5 hastada Poly (A) Kuyruklama ve Ligasyon işlemlerini takiben çiplerle hibridizasyona bırakılmıştır. Çiplerin Yıkama-Boyama basamaklarının ardından hibridizasyonu gerçekleşen problemlerin tarama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, ilk önce ön analiz (Expression Console Software) yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ham sinyal dağılımı kullanılarak şekildeki gibi Sinyal Histogram grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.2.). Çizilen grafik incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 5 hastaya ait tümörlü ve normal dokuların sinyal dağılımlarının aynı noktada pik verdiği görülmektedir. Bu bulgu; numune kalitesinin çalışma için uygun, çalışmanın güvenilirlik derecesinin iyi ve hesaplama programının devam edebilmesi için geçerli değerlerde olduğunu göstermiştir.



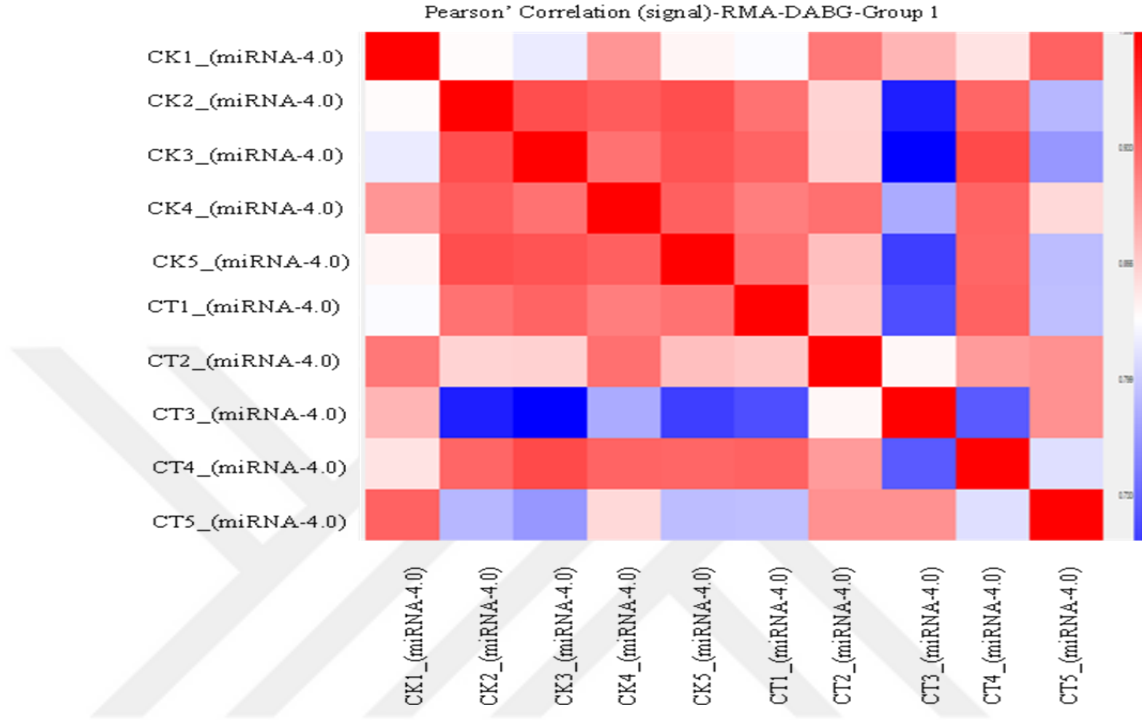
Şekil 4.2. Sinyal Histogram grafiği

Yazılım ile ön analize devam edilmiş tekil prob yoğunluğunun tüm arraylerdeki ortalama prob yoğunluğuna oranı sinyal kutu grafiği (Relative signal box plot) (Şekil 4.3.) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Bağlı sinyal kutu grafiği

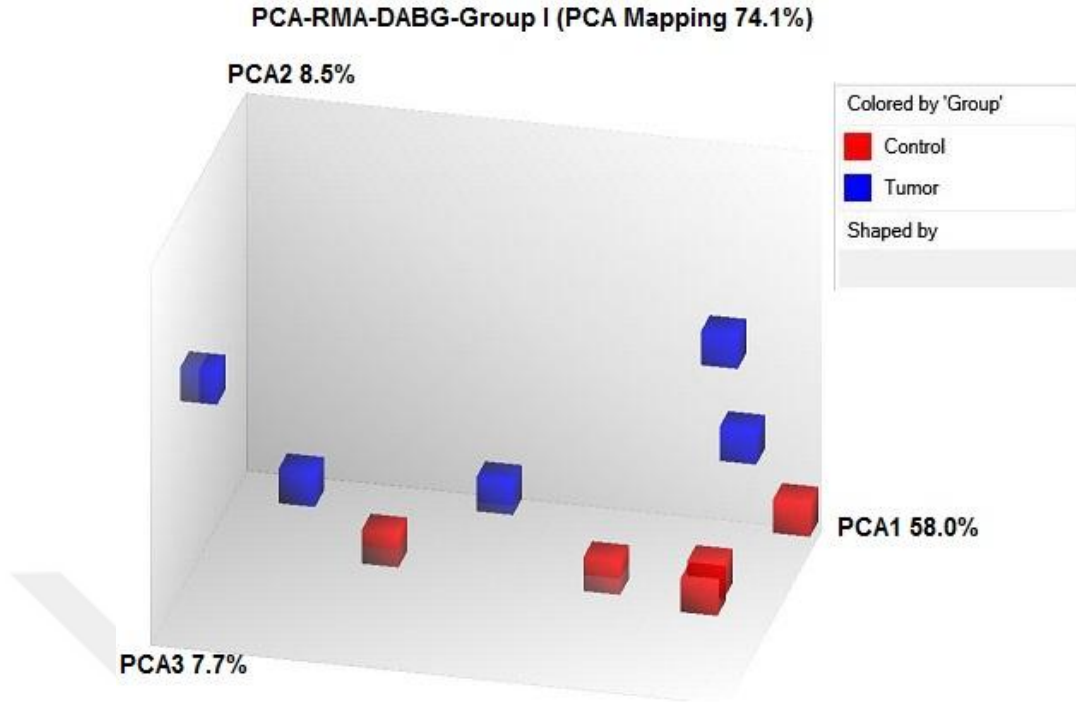
Ön analiz yazılımı ile çalışılan örneklerin gen ekspresyon düzeyleri arasındaki yakınlık ilişkisi test edilmiş ve Şekil 4.4.'de gösterilen Pearson Korelasyon grafiği çizilmiştir.



Şekil 4.4. Pearson Korelasyon grafiği

Grafikte yatay düzlemdeki bir örnek ile dikey düzlemdeki bir örneğin çakıştığı yerdeki kutucuğun renginin kırmızı olması örnekler arasındaki benzerliğin yüksek, mavi renk olması ise benzerliğin az olduğunu ifade etmektedir. Buna göre grafikte farklı örneklerin kesiştiği noktadaki kutucuların renklerinin beyaz mavi aralığında olduğu dikkati çekmektedir. Elde edilen veriler, çalışmada örnekleme seçiminin doğru olduğunu göstermektedir.

Korelasyon analiziyle farklı örnekler arasındaki benzerliğin bulunmadığı tespit edildikten sonra Temel bileşen analizi (Principal Component Analysis-PCA) yapılarak örneklerin gruplandırılması yapılmıştır (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Temel bileşen analiz grafiği

Analiz sonucuna göre elde edilen grafik (Şekil 4.5.) % 71.4'lük benzerlik oranıyla bir hasta için iki ayrı grup (kontrol ve tümör) oluşturulabileceğini göstermiştir.

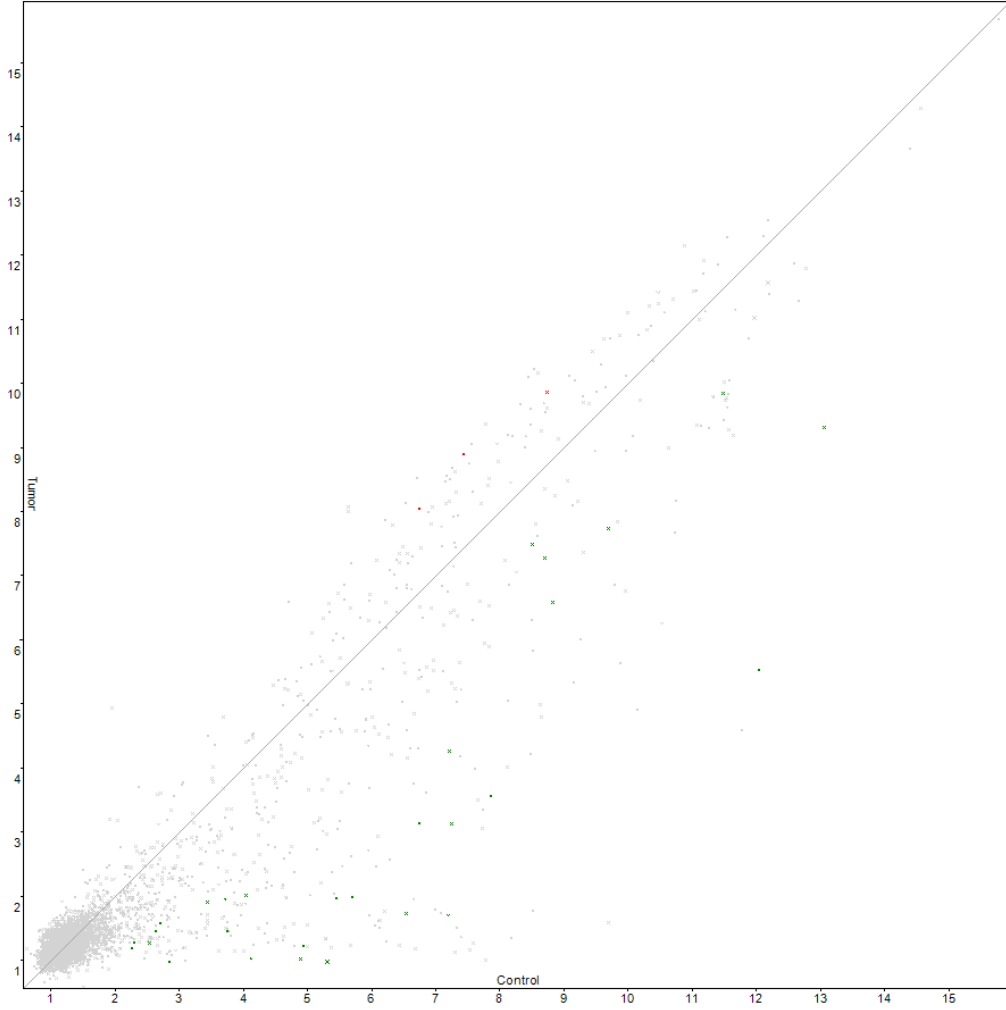
Ön analiz sonuçları birlikte değerlendirildiğinde numune kalitesinin çalışma için uygun; çalışmanın güvenilirlik derecesinin iyi olduğu tespit edilmiştir. Mikroarray verilerinin ileri analizine geçilmiştir.

4.1.5. Mikroarray sonuçlarının ileri analizi

Transcriptome Analysis Console (TAC) yazılımı kullanılarak ileri analiz yapılmıştır. Affymetrix Mikroarray sisteminde, GeneChip miRNA expression 4.0 arraylar kullanılarak kontrol ve tümör grupları arasındaki ekspresyon artış ve azalışları dağılım grafiği çizilerek görselleştirilmiştir (Şekil 4.6.).

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucuna göre kontrol ve tümör grupları arasında ekspresyon düzeyi istatistiksel bakımdan anlamlı ($p < 0,05$) şekilde 2 kat üzeri

artış ve azalış (up-down regulated) gösteren 32 adet miRNA tespit edilmiştir. Bu miRNA'ların log 2 ve kat değişim (fold change) değerleri Çizelge 4.3.'de verilmiştir.



Şekil 4.6. Kontrol ve tümör grupları arasındaki ekspresyon artış ve azalış dağılım grafiği
Yeşil renkte gösterilen miRNA'lar down-regülasyonu, kırmızı renkte gösterilen miRNA'lar ise up-regülasyonu ifade etmektedir.

Çizelge 4.3. Mikroarray sonucu ekspresyon farklılığı olan öne çıkan miRNA'lar, log2 ve kat değişimi değerleri

| Transkript Kümesi ID | Transkript ID(Array Tasarımı) | Erişim Numarası | Tümör ort. Sinyal yoğunluğu (log2) | Kontrol Ort. Sinyal yoğunluğu (log2) | Kat Değişimi (lineer) (Tümör vs. Kontrol) | ANOVA p-değeri (Tümör vs. Kontrol) |
|----------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|
| 20519600 | hsa-miR-4745-5p | MIMAT0019878 | 8,9 | 7,43 | 2,77 | 0,031908 |
| 20524036 | hsa-miR-6126 | MIMAT0024599 | 8,05 | 6,74 | 2,48 | 0,037011 |
| 20507742 | hsa-miR-1469 | MIMAT0007347 | 9,86 | 8,74 | 2,17 | 0,020255 |
| 20518801 | hsa-miR-4429 | MIMAT0018944 | 7,49 | 8,5 | -2,01 | 0,045096 |
| 20534603 | hsa-mir-145 | MI0000461 | 1,28 | 2,3 | -2,02 | 0,01363 |
| 20505762 | hsa-miR-147b | MIMAT0004928 | 1,19 | 2,26 | -2,11 | 0,018526 |
| 20525735 | hsa-miR-6887-5p | MIMAT0027674 | 1,58 | 2,7 | -2,17 | 0,038192 |
| 20505794 | hsa-miR-887-3p | MIMAT0004951 | 1,46 | 2,63 | -2,25 | 0,009784 |
| 20500729 | hsa-miR-124-3p | MIMAT0000422 | 1,27 | 2,53 | -2,4 | 0,023773 |
| 20518936 | hsa-miR-378i | MIMAT0019074 | 7,27 | 8,7 | -2,7 | 0,041238 |
| 20524250 | hsa-miR-6165 | MIMAT0024782 | 1,91 | 3,44 | -2,88 | 0,037973 |
| 20501243 | hsa-miR-378a-3p | MIMAT0000732 | 9,84 | 11,48 | -3,13 | 0,006885 |
| 20500433 | hsa-miR-139-3p | MIMAT0004552 | 1,95 | 3,72 | -3,42 | 0,038757 |
| 20501309 | hsa-miR-133b | MIMAT0000770 | 0,98 | 2,85 | -3,65 | 0,032769 |
| 20517675 | hsa-miR-378c | MIMAT0016847 | 7,73 | 9,69 | -3,9 | 0,015631 |
| 20534324 | HBII-85-29 | HBII-85-29 | 2,01 | 4,04 | -4,11 | 0,043327 |
| 20518788 | hsa-miR-378f | MIMAT0018932 | 6,58 | 8,82 | -4,72 | 0,014884 |
| 20506716 | hsa-miR-1184 | MIMAT0005829 | 1,45 | 3,75 | -4,92 | 0,016236 |
| 20504584 | hsa-miR-378d | MIMAT0018926 | 4,26 | 7,21 | -7,74 | 0,001238 |
| 20503787 | hsa-miR-490-5p | MIMAT0004764 | 1,04 | 4,12 | -8,42 | 0,016978 |
| 20518783 | hsa-miR-378e | MIMAT0018927 | 1,97 | 5,45 | -11,2 | 0,009499 |
| 20501237 | hsa-miR-375 | MIMAT0000728 | 3,14 | 6,75 | -12,27 | 0,014547 |
| 20500459 | hsa-miR-203a | MIMAT0000264 | 1,23 | 4,94 | -13,03 | 0,039759 |
| 20501242 | hsa-miR-378a-5p | MIMAT0000731 | 1,99 | 5,7 | -13,1 | 0,019969 |
| 20500755 | hsa-miR-145-5p | MIMAT0000437 | 9,31 | 13,06 | -13,44 | 0,042373 |
| 20503788 | hsa-miR-490-3p | MIMAT0002806 | 1,02 | 4,89 | -14,55 | 0,008451 |
| 20500751 | hsa-miR-143-5p | MIMAT0004599 | 3,13 | 7,25 | -17,39 | 0,045409 |

Çizelge 4.3. (devam)

| | | | | | | |
|----------|-----------------|--------------|------|-------|--------|----------|
| 20502122 | hsa-miR-422a | MIMAT0001339 | 3,56 | 7,86 | -19,71 | 0,014995 |
| 20500739 | hsa-miR-133a-3p | MIMAT0000427 | 0,98 | 5,31 | -20,12 | 0,001482 |
| 20518794 | hsa-miR-378g | MIMAT0018937 | 1,73 | 6,54 | -28,08 | 0,002622 |
| 20500159 | hsa-miR-28-3p | MIMAT0004502 | 1,7 | 7,2 | -45,24 | 0,0213 |
| 20500752 | hsa-miR-143-3p | MIMAT0000435 | 5,53 | 12,04 | -91,1 | 0,034045 |

Array sonucu öne çıkan 32 miRNA'dan kontrol ve tümör dokuları karşılaştırıldığında sadece 3 miRNA'nın ekspresyon miktarının arttığı, diğer 29 miRNA'nın ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.

Ekspresyonu artan miRNA'lardan; hsa-miR-4745-5p'nin kat değişimi değeri 2,77; hsa-miR-6126'nin kat değişimi değeri 2,48 ve hsa-miR-1469'un kat değişim değeri 2,17 bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Literatürde bu miRNA'lar ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda array analizinde en son çıkan çip ve yazılım (Genechip 4.0, version 20) kullanılmış olup çalışılan 5 hastanın tamamında ekspresyonu artan bu miRNA'lar tespit edilmiştir. Böylelikle kolorektal kanserde daha önce etkisi bilinmeyen yeni miRNA'lar ortaya çıkarılmıştır.

Evre II kolorektal kanser tanısı konan 5 hastanın normal ve tümörlü dokularında tarama sonucunda öne çıkan 32 miRNA'dan bazıları kolorektal kanser ile yapılan önceki çalışmalarla gösterilmiştir (Michael ve ark., 2003; Akao ve ark., 2006; Vassiliki ve ark., 2014). Çalışmamızda, hsa-miR-145'in tümörlü dokuda normale göre 2,02 kat azaldığı belirlenmiştir. Benzer şekilde hsa-miR-145-5p'in 13,44; hsa-miR-143-5p'nin 17,39; hsa-miR-143-3p'nin 91,1 kat azaldığı tespit edilmiştir ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aradaki farkın anlamlı ($p < 0,05$) olduğu bulunmuştur. Yine, miR-145, miR-145-5p, miR-143, miR-133b, miR-133a-3p 'nin'in tümörlü dokuda normale göre down regüle olduğu belirlenmiştir. ($p < 0,05$) (Michael, 2003; Akao 2006; Vassiliki, 2014, Hu ve ark., 2010; Slattery, 2011).

Array çalışmamızın en önemli sonuçlarından birisi de miR-378 ailesinden 8 miRNA'nın tespit edilmiş olmasıdır. Bu miRNA'lar; hsa-miR-378i, hsa-miR-378a-3p, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d, hsa-miR-378e, hsa-miR-378f, hsa-miR-378a-5p ve hsa-miR-378g olup çalışmaya dahil edilen Evre II'deki 5 hastanın tümörlü ve normal dokuları kıyaslandığında ekspresyonlarının azaldığı (down regüle) bulunmuştur. Bu nedenle bu miRNA ailesinin Evre II kolorektal kanser hastaları için bir biyobelirteç olarak kullanılabilme ihtimalini ortaya çıkarmaktadır.

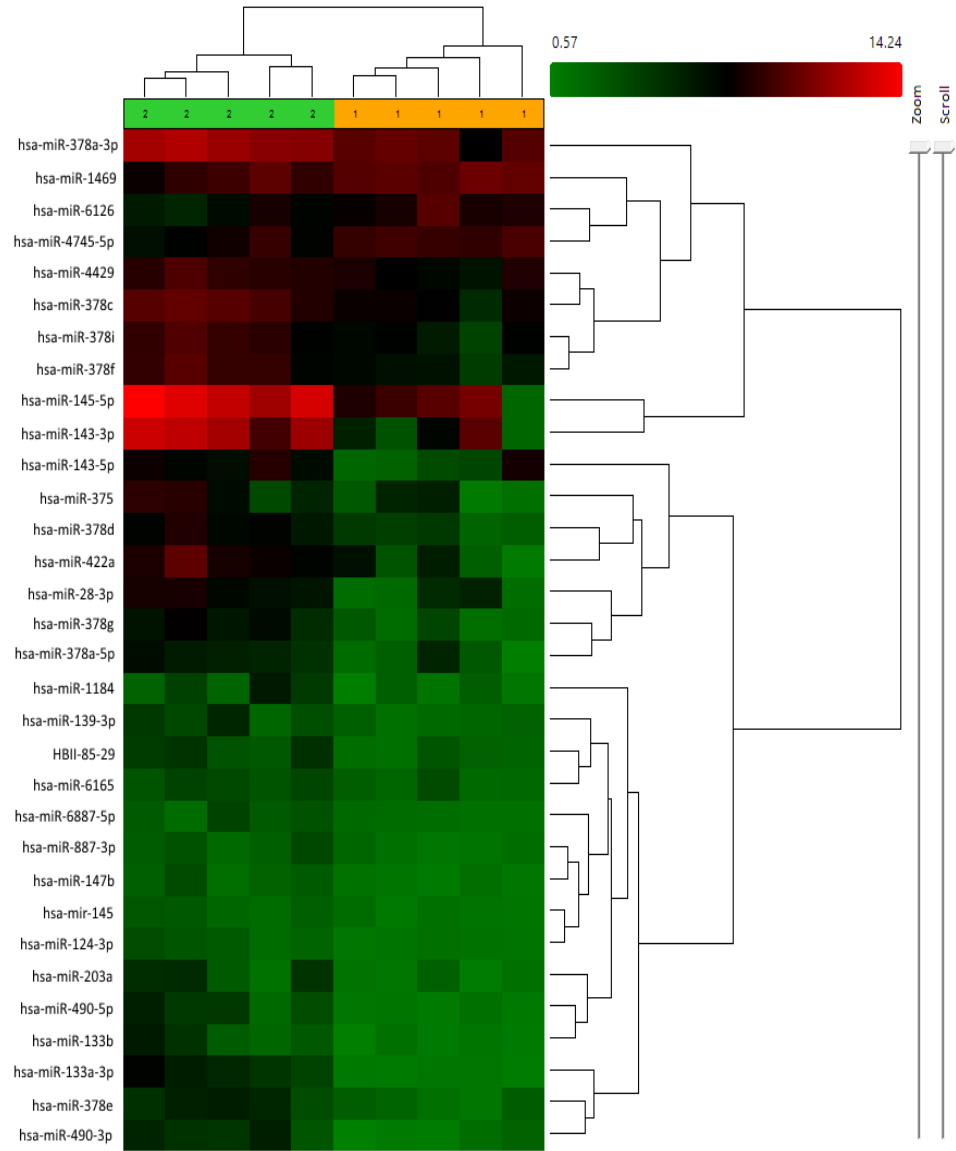
Belirli bir TNM derecesini (Evre II) dikkate alarak yaptığımız çalışmada literatüre benzer şekilde bu iki miRNA'nın ekspresyon miktarının azaldığı ve bu iki miRNA dışındaki diğer miR-378 ailesinden olan; hsa-miR-378i, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d, hsa-miR-378e, hsa-miR-378f ve hsa-miR-378g'nin de array taraması sonucunda ekspresyon miktarının azaldığı tespit edilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Kolorektal kanserde TNM dereceleri ile miRNA ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hsa-miR-378a-3p ve hsa-miR-378a-5p'nin ekspresyon miktarlarının tümörün klinopatolojik durumları ile bağlantılı olarak değiştiği RT-PCR analizi ile gösterilmiştir (Li ve ark., 2014). miRNA-378 ile ilgili yapılan diğer bazı çalışmalarda da normal dokuya göre ekspresyonun azaldığı tespit edilen miR-378'in kolorektal kanserde tümör baskılayıcı özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Faltejskova ve ark., 2012; Wang ve ark., 2014; Gattoliat ve ark., 2015)

Gerek array çalışlarında gerekse RT-PCR araştırmalarında miR378'in kolorektal kanserde tümör süpressör bir biomarkır olabileceği ve aynı zamanda hücre çoğalması ve farklılaşma, apoptozis gibi birçok hücrenel sürece etki ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2014; Zanutto ve ark., 2014; Peng ve ark., 2015). Elde ettiğimiz bu bulgular ve literatürden hareketle bu miRNA ailesinin Evre II Kolorektal kanser hastaları için biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Kolorektal kanser Evre II türk hastalarına miRNA profilini belirlemeye yönelik RT-PCR çalışması bulunsa da, array taramasına ait herhangi bir veri bulunmamaktadır. Türk popülasyonuna ait Tanoğlu ve ark., yaptığı RT-PCR çalışmasında Evre II kolorektal kanserli hastalarda çalışmamıza benzer şekilde miR-133, miR-143, miR-145'in downregule olduğu gösterilmiştir (Akçakaya ve ark., 2011; Tanoğlu ve ark., 2015)

Hierarchical Clustering, ifade gösteren miRNA'ların hızlı görsel tanımlanmasını sağlamak için istatistiksel olarak anlamlı olan değişikliklerin bir renk skalası oluşturacak şekilde grafik haline getirilmiş halidir. Aynı zamanda sağ tarafta bulunan dengrogram yapısı, ifade düzeyi bakımından benzerlik gösteren miRNA'ların yakınlık derecesini açıklamaktadır (Şekil 4.7.)



Şekil 4.7. miRNA'ların Hierarchical Clustering'da gösterimi: Örneklerin birbirinden farklılığı sinyal değerlerine göre gösterilmiştir. Dendogramda ise örnekler arasındaki farklılığın nasıl kümelendiğini gösterir.

4.1.6. Mikroarray sonucu öne çıkan miRNA'ların kromozom lokasyonları

Array sonucu öne çıkan 32 miRNA'nın kromozomal lokasyonları ileri analiz yazılımı olan TAC (Transcriptome Analysis Console) programı ile belirlenmiştir (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Mikroarray sonucu ekspresyon farklılığı olan öne çıkan miRNA'ların lokasyonu

| Transkript ID (Array Tasarımı) | Kromozom | Genomik Pozisyonu |
|---|-----------------|--------------------------|
| hsa-miR-4745-5p | chr19 | 804941-804963 |
| hsa-miR-6126 | chr16 | 3535422-3535439 |
| hsa-miR-1469 | chr15 | 96876490-96876511 |
| hsa-miR-4429 | chr2 | 11680778-11680797 |
| hsa-mir-145 | chr5 | 148810209-148810296 |
| hsa-miR-147b | chr15 | 45725296-45725317 |
| hsa-miR-6887-5p | chr19 | 35613609-35613631 |
| hsa-miR-887-3p | chr5 | 15935338-15935359 |
| hsa-miR-124-3p | chr20 | 61809904-61809923 |
| hsa-miR-378i | chr22 | 42319275-42319295 |
| hsa-miR-6165 | chr17 | 47588187-47588205 |
| hsa-miR-378a-3p | chr5 | 149112430-149112450 |
| hsa-miR-139-3p | chr11 | 72326110-72326132 |
| hsa-miR-133b | chr6 | 52013786-52013807 |
| hsa-miR-378c | chr10 | 132760897-132760921 |
| HBII-85-29 | chr15 | 25351667-25351751 |
| hsa-miR-378f | chr1 | 24255611-24255630 |
| hsa-miR-1184 | chrX | 154115651-154115673 |
| hsa-miR-378d | chr4 | 5925006-5925025 |
| hsa-miR-490-5p | chr7 | 136587952-136587971 |
| hsa-miR-378e | chr5 | 169455549-169455567 |
| hsa-miR-375 | chr2 | 219866370-219866391 |
| hsa-miR-203a | chr14 | 104583806-104583827 |
| hsa-miR-378a-5p | chr5 | 149112392-149112413 |
| hsa-miR-145-5p | chr5 | 148810224-148810246 |
| hsa-miR-490-3p | chr7 | 136587989-136588010 |
| hsa-miR-143-5p | chr5 | 148808507-148808528 |
| hsa-miR-422a | chr15 | 64163188-64163209 |
| hsa-miR-133a-3p | chr18 | 19405673-19405694 |
| hsa-miR-378g | chr1 | 95211436-95211455 |
| hsa-miR-28-3p | chr3 | 188406622-188406643 |
| hsa-miR-143-3p | chr5 | 148808541-148808561 |

Bu miRNA'lardan 8 tanesinin kromozom 5, 4 tanesinin kromozom 15, 2'şer tanesinin kromozom 1, 2,7 ve 19 ile 1'er tanesinin de kromozom 3, 4, 6, 10, 11, 14, 17, 18, 20 ve 22 ile X kromozomu üzerinde buldukları tespit edilmiştir. Array sonucuna göre miktarı artan miRNA'ların (hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6126 ve hsa-miR-1469) sırasıyla kromozom 19, 16 ve 15'te yer aldığı da saptanmıştır. Kolorektal kanserde varlığı ve miktarlarının azaldığı ilk kez bu çalışma ile ortaya çıkarılmış olan miR-378 ailesi üyelerinin kromozom 1,4, 5, 10 ve 22'de lokalize oldukları belirlenmiştir.

4.1.7. Mikroarray sonucu öne çıkan miRNA'ların hedef genleri

Evre II Kolorektal kanserli 5 hastaya ait normal ve tümörlü dokuların miRNA profilleri çıkartıldıktan sonra TAC (Transcriptome Analysis Console) programı ile hedef genler tespit edilmiştir (EK2).

Ayrıca miRanda, Targetscan ve miRbase veritabanları kullanılarak biyoinformatik olarak yapılan hedef gen analizleri sonucunda çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı ekspresyon değişimi gösteren 32 miRNA'dan hsa-miR-143-3p'nin ve hsa-miR-375'in TP53; hsa-miR-124-3p'nin TP53INP1; hsa-miR-139-3p ve hsa-miR-147b'nin TP53I13; hsa-miR-145-5p ve hsa-miR-490-3p'nin TP53BP1',; hedeflediği gösterilmiştir. (EK 2). Çalışmada hsa-miR-143-3p'nin de KRAS genini hedeflediği belirlenmiştir.

Apoptozdan kaçış, kanser oluşum sürecinde hücrede meydana gelen en etkili ve temel mekanizmadır. Programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozda en önemli molekül p53 proteindir. p53, 17. kromozomun p13-1 bölgesine lokalize olan *TP53* geni tarafından kodlanmaktadır. 11 ekzondan oluşmakta olup 20kb' ı kapsamaktadır. (He, 2007). kolorektal kanser başta *TP53* geninin her iki alleldeki kaybı (heterozigotluk kaybı) veya nokta mutasyonları olmak üzere birçok tümörde tespit edilmiştir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %50-75' inde *TP53* inaktivasyonu gözlenmektedir (Hermeking, 2007). Çalışmamızda array sonucu öne çıkan ve p53'ü hedeflediği tespit edilen hsa-miR-147b, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-139-3p ve hsa-

miR-375'in ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiş olup bu miRNA'ların tümör baskılayıcı olabilecekleri düşünülmektedir. İlerleyen çalışmalarda bu miRNA'lar ile hedef genlerin beraber değerlendirilmesi düşünülmektedir.

4.2. RT-PCR Analizleri

4.2.1. Real time PCR çalışması için seçilen hastaların klinopatolojik bilgileri

Array çalışmasına dahil edilen 5 hasta dokusuna ilave olarak 4 hasta dokusu daha eklenerek toplamda 9 hasta dokusuna ait örneklerle RT-PCR çalışması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinopatolojik bilgileri Çizelge 4.5.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. RT-PCR çalışması için kullanılan 9 hastanın klinopatolojik bilgileri

| Özellikler (n=9, normal ve tümör dokusu) | Cinsiyet | | Yaş ortalaması | Tümörün lokasyonu | | Patolojik T sınıflandırma | | Patolojik N sınıflandırma | | | Metastatik Sınıflandırma | | AJCC Sınıflandırma |
|--|----------|-------|-------------------|----------------------|--------|------------------------------|----|------------------------------|----|----|-----------------------------|----|-----------------------|
| | Erkek | Kadın | | Kolon | Rektum | T2 | T3 | N0 | N1 | N2 | M0 | M1 | Evre II |
| Sayı | 7 | 2 | 47 | 8 | 1 | 0 | 9 | 8 | 0 | 0 | 9 | 0 | 9 |

4.2.2. İzole edilen RNA'ların miktarları ve saflık dereceleri

Doku örneklerinden RNA izolasyonu Bölüm 3.2.2 de anlatılan şekilde yapılmıştır. İzole edilen RNA'larda miktar ve kalite tespiti ise Bölüm 3.2.3'de belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan RNA örneklerinin konsantrasyon ng/µl ve 260/280 Optik densite oranları Çizelge 4.6.'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. RT-PCR için kullanılan doku örneklerinden izole edilen RNA miktarı ve kalitesi

| Örnek Adı | Konsantrasyon (ng/ µl) | OD 260/280 | OD 260/230 |
|-----------|------------------------|------------|------------|
| CK1 | 2170 | 1.83 | 1.87 |
| CK2 | 1711 | 1.85 | 1.81 |
| CK3 | 2438 | 1.87 | 1.92 |
| CK4 | 622 | 1.82 | 1.66 |
| CK5 | 1101 | 1.76 | 1.82 |
| CK6 | 2105 | 1.78 | 1.66 |
| CK7 | 1280 | 1.88 | 1.72 |
| CK8 | 1785 | 1.94 | 1.83 |
| CK9 | 1025 | 2.01 | 1.81 |
| CT1 | 618 | 1.62 | 1.56 |
| CT2 | 2046 | 1.81 | 1.87 |
| CT3 | 1871 | 1.98 | 1.98 |
| CT4 | 1863 | 1.94 | 1.94 |
| CT5 | 537 | 2.02 | 1.62 |
| CT6 | 878 | 1.89 | 1.67 |
| CT7 | 1284 | 1.96 | 1.77 |
| CT8 | 996 | 2.01 | 1.85 |
| CT9 | 2018 | 2.11 | 1.96 |

4.2.3. miRNA ekspresyonunda kullanılan primer bilgileri

Çalışmanın bu kısmında, literatürde kolorektal kanserde spesifik biyobelirteç olabileceği ifade edilen 3 adet tümör baskılayıcı (miR-143, miR-145, miR-192), 3 adet onkogenik (miR-92, miR-21, miR-155) miRNA'nın ekspresyon seviyeleri Real-Time PCR ile belirlenmiştir. Çalışma için seçilen miRNA'ların yaygın olarak kullanıldığı yolaklar Çizelge 4.7.'de, primer dizi bilgileri ise Çizelge 4.8.'de verilmiştir. Çalışmada referans gen (housekeeping gene) olarak RNU6-2-11 kullanılmıştır.

Çizelge 4.7. miRNA ekspresyonunda kullanılan primer bilgileri

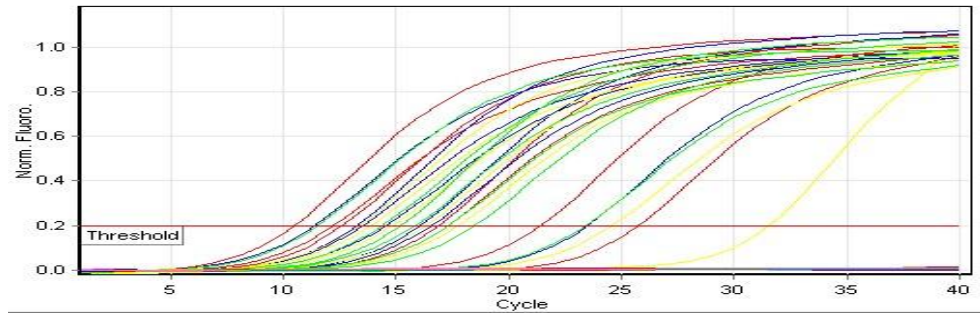
| MicroRNA adı | Erişim Numarası | Türü | miRNA'nın Yaygın olarak Kullandığı Yolaklar |
|--------------|-----------------|-------------------|--|
| Hs-miR-21-2 | MS00009079 | Onkogen | PDCD4,PTEN,RECK,NFIB,TPM1,S PRY2, RHOB, TIMP3, maspin, CDC25a, TIAM1, MSH2 |
| Hs-miR-92-1 | MS00006594 | Onkogen | E2F1, HBP1, CDKN1A, NCOA3, ERa, PTEN, MECP2, HOXA5, VPS4B, MYCN, RAB14, DPYSL2, TGFB2, TSG101, ARHGAP12, BACE1 |
| Hs-miR-155-2 | MS00031486 | Onkogen | MLH1, MSH2, MSH6 |
| Hs-miR-143-1 | MS00003514 | Tümör Baskılayıcı | KRAS,DNMT3A,ERK5 |
| Hs-miR-145-1 | MS00003528 | Tümör Baskılayıcı | IRS-1, c-Myc, YES1, STAT1, OCT4, SOX2, KLF4, FLI1 |
| Hs-miR-192 | MS00003689 | Tümör Baskılayıcı | No functionally verified targets |
| Hs-RNU6-2-11 | MS00033740 | Referans | |

Çizelge 4.8. Kullanılan Primer dizileri

| | Primer | Dizisi |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------|
| Onkogenik miRNA'lar | miRNA-21 | CGGCGTAGCTTATCAGACTGATG |
| | miRNA-92 | TATTGCACTTGTCCCGGCCT |
| | miRNA-155 | AACATTCATTGCTGTCGGTGG |
| Tümör baskılayıcı miRNA'lar | miRNA-143 | GCTGAGATGAAGCACTGTAGCTC |
| | miRNA-145 | GTCCAGTTTTCCAGGAAUCCCT |
| | miRNA-192 | CGGCGTGTAACATCCTACACTC |

4.2.4. RT-PCR sonuçları

Seçilen 6 miRNA'nın ekspresyon farklılıklarını belirlemek için çıkan Ct verilerinden (Şekil 4.8), önce ΔCt değerleri, ardından bu değerler kullanılarak $\Delta\Delta Ct$ hesaplanmıştır.



Şekil 4.8. Kontrol ve tümör grupları için SYBR Green'de Ct görünümü

ΔCt değeri hesaplama;

ΔCt_{normal} , normal dokunun Ct değerinden normal dokunun referans geninin Ct değeri çıkartılarak bulunmuştur. Benzer şekilde $\Delta Ct_{tümör}$ de tümör dokusunun Ct değerinden tümör dokusunun referans geninin Ct değerinin çıkartılması ile tespit edilmiştir.

$\Delta\Delta Ct$ değerlerini hesaplamak için aşağıdaki formül (4.1) ile hesaplanmıştır:

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{normal} - \Delta Ct_{tümör} \quad (4.1)$$

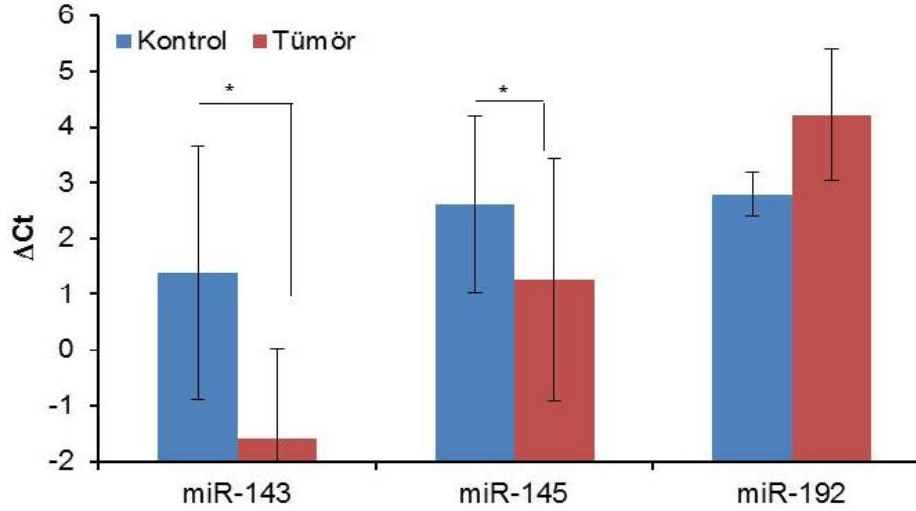
Ekspresyonun kontrole göre tümör dokusunda kaç kat değiştiğini ifade eden kat değişimi (fold change: FC) ise $2^{-\Delta\Delta Ct}$ şeklinde hesaplanmıştır. Elde edilen veriler kullanılarak hesaplanan kat değişim değerleri Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. RT-PCR sonucu hesaplanan kat değişimi (FC) değerleri

| | miRNA | Kat değişimi (FC) | Standart hata (\pm) | p- değeri |
|-------------------|-----------|-------------------|-------------------------|-----------|
| Onkogenik | miR-92-1 | -1,37 | 1,42 | 0,82 |
| | miR-21-2 | 2,091* | 0,045 | 0,039* |
| | miR-155-2 | 2,221* | 0,63 | 0,0472* |
| Tümör baskılayıcı | miR-143-1 | -0,962* | 0,54 | 0,0489* |
| | miR-145-1 | -1,524* | 0,87 | 0,0258* |
| | miR-192 | 3,25 | 1,78 | 0,253 |

*: İstatistiksel bakımdan anlamlı fark ($p \leq 0,05$)

Tümör baskılayıcı miRNA'lardan miR-143 ve miR-145'in ekspresyon miktarlarının tümör dokularında normal dokuya göre azaldığı belirlenmiştir (Şekil 4.9). miR-143 için ortalama ΔCt değeri normal dokuda 1,35 iken tümörlü dokuda -1,58 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde miR-145'in ortalama ΔCt 'si normal dokuda 2,61 iken tümörlü dokuda 1,26 olarak saptanmıştır. Ekspresyon seviyeleri karşılaştırılmış ve tümör dokusunda miR-143'ün 0,096, miR-145'in ise 1,52 kat azaldığı görülmüştür (Çizelge 4.9). Veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve hem miR-143 hem de miR-145 için normal ve tümörlü dokular arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p \leq 0,05$) tespit edilmiştir. miR-192 için normal dokuda ortalama ΔCt 2,80 iken tümörlü dokuda ortalama ΔCt 4,21 bulunmuştur. Bu miRNA için ekspresyon miktarının tümör dokusunda normale göre 3,25 kat arttığı hesaplanmış, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir.



Şekil 4.9. Kontrol ve tümör grupları için ΔCt ortalamalarının grafiksel gösterimi

*: İstatistiksel bakımdan anlamlı fark ($p \leq 0,05$)

Kolon kanseri dokuları ile yapılan bir çalışmada hastaların tümör örneklerinde miR-143 ve miR-145'in ekspresyon düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (Michael, 2003). Akao ve arkadaşları (2006), SW480 kolorektal kanser hücre hattında, miR-143'ün *KRAS* genini, miR-145'in ise *cMYC* genini hedef alarak bu genleri baskıladıklarını bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda yapılan birçok araştırma ile bu miRNA'ların kolorektal kanser gelişiminde tümör baskılayıcı rol üstlenerek tümörün klinikopatolojik özellikleri ile ilişkilendirilebilecekleri

gösterilmiştir (Schee ve Fodstad, 2010). Wassiliki ve ark., (2014), kolorektal kanserli dokularda yaptıkları array taramasında miR-145, miR-192 ve miR-320'nin spesifik tümör baskılayıcı miRNA'lar olabileceğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar miR-145, miR-192 ve miR-320'nin array taraması sonucu çıkan ekspresyon azalışını RT-PCR ile de teyit etmişlerdir (Wassiliki ve ark., 2014).

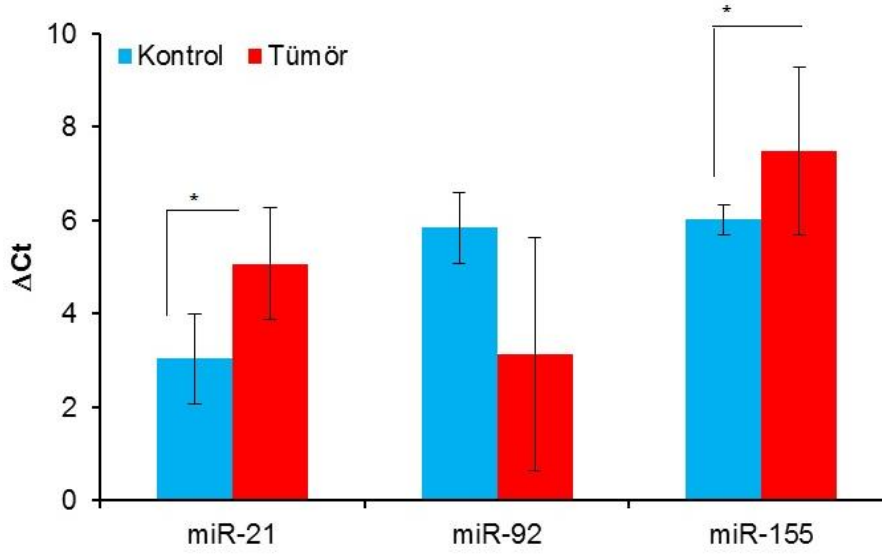
Çalışma için seçtiğimiz onkogenik miR-21 ve miR-155'in ekspresyon miktarlarının çalışılan örneklerde tümör dokularında normal dokuya göre arttığı saptanmıştır. miR-21 için ortalama ΔCt değeri normal dokuda 3,03 iken tümörlü dokuda 5,07 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.10). Buna göre miR-21'in ekspresyon seviyesi normal dokuya göre tümör dokusunda 2,01 kat artmıştır (Çizelge 4.9). Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$).

Mikroarray analizleri kullanılarak yapılan çalışmalar ile kolorektal kanser oluşum sürecinde etkili olan farklı miRNA'lar tanımlanmaktadır. Slaby ve arkadaşları (2007), miR-21 ekspresyonunun kolorektal tümörün gelişim süreci ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar miR-21'in, kolorektal kanserde uzak metastaz ve lenf nodu pozitifliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Slaby ve ark., 2007). Ayrıca, miR-21'in, tümör baskılayıcı bir gen olan *PDCD4*'ü etkileyerek tümörde hücre invazyonunu artırdığı ve buna paralel olarak metastaz oluşumuna neden olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, kolorektal tümörlerde yüksek miR-21 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmaktadır (Micheal, 2003).

Gattolliat ve ark. (2015), kolon kanserinde adenom ve adenokarsinom dokuları ile karşılaştırmalı olarak yaptıkları array çalışmasında ise 17 miRNA'nın farklı şekilde eksprese olduğunu tespit etmiş ve bu miRNA'lardan miR-21'in artan, miR-145'in ise azalan ekspresyon miktarı sergilediğini RT-PCR ile doğrulamışlardır.

miR-21 sonuçlarına benzer şekilde miR-155'in ortalama ΔCt 'si normal dokuda 6,01 iken tümörlü dokuda 7,48 olarak bulunmuştur (Şekil 4.10.). miR-155'in ekspresyon miktarının tümör dokusunda 2,22 kat arttığı görülmüştür (Çizelge 4.9.).

Veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiş normal ve tümörlü dokular arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p \leq 0.05$) tespit edilmiştir.



Şekil 4.10. Kontrol ve tümör grupları için ΔCt ortalamalarının grafiksel gösterimi
*: İstatistiksel bakımdan anlamlı fark ($p \leq 0,05$).

miR-155'in kolorektal kanserde tümör gelişim sürecinde önemli bir miRNA olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. miR-155, kolorektal tümörlerde sıklıkla yüksek oranda eksprese olup *TCL1*, *BCL2*, *TP53*, *PTEN* gibi tümör baskılayıcı genleri hedef almaktadır (Chen ve ark., 2012). Kolorektal tümörlerde, miR-155 ekspresyon seviyesinin normal dokulara kıyasla tümörlü dokularda önemli derecede yüksek olması, ilerlemiş tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile korelasyon göstermektedir. Elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde miR-155 ekspresyon durumunun, kolorektal kanserli hastalar için terapötik hedef ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği ifade edilmektedir (Chen ve ark., 2008; Chen ve ark., 2012). Ayrıca bu miRNA'nın yüksek ekspresyonu, bazı lösemi tiplerinde ve akciğer adenokarsinomlarında, tümörün agresifliği ve kısa yaşam süresi ile bağlantılı bulunmuştur. Katı tümörlerde, hematolojik malignansilerde ve birçok malign olmayan hastalıkta da, miR-155'in regülasyonunda bozukluk görülmektedir (Nishida ve ark., 2011). Son yıllarda yapılan çalışmalarda miR-155'in ekspresyonundaki artışın malignansilerin birkaç tipinde kötü genel sağ kalım ve geç evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Faber ve ark., 2009).

Onkogenik miRNA olmasına rağmen miR-92'nin normal dokuda 5,48 olan ortalama ekspresyon miktarının tümörlü dokuda azaldığı ve 3,13 olduğu görülmekle birlikte yapılan istatistiksel değerlendirmede aradaki farkın (FC: -1,37) anlamlı olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Çizelge 4.9.). Slaby ve ark. (2008) kolorektal kanserli hastaların plazmalarında miR-92 düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişler ve miR-92'nin kolorektal kanserin tanısında non-invaziv biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Huang ve ark. (2004) ise kolorektal kanserli hastaların dokularında yaptıkları çalışmada miR-29a ve 92a düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

miRNA'lar ile ilgili kanda ve serumda sirküle halde bulduklarına dair ilgili çalışmalar mevcuttur (Braun ve ark., 2008; Schetter ve ark., 2012). Yine bazı miRNA'ların dışkıda da varlıkları tespit edilmiştir. Çalışmalar sonucunda miR-92 ve miR-21 gibi bazı miRNA'ların kan ve dışkıda varlıklarının belirlenmesiyle bu miRNA'ların kolorektal kanserlerde erken tanı belirteci olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (Schetter ve ark., 2012).

Çalışmamızda literatürün aksine öne çıkan miRNA'lar arasında tümör baskılayıcı miR-192 ve onkogenik miR-92 bulunmamaktadır. Literatür bilgisinden hareketle seçerek RT-PCR analizini yaptığımız miR-192'nin ekspresyon seviyesinin tümörlü dokuda normale göre arttığı; miR-92'nin ise ekspresyon miktarının azaldığı tespit edilmiş olup bu artış ve azalışın istatistiksel bakımdan anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır. Bu iki miRNA için bulgularımız literatür ile uyumlu olmamakla birlikte kendi çerçevesinde tutarlıdır. Ülkemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki bazı hasta dokuları üzerinde gerçekleştirilen çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular ile literatür arasındaki farklılığın bölgesel ve ırksal farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda sadece Evre II kriterlerine uyan hasta dokuları kullanılmıştır. miRNA ekspresyonlarındaki farklılığının, hastalığın evresi ile de bağlantılı olması muhtemeldir. Çalışılan hasta sayısı artırılarak deneylerin tekrarlanmasıyla bu durum açıklığa kavuşacaktır.

Ülkemizde sıklıkla karşılaşılan ve ölümlere neden olan kolorektal kanserin günümüzde tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyobelirteçler yetersiz kalmaktadır. Üstelik miRNA'ların Türkiye popülasyonundaki ekspresyon seviyeleri konusunda PCR analizlerinin gerçekleştirildiği birkaç çalışma bulunmakla birlikte literatürdeki sonuçlar mikroarray analizlerini içermemektedir.

Yukarıda bahsedilen nedenlerle bu tez çalışmasında, ilk kez ülkemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki kolorektal kanser (EvreII) hastalarının normal ve tümörlü kolon/rektum dokularında kanser oluşumuna ve ilerlemesine etki eden onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA profili, mikroarray analiz ile çıkarılmış ve yeni miRNA'lar belirlenmiştir. Çalışmamız özellikle henüz nodal yayılımın ve metastazın gelişmediği Evre II'deki kolon kanseri hasta dokuları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Böylece hastalığın erken evrede teşhis edilebilmesi için kullanılabilecek biyobelirteç geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Dünya genelinde kolorektal kanserlerde ölüm insidansı oldukça yüksek olup sanayileşmiş ülkelerde daha fazladır. Kolorektal kanser, erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık görülen nedenlerinden biri olup dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser türüdür (Siegel ve ark., 2017). Kolorektal kansere neden olan çok sayıda faktör bulunmakla birlikte, kesin sebebi bilinmemektedir. Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda kolorektal kanser oluşumuna hem çevresel hem de genetik faktörlerin bir araya gelerek etki ettikleri gösterilmiştir. (Steven ve ark., 2005; Johsua ve ark., 2007; Anne ve Clive, 2007).

Kolorektal kanser dahil olmak üzere bütün kanser çeşitlerinde erken ve ağrısız tanı ile teşhiste kullanılan belirteçlerin duyarlılıkları zayıf kalmaktadır. Son yıllarda yapılan kanser araştırmalarında, kanserin oluşum mekanizmalarında ve tedavi basamaklarında miRNA'ların büyük bir öneme sahip olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2014; Low ve ark., 2017)

miRNA'lar hücrede; büyüme, farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok biyolojik sürece etki etmektedir (Saito ve ark., 2006; Lehmann ve ark., 2008; Saydam ve ark., 2011). 18-24 nükleotid büyüklüğündeki moleküller olan miRNA'lar, ökaryotik hücrelerde bulunur. DNA'nın korunmuş bölgelerinden kodlanmakla birlikte proteine translasyonu gerçekleşmez. Transkripsiyondan sonra gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (Lee ve ark.1993, Aiello ve ark., 2011). Protein kodlaması yapmayan bu RNA molekülleri, kendi nükleotid dizilerinin tamamlayıcısı olan hedef mRNA'lara bağlanıp translasyonel baskılama veya mRNA yıkımı ile transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunun engellenmesi şeklinde etkilerini gösterirler (Bedeir ve Kranskas, 2011). Bazı miRNA'lar tümör baskılayıcı gen gibi davranırken bazıları da onkogenik etki göstermektedirler (Iorio ve ark., 2005). Bu etkileri, mikroarray teknolojisi ile gerek normal gerekse tümör dokusunda eş zamanlı olarak kansere etki eden miRNA'ların tespit edilip incelenmesine olanak sağlamaktadır.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, miRNA'ların kanda ve serumda sirküle halde bulduklarını göstermektedir (Braun ve ark., 2012; Schetter ve ark., 2012). Ayrıca miRNA'ların dışkıda da varlıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular miRNA'ların kolorektal kanserlerde erken tanı belirteci olarak kullanılabilecekleri fikrini ortaya çıkarmıştır (Schetter ve ark., 2012).

miRNA'ların ekspresyon miktarlarındaki artış veya azalış kanserleşme sürecinde önemli etki yapabilmektedir. Kanserli olgularda onkogenik miRNA'ların sentezinde artış, tümör baskılayıcı miRNA miktarında ise azalma olmaktadır. Bu durum, onkogenik miRNA'ların tümör baskılayıcı özelliğe sahip proteinlerin sentezini durdurması, tümör baskılayıcı miRNA'ların ise kanser oluşumuna sebep olabilecek onkoproteinlerin oluşumunu engellememesi olarak ifade edilebilir.

Türkiye popülasyonunda, kolorektal kanser hastalarına ait normal ve tümörlü dokulardaki miRNA miktarlarının RT-PCR analizi ile araştırıldığı bazı çalışmalar vardır (Ak ve ark., 2014). Ancak bu konuda mikroarray çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda hastalar herhangi bir evre sınıflandırılmasına tabi tutulmamıştır. Kanser evresine göre miRNA profilinin değiştiğine dair literatürde yapılmış çalışmalar mevcuttur (Slattery ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2013; Low ve ark., 2017). Mikroarray teknolojisi, nükleotid baz eşleşmesi (hibridizasyon) prensibi temel alınan bir tekniktir. Bu tekniğin en önemli özelliklerinden biri tek bir reaksiyonda tüm bilinen insan genlerinin ekspresyonlarını belirlemeyi mümkün kılmasıdır.

Bu bilgilerden hareketle çalışmamızda mikroarray çipleri kullanılarak Evre II kolorektal kanser tanısı konmuş olan hastaların tümörlü ve normal kolon/rektum dokularında kanser oluşumuna ve ilerlemesine etki eden onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA profili çıkartılarak yeni miRNA'lar belirlenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde ise onkogenik ve tümör baskılayıcı oldukları önceki çalışmalarla gösterilmiş olan 6 adet miRNA'nın ekspresyon miktarları RT-PCR ile tespit edilmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Evre II kolorektal kanserli 5 hastaya ait normal ve tümörlü dokuların miRNA profilleri Affymetrix Mikroarray sistemi, GeneChip® miRNA4.0 Array kit kullanılarak çıkarılmıştır. Bu analiz sonucunda 32 miRNA'nın ekspresyon farklılıklarının anlamlı olduğu tespit edilmiştir.
2. Öne çıkan bu 32 miRNA'dan 3 tanesinin kat değişim değeri artarken geriye kalan 29 miRNA'nın kat değişim miktarı azalmıştır.
3. Kat değişim değeri artan miRNA'lar (hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-1469) kolon dokusunda ilk kez gösterilmiştir.
4. miRNA-378 ailesinden 6 yeni miRNA'nın (hsa-miR-378i, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d, hsa-miR-378e, hsa-miR-378f ve hsa-miR-378g) kolon dokularında kat değişim değerlerinin azaldığı ilk kez tespit edilmiştir. Bu miRNA'ların ekspresyon miktarındaki azalışın çalışmada kullanılan tümör dokularının ait olduğu evre (Evre II) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
5. miR-378 ailesinden, varlığı önceki çalışmalarla gösterilmiş olan hsa-miR-378a-3p ve hsa-miR-378a-5p'nin ekspresyonundaki artış ise TNM dereceleri ile bağlantılı olup daha önce yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir.
6. Array sonucu öne çıkan 32 miRNA'nın kromozomal lokasyonlarının belirlenmesiyle gelecekteki çalışmalar için referans oluşturulmuştur.
7. Kolon dokularında belirlenen 32 miRNA'nın hedef genleri tespit edilmiştir. Böylece miRNA'lar ile beraber hedef genleri kullanılarak hem kolorektal karsinogenez mekanizmasının aydınlatılması sağlanabilecek hem de tanı ve tedavide olası kullanımları için ileri çalışmalar yapılabilecektir.
8. RT-PCR analizi ile tümör baskılayıcı miR-143 ve miR-145'in ekspresyon miktarlarının kontrole göre tümör dokularında azaldığı, onkogenik miR-21 ve miR-155'in ekspresyon seviyelerinin ise arttığı belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda ulaşılan tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde; henüz nodal yayılımın ve metastazın oluşmadığı Evre II kolorektal kanser dokularında, özellikle varlığı ilk kez bu çalışma ile gösterilen miRNA'ların hedef genleriyle etkileşim mekanizmalarının ve karsinogenezin hangi aşamasında etkin olduklarının belirleneceği ileri moleküler araştırmalar yapılması planlanmaktadır. Böylece tespit edilen/edilecek miRNA'lardan, bölgesel ve ırksal farklılıklar ile cinsiyet göz önünde

bulundurularak kolorektal kanserin erken tanısı için kullanılacak doğru ve uygun biyobelirteçlerin üretimi mümkün olabilecek ve kişiye özgü tedavi imkanı doğacaktır.



KAYNAKLAR

- ABOUBAKER, A. A., TOMANCAK, P., PATEL, N., RUBIN, G.M. and LAI, E.C. 2005. *Drosophila* microRNAs exhibit diverse spatial expression patterns during embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 18017–18022.
- AIELLO, M., VELLA, N., CANNAVO, C., SCALISI, A., SPANDIDOS, D.A., TOFFOLI, C., BUONADONNA, A., LIBRA, M., and STIVALA, F., 2011. Role of genetic polymorphisms and mutations in colorectal cancer therapy. *Molecular Medicine Reports*, 4: 203-208.
- AKAO, Y., NAKAGAWA, Y, NAOE, T., 2006. Let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull*, 29: 903–906.
- AMBROS, V., 1989. A hierarchy of regulatory genes controls a larva-to-adult developmental switch in *C. elegans*. *Cell*, 57(1): 49-57.
- ANDO, T., SUGAI, T., HABANO, W., 2005. Haploinsufficiency in multiploid colorectal cancer. *J Gastroenterol*, 40: 771–772.
- ANDREYEV, H. J., NORMAN, A.R., OATES, J., 2001. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer. *Br J cancer*, 85: 692-6.
- ANNE, B.B., CLIVE, A., 2007. Colorectal cancer. *Clinical review*, 335: 715-8.
- AXTELL, M.J., WESTHOLM, J.O. and LAI, E.C., 2011. Vive la différence: biogenesis and evolution of microRNAs in plants and animals. *Genome Biology*, 12 (4): 221-227.
- BANDYOPADHYAY, S., MITRA, R., MAULIK, U., ZHANG, M. Q., 2010. Development of the human cancer microRNA network. *Silence*, 1(1):6.
- BARUM, M.L., 2001. Colorectal cancer screening. *Primary Care, Clinics In Office Practice*, 28: 661-674.
- BAEK, D., VILLEN. J., SHIN, C., CAMARGO, F.D., GYGI, S.P., BARTEL, D.P., 2008. The impact of microRNAs on protein output. *Nature*, 455(7209): 64-71.
- BANDRES, E., E CUBEDO, X., AGIRRE, R., MALUMBRES, R., ZARATE, N., RAMIREZ, A ABAJO, A., NAVARRO, I., MORENO, O., and GARCIA-FONCILLAS, J. 2006. Identification by realtime PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Molecular Cancer*, 5: 29-39.
- BARANISKIN A., BIRKENKAMP K., and MAGHNOUI A., 2012. MiR-30a- 5p suppresses tumor growth in colon carcinoma by targeting DTL. *Carcinogenesis*, 33: 732-739.
- BEDEIR, A., and KRASINSKAS, A. M., 2011. Molecular Diagnostics of Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab*, 135: 204-215.
- BERNSTEIN, E., CAUDY, A. A., HAMMOND, S.M., HANNON, G.J., 2001. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 409(6818): 363-369.
- BIASIOLO, M., SALES, G.,LIONETTI, M., AGNELLI, L.,TODOERTI K.,BÍSOGNIN, A.,COPPE A., ROMUALDI, C.,NERI A.,BORTOLUZZI, S., 2010. Impact of host genes and strand selection on miRNA and miRNA* expression. *PLoS One Biomedical Engineering*, 12: 1-27.

- BOLSTAD, B. M., IRIZARRY, R.A., ASTRAND, M., and SPEED, T.P., 2003. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 19: 185-193.
- BOSMAN, F., CARNERIO, F., and HHRUBAN, R., 2010. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, France, 1:131-181.
- BRAUN, C.J., ZHANG, X., and SAVELYEVA, E., 2008. I.p53-responsive microRNAs 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest. *Cancer Res*, 68: 10094-10104.
- BRINK, M., DE GOEIJ, A., WEIJENBERG, M.P., ROEMEN, G.M., LENTJES, M.H., PACHEN, M.M., SMITS, K.M., DE BRUINE, A.P., GOLDBOHM, R.A., BRANDT, P.A., 2003. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*, 24: 703-710.
- BUĞRA, D., 2003. Kolonun anatomisi. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği*, s.1-17.
- BUĞRA, D., 2004. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 9: 1-9.
- BURT, R.W., DISARIO, J.A., and CANNON-ALBRIGHT, L., 1995. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*, 46: 371-378.
- BÜYÜKDOĞAN, M., 2005. Kolorektal kanserlerde genetik ve etyolojik faktörler, 25: 171-180.
- CAI, X., HAGEDORN, C. H., CULLEN, B. R., 2004. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*, 10(12): 1957-66.
- CHEN, X., BA, Y., MA, L., CAI, X., YIN, Y., WANG, K., GUO, J., ZHANG, Y., CHEN, J., GUO, X., LI, Q., et al., 2008. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.*, 18:997-1006.
- CHEN, J., WANG, B. C., TANG, J. H., 2012. Clinical significance of microRNA-155 expression in human breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 106: 260-266.
- CALIN, G.A., DUMITRU, C.D., SHIMIZU, M., BICHI, R., ZUPO, S., NOCH, E., ALDLER, H., RATTAN, S., KEATING, M., RAI, K., RASSENTI, L., KIPPS, T., NEGRINI M., BULLRICH, F., CROCE, C.M., 2002. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 15524-15529.
- CALIN, G. A., SEVIGNANI, C., DUMITRU, C. D., HYSLOP T, NOCH E, YENDAMURI S, SHIMIZU, M., RATTAN, S., BULLRICH, F., NEGRINI, M., CROCE, C.M., 2004. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(9): 2999-3004.
- CALIN, G. A., FERRACIN, M., CIMMINO, A., DI LEVA, G., SHIMIZU, M., WOJCIK, S.E., IORIO, M.V., VISIONE, R., SEVER, N.I., FABBRI, M., IULIANO, R., PALUMBO, T., PICHIORRI, F., ROLDO, C., GARZON, R., SEVIGNANI, C., RASSENTI, L., ALDER, H., VOLINA, S., LIU, C.G., KIPPS, T.J., NEGRINI, M., CROCE, C.M., 2005. A MicroRNA

- signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 353(17): 1793-801.
- CALLARI, M., DUGO, M., MUSELLA, V., MARCHESI, E., CHIORINI, G., GRAND, M. M., PIEROTTI, M. A., DAIODONE, M. G., CANEVARI, S., and CECCO, L. 2012. Comparison of Microarray Platforms for Measuring Differential MicroRNA Expression in Paired Normal/Cancer Colon Tissues. *PLoS ONE*. 7(9): 45105.
- CAPPELL, M.S., 2005. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin N Am*, 89: 1-42.
- CHENG, A. M., BYROM, M. W., SHELTON, J., FORD, L. P., 2005. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic acids research*, 33(4):1290-7.
- CONLIN, A., SMITH, G., CAREY, F. A., 2005. The prognostic significance of K-ras, p53 and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*, 54: 1283-6.
- CORTE, H., MANCEAU, G., BLONS, H., and LAURENT-PUIG, P., 2012. microRNA and colorectal cancer. *Dig Liver Dis.*, 195-200.
- DALY, P. A., 2005. Genetic counselling in breast and colorectal cancer. *Ann Oncol*, 16: 163-169.
- ESQUELA-KERSCHER, A., SLACK, F. J., 2006. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nature reviews Cancer*, 6(4): 259-269.
- FABER, C., KIRCHNER, T., and HLUBEK, F., 2009. The impact of microRNAs on colorectal cancer. *Virchows Arch*, 454:359-367.
- FALTEJSKOVA, P., SVOBODA, M., SRUTOVA, K., MLCOCHOVA, J., BESSE, A., NEKVINDOVA, J., RADOVA L., FABIAN, P., SLABA K., KISS, I., et al., 2012. Identification and functional screening of microRNAs highly deregulated in colorectal cancer. *J. Cell. Mol. Med.*, 16(11): 2655-2666.
- FEARNHEAD, N. S., WILDING, J. L., BODMER, W. F., 2002. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull*, 64: 27-43.
- FENOGLIO-PREISER, C. M., NOFFSINGER, A. E., STEMMERMANN, G. N., LANTZ, P. E., LISTROM, M. B., and RILKE F O., 1999. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. *Gastrointestinal pathology an atlas and text*, 909-1068.
- FERNHEAD, N. S., BRITTON, M.P., BODMER, W.F., 2001. The ABC of APC. *Human molecular genetics*, 10(7): 721-733.
- FILIPOWICZ, W., BHATTACHARYYA, S. N., and SONENBERG, N., 2008. Mechanism of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?. *Nature Reviews Genetics*, Advance online publication, 9:102-114.
- GARCEA, G., A., SHARMA, R.A., DENNISON, A., STEWARD, W.P., GESCHER, A., BERRY, D.P. 2003. Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *Eur J Cancer*, 39(8): 1041-52.
- GATTOLLIAT, C. H., UGUEN, A., PESSON M., TRILLET, K., BRIGITTE S., DOUCET, L., ROBASZKIEWICZ, M., CORCOS L., 2015. MicroRNA and targeted mRNA expression profiling analysis in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *European Journal of Cancer*, 51: 409- 420.
- GEORGESCU, C. V., SAFTOIU, A., GEORGESCU, C.C., CIUREA, R., CIUREA, T., 2007. Correlations of Proliferation Markers, p53 Expression and

- Histological Findings in Colorectal Carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis.*, 16: 133-139.
- GHAVAM-NASIRI, M. R., REZAI, E., GHAFARZADEGAN, K., SEILANIAN-TOSSI, M., and MALEKIFARD, H., 2007. Expression of p53 in Colorectal Carcinoma: Correlation with Clinicopathologic Features. *Arch Iranian Med.*, 10: 38 - 42.
- GIARDIELLO, F. M., TRIMBATH, J. D., and PEUTZ-JEGHERS, S., 2006. Syndrome and Management Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 408–415.
- GOEL, A., and BOLAND, R., 2012. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 143,1442-1460.
- GORDANPOUR, A., NAM, R. K., SUGAR, L., and SETH, A., 2012. MicroRNAs in prostatecancer: from biomarkers to molecularly-based therapeutics. *Prostate Cancer*, 15:314–319
- GRADY, W. M., 2004. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Review*, 21:11-27.
- GRADY, W.M., 2005. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer. *Biochem Soc Trans*, 33: 684-688.
- GREGORY, R. I., YAN, K.P., AMUTHAN, G., CHENDRIMADA, T., DORATOTAJ, B., COOCH, N., SHIEKHATTAR, R., 2004. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*, 432 (7014): 235-40.
- GREGORY, R.I., CHENDRIMADA, T.P., COOCH, N., SHIEKHATTAR, R., 2005. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 123(4): 631-40.
- GRIFFITHS-JONES, S., GROCOCK, R. J., VAN-DONGEN, S., BATEMAN, A., ENRIGHT, A.J., 2006. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.*, 34: D140-144
- GROSSHANS, H., and FILIPOWICZ, W., 2006. The expanding world of small RNAs. *Nature*, 451: 414-416.
- HALF, E., BERCOVICH, D., ROZEN, P., 2009. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4: 22
- HAMILTON, S.R., BOSMAN, F.T., BOFFETTA, P., et al., 2010. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Carcinoma of The Colon Rectum, 132-173.
- HAMILTON, S. R., VOGELSTEIN, B., KUDO, S., RIBOLI, E., NAKAMURA, S., HAINAUT, P., RUBIO, C. A., SOBIN, L.H., FOGT, F., WINAWER, S. J., GOLDGAR, D. E., JASS, J.R., 2000. World health organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system, Tumors of colon and rectum, IARC Pres : 103-143
- HANAHAN, D., WEINBERG, R. A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57-70.
- HAN, J., LEE, Y., YEOM, K. H., NAM, J. W., HEO, I., RHEE, J. K., SOHN, S.Y., CHO, Y., ZHANG, B.T., KIM, V.N., 2006. Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell*, 125: 887-901.
- HAYES, J., PERUZZI, P. P., and LAWLER, S., 2014. microRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 20(8).

- HERMSEN, M., POSTMA, C., BAAK, J., 2002. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology*, 123: 1109-1119.
- HIENONEN, T., 2008. Molecular Alterations in Familial Colorectal Cancer (Academic dissertation), Helsinki.
- HU, G., CHEN, D., LI, X., YANG, K., WANG, H., & WU, WEI., 2010. miR-133b regulates the MET proto-oncogene and inhibits the growth of colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biology & Therapy* 10 (2): 190-197.
- HUANG, J., ZHENG, S., JIN, S. H., ZHANG, S. Z., 2004. Somatic mutations of APC gene in carcinomas from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*, 10: 834-836.
- HUTVAGNER, G., MCLACHLAN, J., PASQUINELLI, A. E., BALINT, E., TUSCHL T., ZAMORE PD., 2001. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*, 293(5531): 834-838.
- HUTVAGNER, G., and ZAMORE, P. D., 2002. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science*, 297(5589):2056–2060.
- IORIO, M.V., FERRACIN, M., LIU, C.G., VERONESE, A., SPIZZO, R., SABBIONI, S., MAGRI, E., PEDRIALI, M., FABBRI, M., CAMPIGLIO, M., et al 2005. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer research*, 65(16):7065-7070.
- ITOH, F., HINODA, Y., OHE, M., OHE, Y., BAN, T., ENDO, T., IMAI, K., and YACHI, A., 1993. Decreased expression of DCC Mrna in human colorectal cancers. *Int J cancer*, 53: 260-263.
- İLGİ, S., GÖKSEN, Y., ve SAYEK, İ., 1991. Temel Cerrahi. Edit.: Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Cilt 1,2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1991:555-67,816-839.
- JASS, J. R., 2002. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am.*, 82: 891-904.
- JONES, P., 2006. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer cell*, 9(6): 435-443.
- JONES-RHOADES, M.W., BARTEL, D.P. and BARTEL, B., 2006. microRNAs and their regulatory roles in plants. *Annual Review of Plant Biology*, 57: 19–53.
- JOSHUA, D. I., ELLENHORN, M. D., CAREY, A., CULLINANE, M. D., LAWRENCE, R., COIA, M. D., STEVEN, R., and ALBERTS, M. D., Colon, Rectal, and Anal Cancers. In *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 2007-2008; 339-371.
- JOSEP, J., 2012. General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncology*, 19.
- KALAYCI, G., 2002. Kolon Kanseri, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 2: 1343- 1359.
- KAPLAN, B., 2010. Çukurova Bölgesinde Kolorektal Kanserli Hastalarda Kras Mutasyonu Görülme Sıklığını Bakılarak Tedavide Kullanılan İlaçlara Yönelik Prediktif Biyomarkerlerinin Tespitinin Önemi. Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlı Tezi, Adana, 50s.
- KARAPETIS, C. S., KHAMBATA-FORD, S., JONKER, D.J., O'CALLAGHAN, C.J., TU, D., TEBBUTT, N.C., SIMES, R. J., CHALCHAL, H., SHAPIRO, J.

- D., ROBITAILLE, S., et al., 2008. K-ras mutations and benefit from cetuximabin advanced colorectal cancer. *N. Engl. J Med*, 359:1757-65.
- KARGINOV, F. V., CONACO, C., XUAN, Z., SCHMIDT, B. H., PARKER, J.S., MANDEL, G., HANNON G.J., .2007. Biochemical approach to identifying microRNA targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(49):19291-19296.
- KEMPERS, M.J., KUIPER, R.P., OCKELOEN, C.W., CHAPPUIS, P.O., HUTTER,P., RAHNER,N., SCHACKERT,H.K., STEINKE,V., HOLINSKI-FEDER, E., MORAK, M., ,et al., 2011. Risk of colorectal and endometrialcancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*, 12:49
- KHVOROVA, A., REYNOLDS, A., JAYASENA, S. D., 2003. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell*, 115:209-16.
- KINZLER, K. W.,and VOGELSTEIN, B., 1997. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386(6627): 761-763.
- KIM, E. C., LANCE, P., 1997. Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterol.*, 17.
- KIM, V. N., and NAM, J., 2006. Genomics of microRNA, *Trends in Genetics*, 22: 165-173.
- KIM, V. N., HAN, J. and SIOMI, M. C.,2007. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 10(2):126-39.
- KLEINSMITH, L. J., 2006. *Principles of Cancer Biology*. Benjamin Cummings, 352, Michigan.
- KLUVIER, J., POPPEMA, S., DE JONG, D., BLOKZIJL, T., HARMS, G., JACOBS, S., KROESEN, B.J., VAN DEN BERG, A., 2005. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol*, 207:243–249.
- KÖKSAL F., 2011. Kolorektal Karsinogeneziste mikroRNA'nın Rolü. Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlı Tezi, Adana, 60s.
- ONAN E., 2012. Karaciğer Spesifik mikroRNA-122'nin Hepatoselüler Karsinomadaki Yeri ve Önemi. Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlı Tezi, Adana, 75s.
- KRAUSE, W. F., DUBOIS, R. N., 2001. The Molecular Basis for Prevention of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Canc*, 1: 47-54.
- KRICHESKY, A. M., KING, K.S., DONAHEU, C.P., KHRAPKO, K., KOSIK, K.S., 2003. A microarray reveals extensive regulation of microRNA during brain development. *RNA*, 9:1274-1281
- KUMAR, V., ABBAS, A. K., FAUSTO, N., 2005. The gastrointestinal tract. In *Robbins and CotranPathologic Basis of Disease*. 7 th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 857-869.
- KUTTER , C., and SVOBODA, P., 2008. miRNA, siRNA, piRNA: Knowns of the unknown. *RNA Biol.*, 5: 181-188
- KUTYAVIN, I. V.,AFONINA, I. A., MILLS, A., GORN, V. V., LUKHTANOV, E. A., BELOUSOV, E.S., SINGER, M.J., WALBURGER, D. K., LOKHOV, S.G., GALL,A. A., et al., 2000. 3'-minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperatures. *Nucleic Acids Research*, 28: 655-661.
- KÜPELİOĞLU, A. A., 2004. Kolorektal Kanserde Histopatoloji. *Kolorektal Özel Sayısı, TürkiyeKlinikleri, Journal of Surgery*, 9: 25-7.

- KWAK, P. B., IWASAKI, S., TOMARI, Y., 2010. The microRNA pathway and cancer. *Cancer science*, 101(11): 2309-15.
- LACOPETTA, B., RUSSO, A., BAZAN, V., DARDANONI, G., GEBBIA, N., SOUSSI, T., KERR, D., ELSALEH, H., SOONG, R., KANDIOLER, D., JANSCHKEK, E., et al., 2006. Functional categories of TP53 mutation in colorectal cancer: results of an International Collaborative Study. *Annals of Oncology*, 17(5): 842–847.
- LAGOS-QUINTANA, M., RAUHUT, R., LENDECKEL, W., TUSCHL, T., 2001. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 294: 853–858.
- LAURENT-PUIG, P., BEROUD, C., SOUSSI, T., 1998. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *NAR*, 26: 269–270.
- LEE, R. C., FEINBAUM, R. L., AMBROS, V., 1993. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75: 843–854.
- LEE, Y., AHN, C., HAN, J., CHOI, H., KIM, J., YIM, J., LEE, J., PROVOST, P., RÅDMARK, O., KIM, S., KIM, V.N., 2003. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 425(6956):415-9.
- LEE, Y., KIM, M., HAN, J., YEOM, K.H., LEE, S., BAEK, S. H., and KIM, N., 2004. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J.*, 23:4051-60.
- LEE, E. J., GUSEV, Y., JIANG, J., NUOVO, G. J., LERNER, M. R., FRANKEL, W.L., MORGAN, D. L., POSTIER, R. G., BRACKETT, D. J., SCHMITTGEN, T.D., 2007. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*, 120: 1046-1054.
- LEE, Y. S., and DUTTA, A., 2009. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*, 4: 199-227.
- LEHMANN, U., HASEMEIER, B., CHRISTGEN, M., MULLER, M., ROMERMANN, D., LANGER, F., and KREIPE, H., 2008. Epigenetic inactivation of microRNA gene *hsa-mir-9-1* in human breast cancer. *J Pathol*, 214(1): 17-24.
- LEHMANN, U., HASEMEIER, B., ROMERMANN, D., MULLER, M., LANGER, F., KREIPE, H., 2007. Epigenetic inactivation of microRNA genes in mammary carcinoma. 19- 39.
- LENGAUER, C., KINZLER, K.W., VOGELSTEIN, B., 1997. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*, 386(6625): 623–627.
- LEVA, G., CALIN, G. A., and CROCE, M. C., 2006, MicroRNAs: Fundamental Facts and involvement in human diseases, *Birth Defects Research*, 78, 180-189 p.
- LEVA, G., GAROFALO, M., and CROCE, C. M., 2014. MicroRNAs in cancer. *Annual Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 9:287-314.
- LI, H., DAI S., ZHEN T., SHI, H., ZHANG F., YANG Y., KANG, L., LIANG, Y., HAN, A., 2014. Clinical and biological significance of miR-378a-3p and miR-378a-5p in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 50: 1207– 1221.
- LILJEGREN, A., LINDBLUM, A., ROTSTEIN, S., NILSSON, B., RUBIO, C., JARAMILLO, E., 2003. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and

- adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut*, 52(8): 1140-1147.
- LIM, L. P., LAU, N. C, GARRETT-ENGELE, P., GRIMSON, A., SCHELTER, J. M., CASTLE, J., BARTEL, D. P., LINSLEY, P.S., JOHNSON, J. M., 2005. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433: 769-773.
- LITTLE, M.P., VINEIS, P., LI, G., 2008. A stochastic carcinogenesis model incorporating multiple types of genomic instability fitted to colon cancer data. *J Theor Biol*, 254: 229-238.
- LIVAK, K. J., SCHMITTGEN, T. D., 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods*, 25: 402-408.
- LOUKOLA, A., CHAPELLE, A., AALTONEN, L. A., 1999. Strategies for screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet.*, 36: 819-822.
- LOW, Y.S., BLOCKER, C., MCPHERSON, J.R., TANG, S.A., CHENG, Y.Y., WONG, J.Y.S., CHUA, C., LIM, T.K.H., TANG, C.L., CHEW, M.H., 2017. A formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE)-based prognostic signature to predict metastasis in clinically low risk stage I/II microsatellite stable colorectal cancer. *Cancer Letters*, 403: 13-20.
- LOWERY, A. J., MILLER, N., MCNEILL, R. E., KERIN, M. J., 2008. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. *Clin Cancer Res*, 14: 360–365.
- LUU, H. H., ZHANG, R., HAYDON, R. C., RAYBURN, E., KANG, Q., SI W., PARK, J.K., WANG, H., PENG, Y., JIANG, W., and HE, T.C., 2004. Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway as Novel Cancer Drug Targets. *Curr Cancer Drug*. 4: 653-671.
- LU, J., GETZ, G., MISKA, E. A., ALVAREZ-SAAVEDRA, E., LAMB, J., PECK, DAVID., SWEET-CORDERO, A., EBERT, B.L., MAK, RAYMOND, H., FERRANDO, A.A., DOWNING, J. R., et al., 2005. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435:834–838.
- LU, M., ZHANG, Q., DENG, M., MIAO, J., GUO, Y., GAO, W., and CUI, Q., 2008. An analysis of human microRNA and disease associations. *PLoS One*, 3: (10).
- LYNCH, H. T. et al., 1990. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. Fazio VW ed. Philadelphia: BC Decker Publishing Company.
- LYNCH, H.T., SMYRK, T.C., WATSON, P., LANSPA, S.J., LYNCH, J.F., LYNCH, P.M., CAVALIERI, R.J., and BOLAND, C.R., 1993. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology*, 104: 1535.
- LYNCH, H. T., BOLAND, C.R., GONG, G., SHAW, T.G., LYNCH, P.M., FODDE, R., LYNCH, J.F., and DELA-CHAPELLE, A. 2006. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet*, 14(4): 390-402.
- KUMAR, M. S., ERKELAND, S. J., PESTER, R. E., CHEN, C. Y., EBERT, M. S., SHARP, P. A., and JACKS, T., 2008. Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family. *PNAS*, - 105: 10:3903-3908.

- MARTINEZ, J.D., PARKER M. T., FULTZ, K.E., IGNATENKO, N. A., and GERNER, E. W., 2003. Arizona. Molecular Biology of Cancer. John Wiley & Sons, Inc, Chapter One, 1-50.
- MARLYN, J.B., DAVID, A., 2002. Polyp growth and polyp-cancer sequence. Clinics in colon and rectal surgery, 97-104.
- MAZEH, H., MIZRAHI I., ILYAYEV, N., HALLE, D., BRUCHER, B., BILCHIK, A., PROTIC, M., DAUMER, M., STOJADINOVIC, A., AVITAL, I., and NISSAN, A., 2013. The Diagnostic and Prognostic Role of microRNA in Colorectal Cancer-a Comprehensive review. J Cancer, 4: 281-295.
- MENG, F., HENSON, R., LANG, M., WEHBE, H., MAHESHWARI, S., MENDELL, J. T., JIANG, J., SCHMITTGEN, T. D., and PATEL, T., 2006. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. Gastroenterology, 130: 2113-2129.
- MEHLEN, P., FEARON, E. R., 2004. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. Journal of clinical oncology, 3420-3428.
- MENDELL, J. T., 2005. MicroRNAs: Critical regulators of development, cellular physiology and malignancy. Cell Cycle, 4: 1179-1184.
- MENDELL, J. T., 2008. miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. Cell, 133: 217-222.
- MICHEAL, M. Z., 2003. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res, 1: 882-891.
- MICHOR, F., IWASA, Y., LENGAUER, C., and NOWAK, M.A., 2005. Dynamics of colorectal cancer. Semin Cancer Biol., 15(6): 484-93.
- miRBase veri tabanı (Kasım 2017). http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa.
- MORIMOTO, L. M., NEWCOMB, P. A., ULRICH, C. M., BOSTICK, R. M., LAIS, C. J., and POTTER, J. D., 2002. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 11(10): 1012-8.
- MOSS, E. G., LEE, R. C., and AMBROS, V., 1997. The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the lin-4 RNA. Cell, 88(5): 637-46.
- NAGEL, R., LE SAGE, C., DIOSDADO, B., WAAL, M., OUDE, -VRIELINK, J. A., BOLINJ, A., MEIJER, G. A., and AGAMI, R., 2008. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. Cancer Res, 68: 5795-5802.
- NELSON, P. T., BALDWIN, D. A., KLOOSTERMAN, W. P., KAUPPINEN, S., PLASTERK, R. H.A., and MOURELATOS, Z., 2006. RAKE and LNA-ISH reveal microRNA expression and localization in archival human brain. RNA, vol. 12:(2) 187-191.
- NG, E. K., CHONG, W. W., JIN, H., LAM, E.K., SHIN, V.Y., YU, J., POON, T.C., NG, S.S., and SUNG, J.J., 2009. Differential expression of microRNAs in plasma of colorectal cancer patients: a potential marker for colorectal cancer screening. Gut, 58: 1375-1381.
- NISHIDA, N., YOKOBORI, T., MIMORI, K., 2011. MicroRNA miR-125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. Int J Oncol., 38: 1437-1443.
- NISHISHO, I., NAKAMURAY, Y., MIYOSHI, Y., MIKI, Y., ANDO, H., HORII, A., KOYAMA, K., UTSUNOMIYA, J., BABA, S., and HEDGE, P., 1991.

- Mutations of Chromosome 5q21 Genes in FAP and Colorectal Cancer Patients. *Science*, 253: 665-669.
- NISSAN, T., and PARKER, R., 2008. Computational analysis of miRNA-mediated repression of translation: implications for models of translation initiation inhibition. *RNA*, 14(8): 1480-1491.
- NUGENT, K. P., PHILLIPS, R. K. S., HODGSON, S. V., COTTRELL, S., SMITH-RAVIN, J., and PACK, K., 1994. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut*, 35: 1622-1623.
- OBRADOR-HEVIA, A., CHIN, S. F., GONZALEZ, S., REES, J., VILARDELL, F., GREENSON, J.K., CORDERO, D., MORENO, V., CALDAS, C., and CAPELLÁ, G., 2010. Oncogenic KRAS is not necessary for Wnt signalling activation in APC-associated FAP adenomas. *J Pathol*, 221: 57-67.
- OLAH, E., 2005. Basic Concepts of Cancer: Genomic Determination." *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 16(2).
- PENG, J., XIE, Z., CHENG, L., ZHANG, Y., CHEN, J., YU, H., LI, Z., and KANG, H., 2015. Paired design study by real-time PCR: miR-378* and miR-145 are potent early diagnostic biomarkers of human colorectal cancer. *BMC Cancer* (2015) 15: 158.
- PILLAI, R.S., 2005. MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA*, 11: 1753-1761.
- RANADE, A.R., WEISS G.J., 2011. Methods for microRNA microarray profiling. *Methods Mol Biol.*, 700:145-152.
- REINHART, B.J., WEINSTEIN, E.G., RHOADES, M.W., BARTEL B. and BARTEL, D.P., 2002. MicroRNAs in plants. *Genes Dev.*, 16:1616-1626.
- RESS, M., LEIGH S., DELHANTY, J., JASS, J. 1989. Chromosome 5 allele loss in familial and sporadic colorectal adenomas. *Br J Cancer*. 59: 361-365.
- ROMOLO, J.L., 1996. Embryoloji and anatomi of the colon. *Shackelford s Surgery of the Alimentary Tract*. 4: 3.16.
- RUIZ-PONTE, C., VEGA, A., CARRACEDO, A., BARROS, F., 2001. Mutation Analysis of the Adenomatous Polyposis Coli (APC) Gene in Northwest Spanish Patients With Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and Sporadic Colorectal Cancer. *Hum. Mutat.*, 18: 355.
- RUVKUN, G., 2001. Molecular biology Glimpses of a tiny RNA world. *Science* 2001; 294: 797-799.
- (sağlık bakanlığı veri) (<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014-y%C4%B11%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>).
- SAIF, M.W., and SHAH, M., 2009. K-Ras Mutations in Colorectal Cancer: A Practice Changing Discovery. *Clin Adv Hematol Oncol.*, 7: 45-54.
- SAINI, H.K., GRIFFITHS-JONES, S. and ENRIGHT, A.J., 2007. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proc.Natl.Acad. Sci. USA*, 104:17719-17724.
- SAITO, Y., LIANG, G., EGGER, G., FRIEDMAN, J. M., CHUANG, J. C., COETZEE, G.A., and JONES, P.A., 2006. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer cell*, 9(6), 435-443.

- SAUNDERS, M.A., LIANG, H., and LI, W., 2007. Human polymorphism at microRNAs and microRNAs target sites. *PNAS*, 104, 3300-3305.
- SAYDAM, F., DEĞİRMENCİ, İ., ve GÜNEŞ, H.V., 2011. MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(1): 113-120.
- SCHEE, K., FODSTAD, O., 2010. MicroRNAs as Biomarkers in Colorectal Cancer. *The American Journal of Pathology*, 177: 124-132.
- SCHETTER, A.J., OKAYAMA, H., HARRIS, C.C., 2012. The Role of MicroRNAs in Colorectal Cancer. *Cancer J*, 18: 244-252.
- SCHIMANSKI, C.C., FRERICHS, K., RAHMAN, F., 2009. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells. *World J Gastroenterol.*, 15: 2089-2096.
- SELBACH, M., SCHWANHAUSSER, B., THIERFELDER, N., FANG, Z., KHANIN, R., and RAJEWSKY, N., 2008. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*, 455(7209):58-63.
- SEVIGNANI, C., CALIN, G.A., SIRACUSA, L.D., and CROCE, C.M., 2006. Mammalian microRNAs: a small world for fine-tuning gene expression. *Mamm Genome*, 17 (3): 189-202.
- SELLS, E., 2017. Specific microRNA–mRNA Regulatory Network of Colon Cancer Invasion Mediated by Tissue Kallikrein–Related Peptidase 6.
- SHEN, J., STASS, S.A., and JIANG, F., 2013. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett.*, 329: 125-136.
- SHENA, M., SHALON, D., DAVIS, R., and BROWN, P.A., 1995. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 270:467-470.
- SHIRAFKANA, N., MANSOORI, B., MOHAMMADI, A., SHOMALI, N., GHASBI, M., and BARADARAN, B., 2018. MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: *Biomedicine & Pharmacotherapy* 97:1319–1330.
- SIEGEL, R.L., MILLER, K.B., JEMAL, A., 2017. Cncer Statistic, 2017. *Cancer Journal for Clinicians*, 67: 7-30.
- SIOMI, H. and SIOMI, M.C., 2010. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. *Mol Cell.*, 38: 323-332.
- SLABY, O., SVOBODA, M., FABIAN P., SMERDOVA, T., KNOFLICKOVA, D., BEDNARIKOVA, M., NENUTIL, R. and VYZULA, R., 2008. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology*, 72(5-6): 397–402.
- SLABY, O., SVOBODA, M., MICHALEK, J., VYZULA, R., 2009. MicroRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application. *Molecular Cancer*, 8: 102-115.
- SLATTERY, M.L., WOLFF, E., HOFFMAN, M.D., PELLATT, D.F., MİLASH, B. And WOLFF, R.K., 2011. MicroRNAs and Colon and Rectal Cancer: Differential Expression by Tumor Location and Subtype Genes Chromosomes *Cancer*, 50(3): 196–206.
- SVOBODA, M., HOLLA, L., SEFR, R., VRTKOVA, I., KOCAKOVA, I., TICHY, B., and DVORAK, J., 2008. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int. J. Oncol.* 33: 541–547.

- SUN, W., LI, Y., HUANG, H.D., SHYY, J., and CHIEN, S., 2010. MicroRNA: A master regulator of cellular processes for bioengineering systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 12: 1-27.
- SAJ, A., and LAI, E.C., 2011. Control of microRNA biogenesis and transcription by cell signaling pathways, *Curr Opin Genet Dev.*, 04.01.
- SHENOUDAI S.K., and ALAHARI, S.K., 2009. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer metastasis reviews*, 28(3-4): 369-378.
- SÖKMEN, S., 2004. Kolorektal Kanserde Prognoz, *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 9: 57-65.
- STEVEN, K., LIBUTTI, L.B., SALTZ, ANIL K, RUSTGI, JOEL, E., 2005. *Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. Principles and Practice of Oncology*, 1061-1109.
- STRATE, L., and SYNGAL, S., 2005. Hereditary colon cancer syndromes. *Cancer Cause and Control.*, 16: 201-213.
- TANOGLU, A., BALTA A.Z., BERBER, U., OZDEMİR, Y., EMİRZEOGLU, L., SAYILIR, A., and SUCULLU, I., 2015. AmicroRNA Expression Profile in Patients with Stage II Colorectal Cancer: A Turkish Referral Center Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16.
- TOPUZ, E., and AYKAN, F.N., 1998. *Sindirim Sistemi Kanseri*, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 373-475.
- URL-1, <http://anatomie.romedic.ro/rectul>. Erişim tarihi Kasım 2017.
- URL-2, <http://uhrakahraman.blogspot.com.tr/2010/11/mirna-ve-kanser.html>. Erişim tarihi Temmuz 2017.
- VASSILIKI, L., TSIKITIS, M.D., et al., 2014. Differential expression of microRNA-320a, -145, and -192 along the continuum of normal mucosa to high-grade dysplastic adenomas of the colorectum. *The American Journal of Surgery*. 207: 717-722.
- VOGELSTEIN, B., FEARON, E. HAMILTON, S.R., KERN, S.E., PREISINGER, A.C., LEPPERT, M., NAKAMURA, Y., WHITE, R., SMITS, A.M., and BOS, J.L., 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.*, 319(9): 525-32.
- VOLINIA, S., CALIN, G.A., LIU, C.G., AMB, S., CIMMINO A, PETROCCA, F., VİSONE, R., IORIO, M., ROLDO, C., and FERRACIN M, 2006. microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:2257– 2261.
- WALTHER, A., JOHNSTONE, E., SWANTON, C., 2009. “Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer”, *Nat Rev Cancer*, 9, 489-499.
- WASHINGTON, M.K., 2008. *Colorectal Carcinoma Selected Issues in Pathologic Examination and Staging and Determination of Prognostic Factors*. *Arch Pathol Lab Med.*, 2132: 1600-7.
- WANG, J.C., ZHOU, Z.G., WANG. L., ve ark., 2009. Clinicopathological significance of microRNA-31, -143 and -145 expression in colorectal cancer. *Disease Markers*, 26(1): 27–34.
- WANG, Y.X., ZHANG, X.Y., ZHANG, F.B., YANG, C.Q., CHEN, X.M., and GAO, H.J., 2010. Initial study of microRNA expression profiles of colonic cancer without lymph node metastasis. *Journal of Digestive Diseases*, 11: 50–54.

- WEBER, J.A., BAXTER, D.H., ZHANG, S., HUANG, D.Y., HUANG, K.H., LEE, M.J., GALAS, D.J., and WANG, K., 2010. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem. Nov*, 56(11):1733-1741.
- WIGHTMAN, B., BURGLIN, T.R., GATTO, J., ARASU, P., and RUVKUN, G., 1991. Negative regulatory sequences in the lin-14 3'-untranslated region are necessary to generate a temporal switch during *Caenorhabditis elegans* development. *Genes Dev.*, 5(10):1813-1824.
- WIJNHOFEN, B.P., MICHAEL, M.Z. and WATSON, D.I., 2007. MicroRNAs and cancer. *BR. Journal Surgery*, 94: 23-30.
- WINAWER, S.J., O'BRIEN, M.J., WAYE, J. D., KRONBORG, O., BOND, J., FRUHMORGEN, P., SOBIN, L.H., BURT, R., ZAUBER, A., and MORSON B., 1990. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. Who Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ*, 68:789-795.
- WU, L., FAN, J., and BELASCO, J.G., 2006. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 14;103(11): 4034-4039.
- YE, J.J., and CAO, J., 2014. MicroRNAs in colorectal cancer as markers and targets: Recent advances. *World J Gastroenterol*, 20(15), 4288-4299.
- YILMAZLAR, T., and ÖZTÜRK, E., 2004. Kolon Kanseri. *Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri.* s.423–474.
- ZAMBINI, C.P., THEODOROPOULOS, G., and GAZOULI, M., 2009. Undefined familial colorectal cancer *World. J. Gastrointest Oncol.*, 1: 12-20.
- ZANUTTO, S ZANUTTO, S., PIZZAMIGLIO, S., GHILOTTI, M., BERTAN, C., RAVAGNANI, F., PERRONE F., LEO, E., PILOTTI, S., VERDERIO, P., GARIBOLDI, M., and PIEROTTI, M.A., 2014. Circulating miR-378 in plasma: a reliable, haemolysis-independent biomarker for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 110, 1001–1007.
- ZENG, Y., YI, R., CULLEN, B.R., 2005. Recognition and cleavage of primary microRNA precursors by the nuclear processing enzyme Drosha. *EMBO J.*, 24:138-148.
- ZENG, M., KIKUCHI, H., PINO, M.S., CHUNG, D.C., 2010. Hypoxia activates the K-ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells. *PLoS One*, 4;5(6):e 10966.
- ZHANG, L., HUANG, J., YANG, N., GRESHOCK, J., MEGRAW M.S., GIANNAKAKIS, A., LIANG S., NAYLOR T.L., BARCHETTI, A., MICHELLE R. WARD, M., et al., 2006. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *PNAS*, 103: 9136-9141.
- ZHANG, J.X; SONG, W., CHEN, Z.H., WEI, J.H., LIAO, Y.J., LEI, J., HU, M., CHEN, G.Z., LIAO, B., LU, J., ZHAO, H.W., CHEN, W., HE, Y.L., WANG, H.Y., XIE, D., LUO, J.H., 2013. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis *Lancet Oncol.* 14: 1295–306.
- ZHANG, H.Z., Zhou, H., XIAO H.X., LI Y. And ZHOUE, T., 2014. MiR-378 is an independent prognostic factor and inhibits cell growth and invasion in colorectal cancer *Zhang et al. BMC Cancer.* 14: 109.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : ÇİĞDEM GÜNGÖRMEZ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : ELAZIĞ 26.10.1988
Telefon : 0414 3133000-1684
Faks :
e-mail: gover.cigdem@harran.edu.tr biologcigdem@gmail.com

EĞİTİM

| Derece | Ad | İl | Bitirme Yılı |
|---------------|---|-----------|--------------|
| Lise | : Atatürk Anadolu Lisesi | Elazığ | 2005 |
| Üniversite | : Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü | Şanlıurfa | 2009 |
| Yüksek Lisans | : Harran Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler ABD | Şanlıurfa | 2012 |
| Doktora | : Harran Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler ABD | Şanlıurfa | 2018 |

İŞDENEYİMLERİ

| Yıl | Kurum | Görevi |
|------------|---|--------|
| 2012-halen | Harran Üni. Merkezi Laboratuvar Müdürlüğü | Uzman |

UZMANLIK ALANI: Moleküler Biyoloji

YABANCI DİLLER: İngilizce

YAYINLAR:

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, AKTAŞ HATİCE, BORAZAN ERSİN (2017). Expression of miR-143, miR-145, miR-192, Tumor Suppressor miRNAs usingqPCR in Colon Cancer stage II. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14(3), 40-45 (Doktora Tezinden yapılmıştır).

GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, AKTAŞ HATİCE, BORAZAN ERSİN (2017). Stage II Kolon kanseri dokularında Onkogenik microRNA olan miR-92, miR21,miR-155'in qRT-PCR'da Ekspresyonu. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14(3), 31-39 (Doktora Tezinden yapılmıştır).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler



- GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, AKTAŞ HATİCE, BORAZAN ERSİN (2017). Expression of miR-92, miR-121, miR-155, Oncogenic miRNAs using qPCR in Colon Cancer Tissues. 1. Uluslararası Kanser ve İyon Kanalları Kongresi, 91 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Doktora Tezinden yapılmıştır)
- GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, AKTAŞ HATİCE, BORAZAN ERSİN (2017). Expression of miR-143, miR-145, miR-192, Tumor Suppressor miRNAs using qPCR in Colon Cancer Tissues. 1. Uluslararası Kanser ve İyon Kanalları Kongresi, 40-40. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Doktora Tezinden yapılmıştır)
- DİLSİZ NİHAT, GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, BORAZAN ERSİN (2014). Investigation of the transcriptomics alterations in human colon cancer development and progression. . Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi.
- GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, DİLSİZ NİHAT (2014). Differential expression of miRNAs in colorectal cancer using RT PCR. 3. Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

- GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM, YÖRÜKOĞLU ASLI, DİLSİZ NİHAT (2014). Tavşanlarda Oluşturulan Retinal İskemi Reperfüzyon İ R Hasarına Resveratrol Trimetazidin ve NADH Maddelerinin Etkilerinin İncelenmesi. 22. Ulusal Biyoloji Kongresi.
- ÖNGANER AYŞE NİLAY, ERECEVİT PINAR, GÜNGÖRMEZ ÇİĞDEM (2010). Pisum sativum Bezelye ve Taraxacum officinale Karahindiba nın Entereococcus faecium türü üzerindeki yağ aside ve vitamin içerikleri ile antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. 20. Ulusal Biyoloji kongresi.
- ÖKKEŞ YILMAZ, ZEHRA GÖKÇE, AYŞE DİLEK ÖZŞAHİN, ÇİĞDEM GÖVER (2010). Antioxidant capacity of the strawberry fruits in the fenton reagent enviroment and their protective effects on the unsaturated fatty acid. 20. ulusal biyoloji kongresi.
- AYŞE DİLEK ÖZŞAHİN, ÖKKEŞ YILMAZ, ZEYNEP BAYDAŞ, MEHMET GÜVENÇ, HASAN GENÇOĞLU, ÇİĞDEM GÖVER, MEHMET TUZCU (2010). Fenton reaktifi verilen ratların böbrek dokusunda bazı biyokimyasak parametreler üzerine kayısı ve üzüm ekstraktlarının etkisi. 20. Ulusal biyoloji kongresi.

EK 1: Etik Kurul Belgesi

“Sporadik ve Ailesel Gelişen Kolon Kanseri Dokularında mikroRNA Profilinin Belirlenmesi” adlı verilen tez önerisine ait Etik kurulu raporu ektedir. Tezin başlığı; 08.01.2018 tarihinde yapılan tez savunmasında “Evre II Kolon Kanseri Dokularında mikroRNA Profilinin Belirlenmesi” olarak tez jürisi tarafından değiştirilmiştir.

| | | |
|--|---|--|
|  | T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Başkanlığı | 15.06/2016 |
| Sayı : 74059997.050.01.04/ 126 Konu : Proje | | |
| Sayın Uzman Çiğdem GÜNGÖRMEZ Harran Üniversitesi Merkezi Laboratuvar Müdürlüğü | | |
| Yürütücüsü olduğunuz olduğu “Sporadik ve Ailesel Gelişen Kolon Kanseri Dokularında miRNA Profilinin Belirlenmesi” başlıklı çalışmaya etik kurul onayı verilmesine, ilişkin Kurulumuzun 10.06.2016 tarih, 05 nolu oturum ve 14 sayılı kararı ekte gönderilmektedir. | | |
| Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim. | | |
| | | <i>Prof. Dr. Nurten AKSOY</i> Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı |
| EK: Etik Kurul Kararı (1 Adet) | | |
| Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Diyarbakır yolu üzeri Yenişehir Kampüsü 63300 ŞANLIURFA Telefon : (0 414) 318 30 31 – 318 30 00 Fax: (0 414) 318 31 02 e-mail: etik_kurul@harran.com.tr | | |
| ASLI GIBİDİR | | |
|  Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı | | |
| HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı | | |
| TARİH | : 10.06.2016 | |
| OTURUM | : 05 | |
| SAAT | : 15:00 | |
| 16/05/14 | Karar: Üniversitemiz Merkezi Laboratuvar Müdürlüğü Uzman Çiğdem GÜNGÖRMEZ'in sorumlu araştırmacı olduğu “Sporadik ve Ailesel Gelişen Kolon Kanseri Dokularında miRNA Profilinin Belirlenmesi” başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine, Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir. <i>Prof. Dr. Nurten AKSOY</i> ASLI GIBİDİR Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı | |

EK 2: Hedef gen listesi

| Transcript ID(Array Design) | Hedef Gen Sembolü |
|-----------------------------|---|
| hsa-miR-4745-5p | ALPI; ANG; ASB16; BCL2L12; C17orf85; C19orf47; CARD10; CDCA4; DAZAP2; DDA1; DNAH17; EFNA3; EFTUD2; EIF5AL1; EMP1; EP300; EXOSC2; FPR1; GATAD2A; GLUL; GNL1; GRAP2; GRK5; HIST1H2BE; HIST1H2BG; HIST1H2BL; HIST1H2BO; HIST1H3C; IDS; KDM6B; KIAA0895; KIAA0895L; LAMC1; LDB1; LRIT3; LRP3; LYPLA2; MEIS3P1; MIER3; MLLT1; MRE11A; MSC; MYH11; NSD1; PFKFB2; PHB2; PLAC8; PNMA2; POLD3; PSMD11; PTGES2; QSOX2; RNASEH2B; RNF121; RPP25; RPRM; SETD1B; SIT1; SIX3; SLC19A3; SLC29A2; SNRPA1; SNX24; SPCS3; SRD5A1; SUMO1; SYT2; TBC1D13; TCHHL1; TFPI; TJAP1; TMEM135; TMEM67; TOB2; TPCN2; TRIM28; TTC9C; TXNRD3NB; UBE2Q1; UBTF; UNK; ZC3H11A; ZFP36; ZNF460; ZNF652 |
| hsa-miR-6126 | ABCC12; ADAMTS4; AKAP17A; AKAP5; ARRB1; ASB1; C17orf80; C1D; C20orf27; CANX; CCDC6; CCDC80; CD81; CDKL1; CENPQ; CITED2; CLDN11; FTH1; GLO1; HAX1; HDX; HLA-E; HS3ST1; IRAK3; ITGB1; KCTD12; LIFR; LLPH; MAPKBP1; MDM2; MEAF6; MECP2; MRPL49; MSH6; NKX2-5; NR6A1; NRARP; NUFIP2; ONECUT1; OTUB1; OXGR1; PIAS2; PLCE1; PMP22; PSMD7; RPS14; SATB2; SETD9; SIAH2; SP1; TBRG1; TMCC3; TMEM106B; TRIM66; UBE2D3; UBN2; WEE1; ZFP3; ZFP36; ZNF354B; ZNF645; ZNF74 |
| hsa-miR-1469 | ARHGEF18; MCL1; POU3F3 |
| hsa-miR-4429 | ABCA2; ACPP; ACTBL2; AIMP1; ARF1; ARID5B; ARL10; ARL3; ASB6; BCL7B; C20orf196; C2CD2; C5orf51; CKS1B; CREBRF; CRK; CTCR; DCTN5; EIF2A; EIF2B5; FAM117B; FAM208B; FAM46B; FBXL13; FBXO28; GTPBP2; GXYLT1; HSPA4L; IGF2; ITPRIPL2; KLHL15; MAK16; MAPK11P1L; MAX; MRPS18B; MTRNR2L6; NPM3; NQO2; ORMDL2; PCMTD1; PNN; PP13439; RAD54L2; RPS6KA1; SEC24A; SEMA7A; SF3A3; SLC25A12; SLC38A2; SRCAP; SRSF7; SWAP70; SYNCRIP; SYNEM; TAL1; TMEM43; TNRC6C; TP73; TPD52; ULK1; VPS13D; VPS45; YIPF6; YOD1; ZBTB33; ZNF148; ZNF267; ZNF275; ZNF451 |

| | |
|--------------|--|
| hsa-miR-147b | <p> ABCC3; ABCC5; ABCC6; ABCF3; ABHD6; ABHD8; ABLIM2; ABP1; ACOX2; ACOX3; ACSM1; ACTB; ACYP1; ADA; ADAM15; ADAMTS15; ADARB1; ADCK1; AHDC1; AK7; ALDH1L1; ALDH5A1; ALMS1; ALOX5; ALS2CR2; ANAPC1; ANGPT4; ANKMY1; ANKRD10; ANKRD11; ANKRD13B; ANP32A; ANXA13; AP2M1; APBA2; APOH; AQP5; AQP8; ARFGF1; ARHGAP20; ARHGAP22; ARHGEF1; ARL4D; ARL6IP2; ARPC2; ARRDC4; ARSD; ASCL1; ATP2B3; ATP6V1B1; ATP7B; ATP8A2; BACH2; BAMBI; BBX; BCHE; BCL2L14; BCL7B; BCL7C; BHLHB4; BICD1; BMP1; BMP2K; BRD3; BRD4; BRD9; BRE; BTBD6; BTK; BTNL9; C10orf128; C10orf25; C10orf79; C11orf41; C12orf50; C12orf53; C14orf124; C14orf173; C14orf2; C14orf73; C14orf81; C15orf48; C16orf68; C17orf49; C17orf50; C18orf22; C18orf55; C19orf26; C19orf59; C1GALT1C1; C1orf111; C1orf112; C1orf119; C1orf167; C1orf78; C1orf80; C1orf86; C2; C20orf133; C20orf151; C20orf175; C20orf46; C20orf51; C20orf59; C20orf70; C21orf118; C21orf49; C21orf57; C21orf86; C21orf9; C21orf90; C22orf34; C2orf7; C3orf41; C5orf26; C6; C6orf117; C6orf148; C6orf154; C6orf59; C7; C7orf10; C8A; C8orf40; C9orf118; C9orf119; C9orf139; C9orf62; C9orf86; CA4; CACNA1B; CALM2; CALML5; CAMK2N2; CAPZB; CARD14; CASK; CASKIN1; CASP8; CAST; CBY1; CC2D1A; CCDC116; CCDC12; CCDC44; CCM2; CCNA1; CCPG1; CCRK; CD180; CD99; CDC16; CDC42; CDH10; CDH13; CDKN2A; CDS1; CDY1_HUMAN; CEBPB; CENPI; CENTB5; CEP250; CFHR3; CHAF1A; CHI3L1; CHMP4B; CITED2; CLCN6; CLDN15; CLDN19; CLDN3; CLK2; CLPTM1L; CLU; CNGB1; CNKSR1; COL16A1; COL20A1; COL4A2; COMMD7; COTL1; COX6A1; CPSF6; CPT1B; CPZ; CR1L; CRSP3; CRTAC1; CSF3R; CSH2; CSHL1; CSNK1G2; CSRP3; CSTF1; CXCR7; CXYorf3; CYHR1; CYP27A1; CYP2S1; CYP3A4; CYP3A43; DAB2IP; DACT2; DAK; DBC1; DCST1; DDAH1; DDOST; DDX24; DDX42; DDX49; DDX54; DDX56; DEDD2; DEGS2; DENND1C; DEPDC6; DFNA5; DGAT1; DHX34; DIDO1; DIRC2; DIS3L; DLEC1; DLG7; DLX5; DLX6; DNAJB13; DNAJC12; DNAL4; DNHD1; DNTTIP1; DOC2A; DOCK3; DOK2; DPEP1; DPM2; DRD1IP; DRD5; DTNB; DUSP22; DYM; DYRK2; EBF3; EEF1A2; EGR4; EHBPI1L1; EHMT1; EIF3S3; EIF4G3; ELAC2; EMG1; ENAH; ENSA; ENTPD6; ENTPD8; ERAL1; ERCC3; ESRRB; ETFDH; EXOC3; EXOC3L; EXOC6; EXOSC9; F7; FAM100A; FAM101A; FAM109A; FAM114A1; FAM55A; FAM83E; FAM83F; FANCA; FBXL10; FBXL13; FBXL19; FBXO36; FGB; FGF1; FGF18; FGF22; FGF5; FGFBP1; FHAD1; FHL5; FHOD3; FIGF; FKBP15; FKBP1B; FKBP5; FKBP8; FLAD1; FLI1; FLT4; FMNL1; FNBP4; FNTA; FOLR1; FPGT; FUBP1; FUT11; FXYD2; G6PC3; GABARAPL3; GAD1; GAK; GALNT2; GARNL3; GAS2L1; GAS6; GGPS1; GINS3; GKAP1; GLG1; GLULD1; GNA11; GNB5; GNL3L; GNPDA2; GOLGA2L1; GPI; GPR110; GPR142; GPR150; GPR172A; GPR172B; GPR27; GPR6; GPR61; GPSM1; GRB7; GRIN3B; GRSF1; GSC; GSTT2; GSTT2_HUMAN; GTF3C4; H2BFS; HADHA; HAT1; HBE1; HD; HDAC10; HDAC11; HEATR3; HES2; HIPK2; HIPK4; HIST2H2AB; HIST2H2BA; HMG20B; HMGB1; HMGCS1; HMOX2; HNRPAB; HOXA9; HOXB2; HRH2; HS3ST1; HSD17B11; HSFY2; HSPA8; HSPA9; HSPBAP1; HTR4; HTRA3; HYAL1; HYI; ID1; IER5; IFT80; IGHM; IGKV2-24; IGKV2D-24; IGKV3-11; IGKV3-15; IGKV3D-11; IGKV3D-15; IGKV4-1; IGSF5; IKBKB; IL20RA; IL25; IL32; ISL1; ITGA11; ITM2C; ITSN2; JMJD1A; JMJD1B; JOSD1; JUND; JUP; KCNA4; KCNC3; KCNJ1; KCNK16; KCNN2; KCNQ2; KCNQ4; KCNQ5; KIAA0101; KIAA0329; KIAA0460; KIAA1509; KIAA1586; KIAA1751; KIAA1822; KIF13A; KIF4A; KIF7; KLF6; KLHL23; KREMEN1; KRT23; KRT25; KRT31; KRTAP5-5; LAMC3; LAT; LBX1; LCK; LCMT1; LCN12; LCN9; LGICZ1; LMX1B; LOC197350; LOC284417; LOC388588; LOC643751; LOC645619; LOC729025; LOC729516; LOC729884; LOC731944; LRP2; LRPAP1; LRRC16; </p> |
|--------------|--|

| |
|---|
| <p> LRRC24; LRRC27; LRRC31; LRRC33; LRRC62; LTBP4; LY86; LY9; LYL1; MAP3K11; MAP7D1; MARCH2; MARCH9; MARK3; MCM3; MEA1; MEGF11; MEN1; METT11D1; METTL8; MFSD1; MICAL2; MITF; MLL; MLLT1; MMP7; MNAT1; MORN1; MRGPRF; MRPL12; MRPS14; MSC; MSRB2; MT-CYB; MT-ND1; MT1M; MTAP; MTHFD2; MUC4; MYL2; MYL6; MYL9; MYO16; MYO1A; MYO1C; MYO9B; MZF1; NAGPA; NAPG; NARS2; NAT12; NAT5; NBEAL2; NDUFA4; NDUFC1; NEIL1; NEK10; NENF; NF2; NFU1; NGRN; NLRC3; NLRP2; NME4; NM_001002000.1; NM_022372.3; NOL10; NOL4; NOX5; NPHP4; NPIP; NPR2; NPVF; NP_001001991.1; NP_001003808.1; NP_001008749.1; NP_001013695.1; NP_001015890.1; NP_001017361.1; NP_001019782.1; NP_001020361.1; NP_001035251.1; NP_001073910.1; NP_001073944.1; NP_056263.1; NP_060609.2; NP_060895.1; NP_061864.2; NP_079466.2; NP_115598.2; NP_612351.2; NP_631913.2; NP_898885.1; NP_996778.1; NP_997254.2; NP_997320.1; NP_997381.1; NP_997382.1; NP_997528.1; NR0B1; NRIP3; NR_003267.1; NSMCE4A; NUBP2; NUDT18; NUP93; O15103_HUMAN; O75230_HUMAN; OASL; OAZ1; OBP2B; OBSCN; OBSL1; OPN4; OPRS1; OR10A4; OR13D1; OSBPL6; OTX1; PACS2; PADI4; PAEP; PANK4; PAOX; PARK2; PARP1; PARP10; PARP6; PBX1; PBX2; PCBP3; PCBP4; PCDHA4; PCDHB18; PCMT1; PDHA1; PDHB; PELO; PGD; PHACTR1; PHF11; PHLDA2; PIGU; PIN1L; PIP5K1B; PIP5KL1; PITRM1; PITX1; PKIA; PLA2G10; PLA2G4C; PLAU; PLD4; PLK1; PLSCR2; PLSCR5; PMM1; PNCK; PNPLA2; PNPLA7; POLE4; POLR3F; PPHLN1; PPIL5; PPP1CA; PPP1R12C; PPP2R1A; PRAME; PRAMEF7; PRAMEF8; PRDX2; PRKCE; PRKCZ; PRLH; PRRG2; PRX; PSENE1; PSMD3; PSMD5; PSTK; PTGDS; PTPRA; PTPRB; PTPRK; PTPRS; PVRL2; Q13385_HUMAN; Q2VIK8_HUMAN; Q58FF7_HUMAN; Q5JZ71_HUMAN; Q5T0Z8_HUMAN; Q5T319_HUMAN; Q5T8I0_HUMAN; Q68DE7_HUMAN; Q61CM0_HUMAN; Q6NXN5_HUMAN; Q6UXR9_HUMAN; Q6ZN61_HUMAN; Q6ZRB0_HUMAN; Q6ZRP5_HUMAN; Q6ZRZ6_HUMAN; Q6ZTZ0_HUMAN; Q6ZUA0_HUMAN; Q6ZUU1_HUMAN; Q6ZV66_HUMAN; Q6ZVM2_HUMAN; Q6ZVS6_HUMAN; Q6ZVY3_HUMAN; Q6ZW19_HUMAN; Q6ZW63_HUMAN; Q7L1H2_HUMAN; Q86VD5_HUMAN; Q8IY89_HUMAN; Q8N2A4_HUMAN; Q8N649_HUMAN; Q8N925_HUMAN; Q8N9C5_HUMAN; Q8NAN8_HUMAN; Q8TBR1_HUMAN; Q8WTY6_HUMAN; Q8WYN8_HUMAN; Q96CB2_HUMAN; Q96DR3_HUMAN; Q96QE0_HUMAN; Q96S24_HUMAN; Q9BSF9_HUMAN; Q9BSZ0_HUMAN; Q9BYX6_HUMAN; Q9H6K5_HUMAN; Q9NRE7_HUMAN; Q9NYD4_HUMAN; Q9P1F0_HUMAN; Q9P1L9_HUMAN; Q9UHS2_HUMAN; R3HCC1; RAB11B; RAB26; RAB37; RAB3IP; RAB7A; RABEP1; RABGGTB; RAD51; RAET1G; RALY; RANBP3; RASGEF1A; RC3H1; RCN3; RCVRN; RFX4; RGL3; RGPLD6; RGPLD7; RGPLD7_HUMAN; RGS3; RGS6; RGS7; RHEBL1; RHOJ; RIMS1; RIT2; RL17_HUMAN; RNF167; RNF39; RNPEPL1; RORA; RPL23A; RPL3L; RPS6KA6; RTN4; RXFP2; S100A13; SAAL1; SAFB; SAT1; SCAMP4; SCARA3; SCGN; SCN1B; SCN9A; SCNN1D; SCYL1; SDCCAG8; SDF2; SDHD; SEC14L2; SEC61A2; SEPHS2; SERPINB6; SERPIND1; SF3B5; SG196_HUMAN; SHROOM4; SIDT1; SIGLECP3; SIRT5; SIVA1; SLC12A6; SLC12A8; SLC12A9; SLC16A6; SLC1A5; SLC22A20; SLC22A6; SLC22A7; SLC24A4; SLC25A23; SLC45A4; SLC7A8; SLC9A3R2; SLCO3A1; SLMAP; SMCR8; SMPX; SMUG1; SNAG1; SNAP25; SNIP_HUMAN; SNORD36A; SNRNP; SNX17; SNX3; SNX30; SOAT2; SOCS1; SOX15; SP140; SP5; SPRN; SPTB; SRP9; SRPX2; SSBP3; SSH1; SSH3; SSR4; STAMBP; STK24; STK4; STRA6; STX4; STYXL1; SUPT16H; SUSD1; SUZ12P; SYNGR2; SYT15; TAC3; TAC4; TALDO1; TAS2R38; TBC1D10A; TBC1D17; </p> |
|---|

| | |
|-----------------|--|
| | <p>TCEAL2; TCF7L2; TCL1B; TCN2; TEK1; TESC; TFB1M; TFPT; TGM3; THOC4; THY1; TIAM1; TIMP1; TJP2; TLX3; TMC2; TMED6; TMEM102; TMEM115; TMEM129; TMEM142A; TMEM16D; TMEM187; TMEM53; TMEM88; TMEM91; TMPRSS11E; TNRC4; TNRC6A; TOMM22; TOPORS; TP53I13; TPO; TPST1; TRAC; TRAF2; TRAPPC2L; TRAV22; TRBV10-1; TRIM14; TRIM60; TRPC4; TSKS_HUMAN; TSPAN10; TSSC1; TTC18; TTC21B; TTC6; TTC9C; TLL7; TUBD1; TULP1; TXK; TXNDC12; TXNDC6; U384_HUMAN; UBE2Q2; UBTD1; UCHL5; UCKL1; UFD1L; UROC1; USP49; UXS1; VASP; VAV3; VGLL1; VGLL4; VIL2; VKORC1; VPS25; VPS37A; VPS45; WBP11; WDFY4; WDR13; WDR64; WFDC5; WNT2; WNT3; WWOX; XR_017010.1; XR_017872.1; ZBTB45; ZBTB46; ZDHHC19; ZDHHC6; ZFP2; ZFYVE1; ZFYVE9; ZMYND11; ZNF438; ZNF467; ZNF486; ZNF574; ZNF597; ZNF607; ZNF608; ZNF638; ZNF687; ZNF780B; ZNF85</p> |
| hsa-miR-6887-5p | <p>ACOX1; AGO2; AIP; ALPI; ATL3; BAG5; BBC3; BCAM; BCL3; BCL7A; BDNF-AS; BEST3; C19orf43; C20orf96; CACNB1; CCDC50; CCL22; CDCA4; CERS1; CNBP; CREB3L2; CSTF2; DLGAP3; DNAJC15; DUSP7; EP300; ERBB2; FAM83H; FN3K; GCK; GFER; HACE1; HIVEP3; HOXA13; HOXD11; HOXD9; HSD11B1L; KBTBD3; KDM6B; KHSRP; KIAA1456; LASP1; LRP3; MAPK13; MARK2; MEF2D; MGAT5B; MLLT1; MPLKIP; MRE11A; MTHFD2; NACC1; NCR3LG1; NFASC; NMNAT2; NRBP1; NRG1; NXPH3; PCDHB2; PHC1; PHF15; PHF7; PHYHIP; PISD; PLEC; PRRT2; PRX; PTRF; PYGO1; QSOX2; RAB11B; RBFOX2; RCE1; RPRM; RREB1; RUNX3; SCAMP3; SCARF2; SDK2; SH3PXD2A; SLFN12; SON; STK11; SUMO1; SYT7; TFAP2B; TMEM50A; TNRC18P2; TUBB2A; UBALD1; UNK; USP22; WWP2; ZBTB7A; ZDHHC6; ZNF385A; ZNF426; ZNF444; ZNF562</p> |
| hsa-miR-887-3p | <p>AAMP; ABCC10; ABCF1; ACOXL; ACP; ACTR3B; ACTR5; ADAM9; ADAMTS10; ADCK2; ADCY9; ADFP; ADRB3; AFG3L1; AGPAT4; AGPAT6; AKR1B1; ALDH9A1; ALPK2; ANGPTL4; ANKRD15; ANKRD56; ANKS1A; ANXA10; AOC2; APOBEC3A; APOBEC3B; APOBEC3G; AQP10; ARHGAP4; ARHGAP10; ARR3; ARRDC2; ARS2_HUMAN; ASAH3L; ASAH1; ASCC3; ASPHD1; ATAD3A; ATG4B; ATG7; ATP12A; ATP13A2; ATP13A3; ATP2A1; ATP4A; ATR; AXIN2; B3GNTL1; B4GALNT3; BAD; BBC3; BBX; BCAT2; BCS1L; BPTF; BTBD2; BTBD7; BTBD; C10orf128; C10orf30; C10orf61; C11orf21; C11orf53; C11orf68; C11orf71; C13orf21; C14orf101; C14orf124; C14orf166B; C14orf173; C15orf37; C15orf44; C16orf46; C17orf28; C17orf49; C18orf51; C19orf15; C19orf21; C19orf48; C1QTNF9; C1orf123; C1orf196; C1orf49; C1orf67; C1orf83; C20orf133; C20orf160; C20orf26; C20orf3; C20orf44; C20orf62; C21orf104; C22orf23; C4orf14; C5orf32; C5orf37; C6; C6orf115; C6orf153; C6orf59; C7orf43; C8B; C9orf156; C9orf3; C9orf41; C9orf43; C9orf52; C9orf78; C9orf84; C9orf86; CA14; CA6; CACNA1D; CACNA1H; CALCOCO1; CALN1; CAMTA2; CAPZB; CARD9; CASD1; CASK; CATSPER2; CCDC102A; CCDC107; CCDC135; CCDC18; CCDC39; CCDC56; CCDC76; CCDC86; CCT2; CD3E; CD40; CD99; CDCA2; CDH22; CDH26; CDKN1C; CDY1; CEBPZ; CENPI; CENPO; CEP350; CES2; CFDP1; CHD3; CHIT1; CHRM3; CHSS3_HUMAN; CIB1; CIZ1; CLDN14; CLDN19; CLEC11A; CLLU10S; CLPTM1; CMYA5; CNKSR1; COL15A1; COL4A3; COL5A1; COL6A2; COL9A1; COPS4; COPS7A; COQ10A; COX8A; CPT1B; CPXM2; CR1L; CRLF3; CROCC; CRYBA4; CRYZL1; CSDC2; CSNK2A1P; CSTF2T; CTRL; CTSH; CTSK; CWF19L2; CXXC1; CXorf59; CYC1; CYP19A1; CYP4B1; DAB1; DACT2; DCDC2; DCLRE1C; DCTN1; DEDD; DENR;</p> |

| |
|---|
| DEPDC5; DGKA; DHCR24; DHRS3; DHRS4; DHX35; DHX9; DIP2C; DIXDC1; DLGAP1; DMD; DMPK; DNAJC1; DNASE1L2; DNMT1; DOCK1; DOT1L; DPP4; DPY19L2P1; DTNA; DTNB; DUOXA1; DYNLRB2; EAPP; EBPL; EFCAB4A; EFCAB4B; EFHD1; EGFL9; EGR4; EIF4A3; EIF5B; EMD; EPB41L2; EPHX2; EPS8L3; ERAS; ERCC3; ERH; ESR2; ETNK2; EXOC2; FAM109A; FAM118B; FAM127A; FAM26A; FAM27D1; FAM30A; FAM3A; FAM55A; FAM64A; FAM70B; FAM76B; FAM84A; FAM86B1; FAP; FBRS; FBX47_HUMAN; FBXL20; FBXL22; FBXL4; FBXW5; FERD3L; FGL2; FKBP1A; FKBP1B; FOLR1; FOXC1; FOXRED1; FPGS; FRS3; FTHL17; FUS; FUT2; FXR2; FYN; FZD5; G6PD; GAGE4; GAP43; GAPDHS; GARNL3; GATA3; GBGT1; GCN5L2; GEMIN7; GGNB1_HUMAN; GINS3; GIPR; GLRA4; GLRX5; GPR125; GPR175; GPR63; GRK5; GRM7; GSK3A; GSTM2; GTF3C5; GTPBP3; GUCA1A; GUK1; GUSB; HADH; HAPLN2; HAS1; HBE1; HCFC1; HCN3; HDDC2; HEATR2; HERC1; HERPUD1; HES4; HIATL2; HIPK4; HIST2H3A; HIST2H3C; HIST3H3; HLA-C; HMCN2; HNRPL; HNRPL; HNRPUL1; HOMER1; HOXA5; HOXD9; HPCAL1; HRK; HS2ST1; HSFY1; HSP90AA1; HSPB3; HTR4; HYI; ID3; IFNA10; IFNA17; IFNA4; IGHV3-72; IGKV2-24; IKBKG; IKZF2; IL12B; IL24; IL2RA; IL5RA; IQUB; IRX4; ISCA1; ISCU; ISG20; ISOC2; ITFG1; ITGA2B; JMJD1A; KCNQ2; KCNV2; KCTD6; KIAA0391; KIAA1407; KIAA1553; KIAA1586; KIAA1822L; KLHL17; KLK1; KLK11; KLRD1; KRT15; KRT9; KRTAP10- 4; L3MBTL; LAMB4; LAS1L; LCE3A; LDOC1; LHX2; LIG3; LIMS1; LIPI; LMAN2; LOC197350; LOC390616; LOC402665; LOC440338; LOC644334; LOC645277; LOC645870; LOC646508; LOC652679; LOC728229; LRP10; LRP8; LRRC1; LRRC56; LSAMP; LSM14B; LST1; LY6D; LYNX1; LYRM4; MADCAM1; MAGI2; MAPK3; MAPKAP1; MARK1; MARVELD2; MC5R; MCA2_HUMAN; MDM4; METRN; MGAT4B; MICAL1; MIER1; MKNL1; MLNR; MMP2; MMP9; MNX1; MOCS3; MOSC1; MPHOSPH9; MRPL37; MRPS16; MS4A12; MSLN; MT1JP; MT2A; MTCP1; MTHFD1; MTHFD1L; MTHFSD; MUC17; MYL6; MYL9; MYO16; MYO18A; MYO3A; MYOZ1; NANOS2; NBR1; NCOA5; NCOR2; NDUFA6; NDUFS2; NEK6; NES; NF2; NFKBIL1; NFRKB; NIN; NIP30_HUMAN; NLRC4; NME4; NMNAT2; NM_001013681; NM_022659.2; NM_203423; NOC2L; NOL6; NPBWR2; NPM2; NP_001001317.1; NP_001001436.1; NP_001001710.1; NP_001007538.1; NP_001009954.1; NP_001013663.1; NP_001019782.1; NP_001020361.1; NP_001020762.1; NP_001034888.1; NP_001073910.1; NP_006686.1; NP_057296.1; NP_060481.3; NP_060810.1; NP_061157.2; NP_071353.4; NP_849157.2; NP_940847.1; NP_945352.1; NP_955369.1; NR2C2; NRAP; NRAS; NR_003494.1; NSL1; NSMCE1; NSUN3; NT5C3; NT5M; NUDT16L1; NUDT5; NUP214; NXF2; NXF2_HUMAN; ONECUT1; OR4D9; OR5F1; OR5M3; OSBPL9; P2RX4; P4HB; PAM; PANX3; PAPP5; PAQR4; PARP15; PCBP1; PCBP2; PCDH11Y; PCDH19; PCDHB6; PDE6A; PDLIM2; PDLIM4; PDRG1; PDZRN4; PEX11A; PGD; PGS1; PHF12; PHTF1; PIGG; PIK3CB; PIN1; PITPNM1; PITRM1; PKN3; PLAC9; PLCXD2; PLD2; PLEKHG2; PLEKHG3; PLK5_HUMAN; PMAIP1; PMPCA; POLD2; POLR2H; PPP2R2B; PPP2R3B; PRAM1; PRPF19; PRR8; PRRG3; PRSSL1; PSMA4; PSMB1; PTPRN2; PVALB; PYHIN1; Q14229_HUMAN; Q16473_HUMAN; Q17RN3-2; Q1MX18-4; Q3LI54_HUMAN; Q3MJC0_HUMAN; Q5H8V2_HUMAN; Q5SZB1_HUMAN; Q5VSD8_HUMAN; Q5VZ43_HUMAN; Q6P2E5_HUMAN; Q6UXG0_HUMAN; Q6ZQP6_HUMAN; Q6ZRB0_HUMAN; Q6ZS67_HUMAN; Q6ZSP4_HUMAN; Q6ZTF7_HUMAN; Q6ZTZ3_HUMAN; Q6ZV05_HUMAN; Q6ZWB7_HUMAN; Q7L9D0_HUMAN; Q86TJ2_HUMAN; Q8N4V4_HUMAN; Q8N8P5_HUMAN; Q8N913_HUMAN; Q8NAQ8_HUMAN; Q8NB20_HUMAN; Q8NGC8_HUMAN; |
|---|

| | |
|----------------|--|
| | <p>Q96AM0_HUMAN; Q96GL5_HUMAN; Q96HD6_HUMAN; Q96HZ0_HUMAN; Q96NP2_HUMAN; Q96RM9_HUMAN; Q9BR87_HUMAN; Q9H6K5_HUMAN; Q9NX68_HUMAN; Q9P162_HUMAN; QDPR; RAB13; RAB25; RAB34; RAB3C; RAC2; RAET1E; RALGPS1; RANBP3; RAP1GAP; RARRES2; RASSF5; RCVRN; RELB; RER1; REXO1L1; RG9MTD1; RGN; RGS12; RHBDF1; RHCE; RIC8A; RIMS3; RNF139; RNF212; RNF213; RNF6; RNPS1; RP9; RPL22L1; RPL26; RPS6KA2; RSPO3; RTN2; RXRG; SAFB; SAMD1; SAT1; SATL1; SCN8A; SCNM1; SCNN1A; SCTR; SDCCAG10; SEC14L2; SEC31B; SEC61B; SEPHS2; SEPW1; SERBP1; SERPINB6; SETD3; SF3A2; SG223_HUMAN; SG269_HUMAN; SH3BGR; SH3BGR_L; SHANK1; SIGLECP3; SKAP1; SLAIN2; SLC12A7; SLC16A3; SLC22A7; SLC27A3; SLC30A2; SLC34A3; SLC35A1; SLC35A2; SLC43A3; SLC7A10; SLITRK1; SLTM; SMARCA2; SMC2; SMN1; SMN2; SMPD1; SMPD4; SNAG1; SNCA; SNF8; SNRPG; SOD3; SORCS2; SOX18; SPATA2; SPATA5; SPG7; SPINK5; SPOCD1; SPTBN2; SRCRB4D; SS18L1; SSRP1; SSU72; SSX1; SSX2_HUMAN; SSX4; SSX4B; SSX5; SSX6; SSX7; SSX8; SSX9; ST4S6_HUMAN; ST7L; STARD10; STIM1; STK32A; STRAP; STRN4; STX4; STYXL1; SUGT1L1; SULT2A1; SVEP1; SYBU_HUMAN; SYN1; TAGLN2; TAGLN3; TAOK3; TARBP1; TAS1R2; TAS2R1; TASP1; TBC1D16; TBC1D2; TBR1; TDH; TDRKH; TERT; TEX11; TFAP2A; TGFBRAP1; TGIF2LY; THAP3; THBD; TIE1; TLE4; TM9SF2; TMC3; TMC7; TMEM139; TMEM161A; TMEM179; TMEM44; TMEM53; TMEM60; TMEM66; TNFSF13; TOR1B; TRAF3IP2; TRBV24- 1; TRBV7-4; TRERF1; TRIM14; TRIM27; TRIM46; TRIM5; TRIT1; TRM6_HUMAN; TRNT1; TRYA1_HUMAN; TSGA10; TSHB; TSHR; TSSC1; TSTA3; TTBK1; TTC21B; TTLL11; TUBB4Q; TUSC2; TXNDC5; TXNL1; TXNRD3; U2AF1L4; UBAP2L; UBE2M; UBE4B; UBIQ_HUMAN; UBTF; UFD1L; UIMC1; UNC45A; USP11; USP19; USP21; USP30; USP40; USP7; UTS2; VAV3; VCAN; VNN3; VPS18; VPS8; WBP11; WDR24; WDR6; WDR61; WDR62; WIBG; WNT2B; WWP1; XR_016172.1; XR_017693.1; XR_017925.1; YBX1; ZBP1; ZCWPW1; ZDHHC4; ZFAND3; ZFYVE21; ZFYVE9; ZMYND11; ZMYND8; ZNF157; ZNF227; ZNF251; ZNF274; ZNF318; ZNF324; ZNF474; ZNF584; ZNF628; ZNF681; ZNF787; ZNF793; ZNF85; ZRANB2; ZWINT; ZXDC; ZYG11A</p> |
| hsa-miR-124-3p | <p>A0AVR7_HUMAN; AADAACL4; AAMDC; AARS; AATF; ABCC3; ABCD1; ABCF2; ABCG8; ABHD12B; ABHD4; ABHD5; ABHD7; ABT1; ACAA2; ACADL; ACADVL; ACAN; ACAT2; ACHE; ACOT11; ACP6; ACSL5; ACTB; ACTN4; ACTR3; ACTR5; ACTR8; ACY3; ADAM15; ADAMTS1; ADAMTS16; ADAMTS6; ADAMTSL5; ADARB1; ADCY3; ADCY6; ADCY9; ADD3; ADFP; ADIG; ADIPOR2; ADPRH; ADRB3; AFAP1L1; AGO2; AGT; AGTR1; AGTR2; AGTRL1; AGXT; AGXT2L1; AHNAK2; AHR; AHRR; AIF1L; AIM1; AIM1L; AIRE; AJAP1; AK2; AK3; AKAP4; AKT1S1; AKT2; AKT3; ALAS2; ALDH18A1; ALDH3B2; ALDH9A1; ALDOB; ALG14; ALG2; AMIGO2; AMMECR1; AMOTL1; ANAPC11; ANAPC4; ANAPC5; ANAPC7; ANGPTL2; ANGPTL4; ANGPTL7; ANKRD27; ANKRD36B; ANKRD42; ANKRD53; ANKS1B; ANKS3; ANKS6; ANO1; ANO6; ANP32E; ANPEP; ANXA11; ANXA5; ANXA6; ANXA8; ANXA8L2; AOAH; AP1M2; APBA3; APBB1; APEX2; APH1B; APOE; APOLD1; APPBP1; APPL2; AR; ARAF; ARFIP1; ARHGAP1; ARHGAP22; ARHGAP28; ARHGAP29; ARHGEF1; ARHGEF19; ARHGEF26; ARHGEF9; ARID3A; ARL5B; ARMC1; ARMCX2; ARMCX5; ARPC1B; ARPC5L; ARPP21; ARR3; ARRDC1; ARSF; ARSG; ART1; ASB4; ASCC2; ASCC3; ASPA; ASPN; ASPRV1; ATAD3A; ATF2; ATF7IP; ATG4A; ATOH8; ATP1A1; ATP6V0E1; ATP8B2; ATP8B3; ATP1F1; ATRIP; ATXN2L; AURKA; AURKB; AVEN; AXIN1; AZF1; B3GNT2; B4GALNT3; B4GALNT4; B4GALT1; B4GALT5;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p> BABAM1; BACE1; BAG3; BAG5; BAHD1; BARX1; BAX; BBF2H7; BCAP29; BCAT1; BCCIP; BCL2L12; BCL6; BCL6B; BCMO1; BDKRB1; BDNF; BEND3; BEST2; BEST4; BEX1; BEX2; BGLAP; BICC1; BICD2; BIRC2; BLOC1S5; BLOC1S6; BMP6; BMPR1A; BNC2; BPIL1; BRE; BRWD1; BTC; BTD; BTG2; BTG3; BVES; C10orf137; C10orf35; C10orf56; C10orf62; C10orf72; C10orf84; C11orf75; C11orf82; C11orf9; C12orf23; C12orf39; C12orf40; C12orf50; C14orf173; C14orf178; C14orf24; C15orf33; C16orf68; C17orf80; C18orf17; C18orf37; C19orf48; C19orf6; C1S; C1orf122; C1orf125; C1orf196; C1orf198; C1orf59; C1orf68; C1orf77; C1orf85; C20orf135; C20orf26; C20orf57; C20orf85; C21orf59; C2orf12; C2orf25; C3orf24; C3orf38; C3orf46; C3orf54; C3orf58; C4BPB; C6orf114; C6orf72; C6orf89; C7orf26; C7orf42; C7orf45; C8orf22; C8orf33; C8orf76; C9orf23; C9orf41; C9orf46; C9orf85; CA12; CA5B; CABLES1; CABP1; CABP7; CACNA1B; CACUL1; CADM1; CALCA; CALCOCO1; CALCRL; CALR; CALU; CAMP; CAMTA1; CAPN1; CAPN11; CAPN9; CAPNS1; CAPRIN1; CAPRIN2; CARD14; CAST; CAV1; CBR3; CBX2; CC2D2A; CCBL2; CCDC102B; CCDC11; CCDC121; CCDC142; CCDC28A; CCDC3; CCDC39; CCDC41; CCDC42; CCDC66; CCDC68; CCDC71; CCDC86; CCDC89; CCDC90A; CCDC99; CCL2; CCM2L; CCNA1; CCND2; CCR10; CCT3; CCT5; CD151; CD164; CD1D; CD27; CD274; CD2AP; CD2BP2; CD55; CD59; CD79B; CD86; CD99; CDADC1; CDC14B; CDC16; CDC27; CDC42EP3; CDCA3; CDCA7; CDCA7L; CDCP1; CDH11; CDH12; CDH2; CDH9; CDK2; CDK2AP2; CDK4; CDK6; CDKN1A; CDKN2A; CDKN2AIP; CDO1; CDON; CDRT4; CDS1; CDV3; CEBPA; CEBPE; CECR5; CENPI; CENPK; CENPQ; CEP110; CEP250; CEPT1; CERS2; CFLAR; CH25H; CHCHD7; CHEK2; CHIC1; CHIC2; CHMP2B; CHODL; CHP; CHRAC1; CHRD; CHRDL1; CHRNG; CHST12; CHST14; CHST4; CHST6; CHSY1; CHSY3; CKAP4; CKS2; CLDN15; CLDND1; CLIC1; CLIC3; CLK2; CLMN; CLMP; CLN5; CLOCK; CLPTM1; CLTA; CMTM3; CMTM4; CMTM7; CNIH4; CNKSR3; CNN3; CNNM2; CNOT11; CNP; COL12A1; COL13A1; COL16A1; COL17A1; COL1A1; COL4A1; COL4A4; COL5A1; COL6A2; COL8A2; COLEC11; COLGALT1; COMMDS; COPB2; COPG; COPS3; COQ5; CORO2A; CORT; CPA3; CPA6; CPAMD8; CPB2; CPM; CPNE3; CPNE8; CPOX; CPSF4; CRAT; CRB1; CRCP_HUMAN; CREB3L2; CREBRF; CRIPAK; CRISP2; CRKL; CRLF1; CRTC3; CSGALNACT1; CSN1S1; CSNK1E; CSPG4; CSRP1; CST8; CSTF3; CTAG2; CTAGE5; CTC1; CTDSP1; CTDSP2; CTDSPL; CTGF; CTHRC1; CTNNB1; CTNND1; CTNS; CTSH; CTXN1; CUTC; CUX2; CXCL1; CXXC1; CXorf42; CXorf45; CYB5A; CYB5R2; CYBRD1; CYP1B1; CYP2F1; CYP2U1; CYP4B1; CYR61; DACT1; DAPK1; DBNL; DBT; DCAF16; DCAF5; DCC; DCLRE1A; DCTD; DCTN3; DCUN1D5; DDI2; DDIT4; DDX19A; DDX26B; DDX31; DDX3X; DDX3Y; DDX50; DDX51; DDX52; DDX6; DEF6; DEFA5; DEFB118; DENND2D; DENND6A; DEPDC1; DFFB; DGAT2; DGKA; DHCR24; DHRS1; DHRS2; DHRS3; DHX33; DIDO1; DIEXF; DIS3; DISC1; DISP1; DKC1; DLEU1; DLG7; DLX5; DMRTA1; DNAH1; DNAH10; DNAH17; DNAH5; DNAH8; DNAI2; DNAJC1; DNAJC25; DNASE2; DNM2; DNM3; DNMBP; DNTTIP1; DOHH; DOK7; DPF2; DPH5; DPPA3; DPY19L3; DPYD; DRAM; DRAM1; DRD4; DRG2; DSCAML1; DSCR8; DSEL; DSG2; DSTN; DTWD1; DUS4L; DUSP12; DUSP2; DUSP21; DUSP28; DVL2; DYNC2H1; DYNLT1; DZIP1; E2F3; E2F4; E2F5; E2F6; EBAG9; ECE1; ECE2; ECI2; EDC4; EDG8; EDN1; EEA1; EFCAB14; EFHC1; EFHD2; EFNA1; EFNA3; EFNB1; EGR1; EGR2; EHBP1L1; EHD2; EIF2AK2; EIF2B1; EIF2S2; EIF3B; EIF3L; EIF3M; EIF4B; EIF4E; EIF4EBP1; ELAC2; ELF3; ELF4; ELK3; ELOVL1; ELOVL5; ELP2; EMD; EML1; EMP1; ENAH; ENDOD1; EOGT; EPB41; EPB41L5; EPDR1; EPGN; EPHA2; ERBB2; ERCC3; ERCC5; EREG; ERF; ERH; ESYT1; ESYT2; ETNPPL; EVI2A; EVI5; EXOSC9; EXTL1; EYA1; EYA2; EYA4; EYS; </p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>EZH2; F11R; F13B; F3; FA2H; FAM102B; FAM104A; FAM105A; FAM107B; FAM109B; FAM110A; FAM120A; FAM122B; FAM125A; FAM127A; FAM129A; FAM129B; FAM133A; FAM134B; FAM167A; FAM171A1; FAM171B; FAM175B; FAM177A1; FAM199X; FAM19A2; FAM206A; FAM22F; FAM22G; FAM26A; FAM35A; FAM35BP; FAM39B; FAM57A; FAM59A; FAM5B; FAM5C; FAM63B; FAM65B; FAM65C; FAM76A; FAM80B; FAM83D; FAM83H; FAM89A; FANCL; FAR1; FARP1; FAXDC2; FBLIM1; FBXL18; FBXL20; FBXO17; FBXO18; FBXO28; FBXO36; FBXO38; FCF1; FCHO2; FCHSD2; FECH; FERD3L; FGD5; FGF1; FGF5; FGFBP1; FGFR1; FHDC1; FHL2; FHL3; FKBP14; FLAD1; FLG; FLI1; FLII; FLOT1; FLOT2; FMNL2; FMOD; FNDC3B; FNDC4; FOXA2; FOXF2; FOXQ1; FOXRED2; FPGS; FRAS1; FRMD3; FRMD4B; FRMD6; FRMD8; FSTL1; FSTL3; FTSJ1; FTSJ2; FUBP1; FXN; FXR1; G3BP1; G3BP2; G6PC3; GAB3; GABBR2; GALNT12; GALNT3; GALNT4; GALNT7; GAMT; GAN; GAR1; GARNL1; GAS2L1; GAS6; GATA6; GATM; GBGT1; GBP1; GCA; GCDH; GCH1; GCHFR; GCSAML; GDA; GDF10; GDF9; GFI1B; GFPT2; GGA2; GGH; GINM1; GIT2; GJA7; GJD2; GK5; GLIPR2; GLRB; GMCL1; GMCL1P1; GMFB; GMPR; GMPR2; GNA12; GNA14; GNAI2; GNAI3; GNB2L1; GNB3; GNB4; GNG10; GNL3L; GNPDA1; GNRHR; GOLGA7; GOLGA8A; GOLT1B; GOT1L1; GPATCH4; GPATCH8; GPC1; GPM6B; GPR123; GPR152; GPR161; GPR63; GPR84; GPX4; GPX7; GRAMD3; GRASP; GRB2; GREM1; GRHR; GRIA1; GRIA2; GRIA3; GRIA4; GRIK2; GRIN1; GRM1; GRM4; GRRP1; GRSF1; GSN; GSTK1; GSTM2; GSTZ1; GTF2E1; GTF3C5; GTF3C6; GTPBP8; GUK1; GXYLT1; H2AFV; H2AFY; H2AFY2; H2BFWT; H6PD; HADH; HADHA; HADHB; HAUS6; HCN2; HDLBP; HEATR1; HEATR5A; HEBP2; HELLS; HEPHL1; HES1; HFM1; HIAT1; HIATL1; HIC1; HIPK3; HIPK4; HIVEP1; HIVEP3; HKDC1; HLA-A; HLA-DMB; HLA-DPB1; HLA-DRB5; HLA-E; HLA-J; HMGA1; HMGB3; HMGN3; HMGN4; HMOX1; HN1L; HNRNPA2B1; HNRNPCL1; HOTAIR; HOXA3; HOXB3; HOXC4; HOXC9; HRH1; HS1BP3; HS2ST1; HS3ST6; HSCB; HSD17B10; HSD17B2; HSD17B6; HSPB7; HTATIP2; HTRA1; HTRA3; HYAL1; Hes1; ICAM5; ICMT; ID1; ID2; ID3; ID4; IDI1; IFI16; IFI44L; IFIT2; IFIT3; IFNAR2; IFRD2; IGFBP1; IGFBP3; IGFBP4; IGFBP7; IGFN1; IGSF2; IGSF21; IKBIP; IKBKE; IL11; IL15RA; IL18R1; IL1R1; IL24; IL27RA; IL6; IL6R; IL7; IL8; IL9R; ILDR1; ILF2; IMP3; IMPACT; INA; INF2; INO80C; INO80D; IPCEF1; IPPK; IQCE; IQCK; IQGAP1; IRAK3; IRF1; IRF3; IRF4; ITFG3; ITGA3; ITGA7; ITGB1; ITGB3; ITPRIP; ITSND2; IVD; IWS1; JAG1; JAG2; JAGN1; JAKMIP1; JUP; KANK1; KANK2; KANSL2; KAT2A; KAT7; KATNA1; KAZALD1; KCNA4; KCNC4; KCNK1; KCNK18; KCNK2; KCNRG; KCNS2; KCNS3; KDELR2; KDM2A; KDSR; KIAA0101; KIAA0355; KIAA0930; KIAA1102; KIAA1199; KIAA1217; KIAA1468; KIAA1546; KIAA1704; KIAA1804; KIAA1822; KIAA1967; KIF13A; KIF16B; KIF1B; KIF20A; KIF26A; KIF26B; KIF2C; KIF6; KIF7; KIFC1; KIRREL2; KLF15; KLF2; KLF4; KLF6; KLF9; KLHL14; KLHL24; KLHL28; KLHL42; KLRC3; KRI1; KRT14; KRT17P2; KRT19; KRT33A; L1CAM; L3HYPDH; LAD1; LALBA; LAMA1; LAMA4; LAMB3; LAMB4; LAMC1; LAMC2; LAMP2; LAPTM4A; LARP1; LAS1L; LASS2; LASS4; LCA5L; LCLAT1; LCN10; LDLR; LDLRAD4; LDLRAP1; LEPREL1; LGR5; LHX2; LILRA4; LIMCH1; LIMD1; LIMD2; LIN28A; LIN7A; LIN7C; LIPA; LIPE; LITAF; LLPH; LMAN2L; LMBRD1; LMBRD2; LMNA; LMNB1; LMO4; LNX2; LOC285908; LOC286077; LOC339924; LOC389844; LOC424442; LOC552891; LOC643224; LOC647309; LOC648998; LOC727940; LOC731453; LOC91431; LOXL1; LOXL4; LPCAT3; LPP; LRCH4; LRGUK; LRIG1; LRP10; LRP2; LRRC1; LRRC15; LRRC16; LRRC2; LRRC31; LRRC4; LRRC40; LRRC42; LRRC58; LRRC8C; LRRFIP1; LRRFIP2; LRRN1; LSM10; LSMEM2; LTA4H; LTBP3; LUC7L2; LYN;</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>LYPD3; LYRM1; LYSDM3; LYVE1; MAD2L2; MAGEB3; MAGED4; MAGED4B; MAGT1; MAL; MALL; MALSU1; MAML1; MAN1A2; MAN2A1; MAN2B2; MANBAL; MAP2K3; MAP3K3; MAP3K4; MAP3K7CL; MAP3K8; MAPK11; MAPK14; MAPK11P1L; MAPK7; MAPKAPK2; MAPKAPK3; MARCH11; MAVS_HUMAN; MAZ; MBD3; MBD6; MBNL1; MCAM; MCAT; MCCC1; MCF2; MCM2; MCM5; MCM7; MCP1; MDC1; MDFIC; MDK; MECP2; MED10; MED20; MED28; MED4; MEPE; MESDC2; METAP2; METTL7A; MFAP2; MFAP4; MFAP5; MFSD1; MFSD10; MFSD12; MIB2; MICA; MICAL1; MICAL2; MICALL2; MID1IP1; MINA; MISP; MKLN1; MKX; MLEC; MLH1; MLLT3; MLLT4; MLPH; MMP19; MMP26; MOBP; MOCOS; MOGS; MON1A; MORC4; MOSC2; MOV10; MPHOSPH10; MPHOSPH9; MPRIP; MRPL43; MRPL49; MRPS11; MRPS12; MRPS34; MSN; MSRA; MSRB3; MST1R; MST4; MT1A; MT1CP; MTCH1; MTDH; MTG1; MTHFSD; MTMR6; MTPN; MTUS2; MTX2; MUC1; MVB12A; MVD; MVK; MVP; MXD4; MYH11; MYH7B; MYH9; MYL6; MYLIP; MYLK2; MYO10; MYO19; MYOHD1; MYPN; Mapk14; NAA15; NAP1L3; NARG1; NARG2; NASP; NAT6; NBL1; NBPF12; NCAAPH2; NCF1; NCF1C; NCF2; NCMAP; NCOA3; NDE1; NECAP2; NEDD4; NEK6; NEK9; NEU4; NFATC1; NFATC3; NFIA; NFIB; NFIC; NFIL3; NFIX; NFKBIZ; NGDN; NID1; NID2; NIF3L1; NIP7; NKAP; NKAP_HUMAN; NKX2-5; NLGN4Y; NLRX1; NME4; NMNAT1; NM_022659.2; NM_182586; NNMT; NOC3L; NOD2; NOL10; NOL8; NOLA2; NONO; NOSIP; NPDC1; NPLOC4; NPM3; NPR1; NP_001013649.1; NP_001017964.1; NP_001034857.2; NP_001034881.1; NP_001073865.1; NP_001073910.1; NP_001073976.1; NP_001073995.1; NP_001074006.1; NP_055919.1; NP_061900.1; NP_073579.3; NP_078924.1; NP_079349.1; NP_115661.1; NP_443103.1; NP_443196.1; NP_612480.1; NP_659455.2; NP_660343.1; NP_689704.3; NP_775734.1; NP_775898.2; NP_839944.1; NP_847884.1; NP_954697.1; NR3C1; NR3C2; NR4A1; NR4A3; NRAS; NRF1; NRG1; NRP1; NRTN; NR_002157.1; NR_002823.1; NSL1; NSMAF; NSUN2; NSUN7; NT5C1B; NT5E; NTF4; NTHL1; NTMT1; NTN2L; NUB1; NUDT18; NUDT19; NUFIP2; NUMA1; NUP107; NUP50; NUPR1; NXF5; NXN; OAF; OASL; OBSCN; OCA2; OGFOD2; OLFM1; OPN3; OR2H2; OR4K13; OR4P4; ORC1; OSBP; OSBPL8; OSGEP; OTUD1; OTUD7A; OTX2; OXR1; P4HA1; P4HA2; P4HA3; PABPC4; PACSIN3; PAK3; PALB2; PALLD; PALM; PALM2; PAM; PANK2; PAPOLG; PAPSS2; PAQR3; PAQR5; PARK7; PARL; PARN; PARP14; PARP16; PARP9; PARVB; PBX1; PBXIP1; PCCB; PCDH8; PCNA; PCSK9; PDAP1; PDCL2; PDE3B; PDGFC; PDGFRL; PDLIM7; PDPR; PDSS1; PDZD3; PDZK1; PEA15; Peci; PECCR; PEMT; PENK; PEPD; PEPP2_HUMAN; PES1; PEX11G; PEX14; PEX16; PGF; PGGT1B; PGM1; PGM2; PGM5; PGRMC2; PHACTR2; PHC2; PHF17; PHF19; PHF21B; PHF6; PHF7; PHKA2; PHLDB1; PHYHD1; PI16; PI4K2B; PIAS1; PICALM; PIK3C2A; PIK3C2G; PIK3CA; PIM3; PIWIL4; PKD2L2; PKMYT1; PKP1; PLA2G4A; PLA2G4C; PLA2G7; PLAUR; PLDN; PLEC; PLEKHA1; PLEKHA4; PLEKHA7; PLEKHA8; PLEKHB1; PLEKHF2; PLEKHG4; PLEKHM2; PLIN3; PLLP; PLOD1; PLOD3; PLP2; PLSCR3; PLSCR4; PLXNA2; PLXNA3; PLXNB2; PMP2; PNP; PNPLA2; POC1B; POC1B-GALNT4; PODN; PODXL; POFUT1; POGLUT1; POLA1; POLG; POLR2B; POLR2J; POLR2L; POLR3G; POLR3GL; POP5; PORCN; PPAN; PPAP2B; PPARA; PPFIBP2; PPIF; PPP1R13L; PPP1R3B; PPP2R1B; PPP2R2A; PPP2R5D; PPRC1; PQBP1; QQLC3; PRAF2; PRB2; PRDM13; PRDM15; PRDX1; PREB; PRIM1; PRIM2A; PRKAG1; PRKCB; PRKCDBP; PRKCZ; PRKD1; PRLR; PRM3; PROC; PRPH; PRPS1; PRR14L; PRRG2; PRRX1; PRRX2; PRSS16; PRSS50; PSD4; PSG3; PSG9; PSKH1; PSL2_HUMAN; PSMA8; PSMB5; PSMC1; PSME3; PTBP1; PTBP3; PTGES; PTGS1; PTGS2; PTH2R; PTK7; PTP4A1; PTP4A2; PTPN11; PTPN12; PTPN14; PTPN9; PTPRA; PTPRB; PTPRJ; PTPRZ1;</p> |
|--|--|

| |
|---|
| <p> PTRF; PTTG1IP; PUS1; PUS3; PVRL2; PXN; PYCARD; Q49A53_HUMAN; Q5QHF1_HUMAN; Q5T1T5_HUMAN; Q5TIE3_HUMAN; Q5W0A0_HUMAN; Q6I955_HUMAN; Q6IBW5_HUMAN; Q6UWM6_HUMAN; Q6W4Z2_HUMAN; Q6YL45_HUMAN; Q6ZRI1_HUMAN; Q6ZSG3_HUMAN; Q6ZSU1_HUMAN; Q6ZT76_HUMAN; Q6ZU75_HUMAN; Q6ZW03_HUMAN; Q6ZWB7_HUMAN; Q8IXV1_HUMAN; Q8IZW4_HUMAN; Q8NOW1_HUMAN; Q8N8Z1_HUMAN; Q8NHH5_HUMAN; Q92815_HUMAN; Q96C48_HUMAN; Q96EQ7_HUMAN; Q96HZ0_HUMAN; Q96LZ6_HUMAN; Q96M18_HUMAN; Q96RM8_HUMAN; Q9BSY8_HUMAN; Q9BYX6_HUMAN; Q9H693_HUMAN; Q9H7R1_HUMAN; Q9H7S7_HUMAN; Q9Y2A2_HUMAN; QKI; QPCT; QRFPR; QSER1; QSOX1; RAB10; RAB11FIP5; RAB27A; RAB2A; RAB31; RAB32; RAB34; RAB38; RAB3GAP1; RAB3IL1; RAB8A; RAB9A; RAC1; RAD17; RAD51; RAD51AP1; RAET1E; RAG1AP1; RAI16; RAI2; RALGPS1; RAMP4_HUMAN; RANBP10; RAPGEF1; RAPGEF3; RARG; RARS; RASIP1; RASSF1; RASSF2; RASSF5; RAVER1; RAVER2; RBBP9; RBCK1; RBM22; RBM24; RBM28; RBM35A; RBM47; RBMS1; RBPJ; RBPMS; RC3H2; RCAN1; RCBTB2; RCC1; RCC2; RCL1; RDH10; RDH5; RECK; REEP2; RELA; REST; RFC3; RFFL; RFT1; RFWD3; RFX1; RFX2; RFX4; RFXDC1; RGS1; RGS10; RGS4; RHBDF1; RHBDL2; RHOA; RHOBTB2; RHOC; RHOG; RHOT2; RHOV; RIBC2; RILPL2; RIMS3; RIN1; RIPK2; RIPK4; RMND5B; RNASE2; RNASET2; RNF135; RNF141; RNF144B; RNF17; RNF213; RNF38; RNF41; RNF6; RNFT1; RNPEPL1; ROBO3; ROCK1; ROCK2; ROD1; ROM1; ROR1; RPIA; RPL19; RPL23; RPP25L; RPRD1B; RPS15; RPS6KA4; RPUSD1; RRAS; RRAS2; RRP15; RSAD1; RTDR1; RTTN; RUFY1; RUFY3; RUNX2; RXFP1; RXRG; RYK; RYR1; RYR3; Rab38; S100A2; S100G; S100Z; S1PR5; SAKS1_HUMAN; SALL1; SAMD10; SAMD11; SAMD4A; SAMS1; SBNO2; SC5D; SCAF11; SCAMP2; SCAMP4; SCGN; SCN3A; SDC4; SDCCAG3; SDCCAG8; SDE2; SDF2L1; SDK1; SEC11A; SEC14L3; SEC22C; SEC24D; SECTM1; SENP8; SEPT10; SEPT12; SEPT2; SEPT9; SERF2; SERINC2; SERP1; SERPINB2; SERPINB6; SERPINE1; SERPINF2; SERPINH1; SERTAD2; SERTAD3; SERTAD4; SF3B5; SFRS1; SFRS9; SFT2D3; SGK1; SGMS1; SGPL1; SGSM3; SH2B3; SH2D1B; SH2D3A; SH3KBP1; SH3PXD2A; SHC1; SHC3; SHE; SHMT2; SHPK; SIGLEC6; SIPA1L1; SIPA1L2; SIRT1; SIVA1; SIX4; SKIL; SLC12A8; SLC12A9; SLC13A2; SLC13A4; SLC15A4; SLC16A1; SLC16A6; SLC17A5; SLC1A3; SLC1A4; SLC22A18A5; SLC22A3; SLC22A5; SLC24A6; SLC25A16; SLC25A30; SLC25A36; SLC25A39; SLC25A45; SLC25A6; SLC26A2; SLC26A4; SLC26A5; SLC29A1; SLC2A4RG; SLC2A8; SLC30A3; SLC30A7; SLC31A1; SLC31A2; SLC35A2; SLC35A4; SLC35F3; SLC35F5; SLC35G1; SLC38A2; SLC38A5; SLC39A11; SLC39A3; SLC39A4; SLC43A3; SLC44A1; SLC44A2; SLC46A3; SLC50A1; SLC7A1; SLC9A9; SLCO4A1; SLITRK4; SLU7; SMAD5; SMAD9; SMARCA2; SMCR7L; SMIM12; SMOX; SMPD4; SMPDL3A; SMPDL3B; SMYD3; SNAI1; SNAI2; SNAP23; SNAPC2; SNED1; SNF8; SNRPB; SNRPD3; SNRPF; SNTA1; SNTB2; SNX12; SNX13; SNX16; SNX17; SNX18; SNX7; SNX9; SOGA2; SORBS1; SOS1; SOS2; SOX9; SP1; SP3; SPAM1; SPATA9; SPDL1; SPHK1; SPIN1; SPIN3; SPIRE1; SPOCD1; SPRR3; SPRTN; SPRY2; SPTA1; SPTBN1; SPTBN2; SPTY2D1; SQRDL; SRBD1; SREBF1; SREBF2; SRP9; SRPK3; SRSF3; SRSF5; SS18L2; SSFA2; SSNA1; SSTR3; SSU72; STAT3; STAT5A; STC2; STK16; STK36; STK38; STK38L; STOM; STOX1; STT3A; STX10; STX18; STX2; SUCLG2; SUGT1; SULF1; SULT1B1; SULT1E1; SUPT4H1; SURF4; SWAP70; SYCP1; SYMPK; SYNC; SYNE1; SYNGR2; SYNJ2BP; SYPL1; TAC4; TACSTD1; TADA2B; TAF1A; TAF2; TAGAP; TAGLN3; TANC2; TAOK1; TARBP1; </p> |
|---|

| | |
|--------------|--|
| | <p>TAS2R10; TAX1BP3; TBL1XR1; TBRG4; TBX19; TBX2; TBX22; TBXA2R; TCEAL4; TCEAL5; TCF3; TCOF1; TCTA; TDH; TDRD10; TDRKH; TEAD1; TERF2; TESC; TFAP4; TFB2M; TFEB; TFF1; TGDS; TGFB1; TGFB1I1; TGM1; TGM7; TGOLN2; THAP2; THEM6; THOC6; THOP1; THPO; TIA1; TIMM13; TIMM8B; TIMP3; TINF2; TIPIN; TIRAP; TJP2; TLN1; TLR3; TM9SF3; TMBIM1; TMC5; TMED1; TMED10; TMED5; TMED9; TMEFF2; TMEM102; TMEM104; TMEM109; TMEM112B; TMEM121; TMEM126B; TMEM128; TMEM132B; TMEM134; TMEM150; TMEM156; TMEM161A; TMEM173; TMEM179B; TMEM181; TMEM184B; TMEM248; TMEM41A; TMEM43; TMEM44; TMEM45A; TMEM5; TMEM54; TMEM61; TMEM79; TMEM91; TMTC2; TNFRSF11B; TNFRSF12A; TNFRSF13C; TNFRSF21; TNFRSF25; TNFSF11; TNFSF15; TNPO1; TNRC6B; TNS4; TOM1L1; TOMM34; TOPBP1; TOR3A; TP53INP1; TP63; TPCN2; TPD52L2; TPM1; TPP1; TPRA1; TPST1; TPST2; TRAIP; TRAPPC5; TRBV7-2; TREX2; TRFP; TRIB3; TRIM24; TRIM25; TRIM29; TRIM37; TRIM38; TRIM4; TRIM45; TRIM48; TRIM49; TRIM65; TRIM7; TRIP10; TRIP11; TRIP12; TROVE2; TRPC1; TRPC6; TRPS1; TRPV3; TRPV4; TSC22D1; TSC22D3; TSC22D4; TSEN54; TSHZ1; TSKU; TSN; TSPAN15; TSPAN6; TSPO; TSR2; TTC15; TTC17; TTC26; TTC7A; TTC8; TTLL3; TTN; TTY12_HUMAN; TTY8_HUMAN; TTYH1; TUB; TUBA1A; TUBA3C; TUBA3D; TUBB2B; TUBB4A; TUBB6; TUBE1; TWIST2; TWSG1; TXLNA; TYBN_HUMAN; TYK2; TYRP1; UBAP2; UBE2R2; UBL4A; UBL7; UBQLN3; UBXN2B; UGT1A10; UHMK1; UHRF1; ULBP1; ULBP3; ULK4; UMOD; UMPS; UNC5B; UNC5D; UNC79; USH2A; USP1; USP10; USP21; USP30; USP38; USP43; USP45; USP47; USP48; USP49; USP5; USP54; VAMP3; VAMP8; VANGL1; VASN; VAV1; VCAN; VDP_HUMAN; VIM; VIT; VKORC1; VNN2; VPS37B; VPS37C; VPS4B; VRK3; VWA2; WASF2; WASF4P; WBSCR16; WDR5B; WDR76; WFDC12; WIPF1; WISP2; WNT4; WNT5B; WRAP53; WTAP; XBP1; XDH; XKR3; XKRX; XRCC2; XRCC6; XR_017773.1; XR_017793.1; XR_019357.1; YBX1; YBX3; YKT6; YY1AP1; ZBED3; ZBED4; ZBP1; ZBTB2; ZBTB3; ZBTB6; ZBTB7B; ZCCHC11; ZCCHC17; ZCCHC24; ZCCHC7; ZCWPW2; ZDHHC14; ZDHHC19; ZFP36L1; ZFP36L2; ZFP69B; ZFYVE26; ZHX3; ZKSCAN3; ZKSCAN4; ZMPSTE24; ZMYM6; ZNF131; ZNF219; ZNF232; ZNF395; ZNF410; ZNF420; ZNF428; ZNF438; ZNF440; ZNF446; ZNF451; ZNF460; ZNF483; ZNF507; ZNF511; ZNF513; ZNF536; ZNF548; ZNF549; ZNF579; ZNF626; ZNF642; ZNF655; ZNF678; ZNF683; ZNF687; ZNF740; ZNF772; ZNF790; ZNHIT6; ZSCAN2; ZSCAN20; ZWINT; ZXDA; ZXDB; ZXDC</p> |
| hsa-miR-378i | <p>ACACA; AKT1; ARGFX; ARL8B; CACNG8; CYP20A1; DCTPP1; ESYT2; HAUS3; HIPK3; KCNJ6; LGSN; MYRF; NDST1; P4HB; PPARGC1B; PRKD2; RAP1B; RCC2; REST; SPA17; TGFB2; TXNL1; VPS37B; WDR33; WTAP; ZNF609</p> |
| hsa-miR-6165 | <p>ABCC6; AGO1; AGO2; AHNAK2; ALDOA; ALG9; AMER1; ASPH; ATP6AP1; BANP; C14orf142; C16orf74; C17orf49; C17orf85; CASP2; CAV1; CBX6; CCDC30; CCDC6; CCL16; CDC42SE1; CHAC1; CNIH; CNM2; COX6B1; CPSF2; CRKL; CS; DCTN4; DNAJC8; EIF4EBP1; ERGIC2; FADS1; FEM1A; FOLR1; GABARAP; GAS2L3; GRB2; HEYL; HIATL1; HIF3A; HOXA3; HPCAL1; IGSF3; JAG2; KIAA0226; KIF18B; KIF5A; KLF13; KREMEN1; KRT80; LINC00346; LMBR1L; LRTM2; LUZP1; MFRP; MPDU1; MRPS10; NCAN; NCOA3; NHS; NUFIP2; PCBD2; PER1; PNPLA6; POLR1B; PPMIL; RAB2A; RIMBP3C; RPRM; RPS6KA3; SCAMP4; SEMA4F; SERTAD3; SETD8; SFMBT2; SFT2D2; SH2B3; SH3BP4; SH3RF1; SIK1; SLC19A3; SLC25A43; TBC1D13; TBC1D28; TEAD3; TFAP2A; TRAF2; UBALD1; UBXN2A; UCK2; UTP15; VAV2; VMA21; ZBTB10; ZBTB44; ZC3H10; ZC3H4; ZNF101; ZNF69; ZSWIM1; ZSWIM4</p> |

| | |
|-----------------|---|
| hsa-miR-378a-3p | ACACA; ACAP2; ACSL4; ACTB; AGK; AGO1; AKT1; ALDOB; ARGFX; ARL8B; ASB16-AS1; B4GALNT3; BLOC1S3; BPTF; BRWD3; BYSL; C3orf38; CACNG8; CASC3; CCND2; CDK6; CEP164; CHAMP1; CHCHD4; CMTM6; CPNE1; CPSF7; CPT2; CSTF3; CYB5R3; CYP19A1; CYP20A1; DCLRE1B; DCTN4; DCTPP1; DDX39A; DHX15; DVL1; DYRK2; E2F5; ECH1; EDARADD; EEF1B2; EIF4H; ENO1; ERRFI1; ESYT2; FAM118A; FLNA; FNDC3B; FOXC1; FOXRED2; GALNT7; GMEB2; GOLGA8B; GRB2; HAUS3; HIC2; HIPK3; HIST1H2BD; HIST1H3H; HSP90AA1; HSPA1B; ID2; IGF1R; IGF2BP1; KCNJ6; KDM5C; KIAA1468; KLF10; KLF14; KLHL15; KPNA6; KREMEN1; KSR1; LAMP1; LDHA; LGSN; MAPK1; MLF1; MLX; MRPL37; MSC; MXD4; MYC; MYRF; NDE1; NDFIP1; NDFIP2; NDST1; NLGN2; NME4; NOLC1; NPNT; OCRL; OXSR1; P4HB; PCCB; PHACTR2; PML; PNISR; PPARGC1B; PRKD2; PSMA3; PTBP1; PTMA; RABEP2; RAP1B; RBAK; RCC2; REST; RNPS1; RPS7; RTN3; SEC31A; SLC22A23; SLC25A2; SOD1; SPA17; SREBF1; STARD7; STXBP1; STXBP3; SUFU; TCP1; TGFB2; TIGD1; TMEM199; TOB2; TRA2B; TRAF1; TRAFD1; TSEN2; TTC28; TUSC2; TXNIP; TXNL1; UBA52; USMG5; VEGFA; VIM; VPS13C; VPS37B; WDR33; WNK1; WTAP; YWHAZ; ZBTB14; ZNF100; ZNF239; ZNF473; ZNF609; ZNHIT3 |
| hsa-miR-139-3p | A2A3T8_HUMAN; AANAT; ABCB5; ABCB6; ABCC8; ABCF2; ABI3; ACOT7; ADA; ADAMTS13; ADAMTSL1; ADAMTSL4; ADARB2; ADC; ADFP; ADIG; ADPRH; ADPRHL1; ADSSL1; AGTPBP1; AHCY; AHDC1; AHNAK2; AHRR; AIRE; AKR1B1; AKR1CL2; AKR1D1; AKT1; AKT1S1; ALDH16A1; ALDH1A1; ALDOC; ALG14; ALOX15; AMDHD2; AN36B_HUMAN; ANKMY1; AP2M1; AP3D1; AP4M1; APBA2; APRT; AQP12A; AQP12B; AQP8; ARFRP1; ARHGAP10; ARHGEF1; ARPC4; ARV1; ASAH2B; ASAH2C; ASB10; ASB13; ASCC2; ATG2A; ATG9B; ATP2C2; ATP5A1; ATP5G2; ATP6V0B; ATXN3L; AVPI1; B2M; B3GALNT2; B4GALT2; BAD; BARHL1; BATF; BAZ2B; BCAR1; BCAT2; BIN1; BIN3; BMP1; BMP1A; BPI; BRD9; BRE; BRSK1; BRUNOL5; BTBD6; C10orf107; C10orf22; C10orf35; C10orf82; C10orf92; C11orf21; C14orf1; C14orf180; C15orf27; C16orf35; C16orf45; C16orf68; C17orf49; C17orf50; C17orf59; C17orf75; C17orf81; C19orf16; C19orf31; C19orf35; C19orf51; C19orf57; C1orf127; C1orf166; C1orf215; C1orf63; C1orf67; C1orf86; C1orf95; C20orf112; C20orf117; C20orf119; C20orf24; C20orf28; C20orf57; C20orf59; C20orf75; C21orf13; C21orf2; C21orf56; C21orf67; C2orf40; C3orf25; C3orf39; C3orf42; C4orf23; C4orf36; C4orf8; C6orf129; C6orf134; C6orf146; C6orf148; C7orf34; C7orf48; C8orf17; C8orf32; C8orf76; C9orf127; C9orf19; C9orf53; C9orf86; CA4; CACNA1C; CADPS2; CALML3; CALR; CAMK2B; CAMLG; CAMTA2; CAPG; CASKIN1; CASP10; CASP9; CASZ1; CATSPER4; CBFA2T3; CBLB; CBY3; CCDC117; CCDC12; CCDC36; CCDC37; CCDC57; CCDC71L; CCL19; CCL24; CCL3; CD164L2; CD1D; CD40; CD79A; CDC14A; CDC2; CDC20; CDC42; CDC42EP2; CDC6; CDH22; CDH24; CDH26; CDK5RAP1; CDSN; CDX2; CENPM; CENTD3; CETP; CHEK1; CHMP4B; CHN2; CISH; CJ057_HUMAN; CKB; CLDN15; CLDN22; CLEC4A; CLEC4G; CLN3; CLRN3; CLSTN2; CNO; CNOT2; CNTNAP2; COG2; COG4; COL27A1; COL5A3; COLQ; CORT; CPO; CPT1C; CRABP1; CRADD; CRCP_HUMAN; CRT3; CSF3; CSK; CSNK1D; CSNK2A1P; CTAG2; CTNND2; CTSA; CTTN; CXYorf3; CXorf36; CXorf40B; CYB561D2; CYP4A11; CYP4A22; DACT1; DACT2; DAOA; DAPK3; DAXX; DCBLD1; DCLRE1C; DCTN4; DDX19A; DDX31; DEFB111; DENND1C; DENND3; DGUOK; DHRS4; DHRS4L2; DHRS7B; DHX30; DIS3; DKFZp781N1041; DLGAP1; DLL3; DLX6; DNAH8; DNAJB6; DNAJC16; DNAJC7; DNAL1; DOCK1; DOCK8; DPM2; DRD1IP; DTYMK; DUOX1; DUSP26; DUX2; EAPP; EDC4; EDG1; EHBP1; EHBP1L1; EHD3; EIF2B2; EIF4A3; EIF5AP1; ELAC2; ELL3; EMX1; EN1; ENTPD2; ENTPD8; |

| | |
|--|---|
| | <p>EP400; EPC1; ERAL1; ETFA; ETV7; EXOSC7; F10; F7; FAM102B; FAM109B; FAM162A; FAM20C; FAM3A; FAM55C; FAM60A; FAM83H; FAM89B; FANCG; FBXL18; FBXO36; FCGR1B; FDXR; FGF22; FGF3; FKBP6; FLOT2; FLT4; FLYWCH1; FN3K; FOS; FOXB1; FOXC1; FOXJ1; FOXL2; FSCN1; FUZ; FXYD5; G7C_HUMAN; GAGE4; GAK; GCDH; GCS1_HUMAN; GDF5OS; GFM2; GFOD2; GFRA1; GIPR; GJA4; GJB1; GLI3; GMPR; GNAI2; GPLD1; GPR146; GPR157; GPR161; GPR44; GPRC5D; GPRIN1; GPX3; GPX7; GRAMD1B; GRIA1; GRIK3; GRK4; GRK5; GRM2; GRM5; GRN; GSC; GSCL; GSH2_HUMAN; GSS; GTPBP4; GUCY1A2; GYLTL1B; GZMM; H2AFX; HADHA; HAND2; HAPLN2; HAS1; HCC1_HUMAN; HCRT; HDCC3; HEBP1; HERPUD1; HES7; HEXDC; HIP1R; HIST1H1A; HIST1H1D; HIST1H2AH; HIST1H2BN; HIST1H4K; HIST2H2AA3; HIST2H2AA4; HLA-A; HLA-B; HLA-G; HMX2; HNMT; HNRNPC; HOXA7; HOXB6; HPDL; HPS4; HSD17B12; HSD17B6; HSP90AB1; HTATSF1; HTR3E; IER2; IER5; IFI44; IFRD2; IGFBP1; IGHV3-74; IGKV2-40; IGLL1; IGLL3; IGLV1-44; IGSF9B; IL2RG; IL4R; ILK; ILVBL; IMPG2; INPP5A; INPP5F; IPPK; IQCE; IRX1; IRX6; ITGA4; ITGAM; ITGB1BP3; ITGB2; ITGB4; IVNS1ABP; JAKMIP2; JMJD2C; JUND; KCNAB2; KCNAB3; KCNIP2; KCNK4; KIAA0802; KIAA0892; KIAA1305; KIAA1509; KIAA1539; KIAA1618; KIAA1751; KIF1A; KIF26B; KIF6; KIRREL; KLHDC6; KLHL21; KLK14; KLK5; KLK8; KMO; KNDC1; KRT27; KRT35; KRT71; KRT80; KRT84; KRTAP19-2; KRTAP9-9; LAGE3; LBP; LCE1A; LCE2A; LCE4A; LCN12; LCN6; LEMD1; LEMD2; LHX4; LIMD2; LIME1; LMAN2; LMOD2; LMTK3; LOC146429; LOC388532; LOC645402; LOC647591; LOC648998; LOC727826; LOH12CR1; LRPPRC; LRRC33; LRRC45; LRRC46; LRRC8B; LRTOMT; LST1; LTBP3; LTBP4; LY6G6C; LY6H; LY9; LYPLA2; MAEA; MAP2K2; MAP3K4; MAP4K1; MAPK10; MAPK15; MARK2; MAST4; MATN4; MCCC1; MCRS1; ME2; MESDC1; MESP2; METTL1; METTL7B; MGEA5; MICA3_HUMAN; MLLT4; MMP7; MON1A; MPST; MRPL9; MRPS16; MRPS18B; MSH5; MSRB2; MT1JP; MTCH1; MTDH; MTHFD1; MTMR11; MUC4; MUC6; MYBPC3; MYL3; MYO16; MYO1A; MYO9A; MYOM1; NADK; NANOS1; NBPFF5; NBPFF6; NCF1; NCF1C; NCKAP1L; NDUFB5; NDUFC2; NDUFV1; NEO1; NETO1; NEUROD2; NFATC1; NFX1; NISCH; NKX2-2; NLGN4X; NLRP1; NME3; NM_001011700.1; NM_001040457.1; NM_006651.3; NM_012196.1; NM_022372.3; NM_207400; NOC2L; NOL10; NOTUM; NPAS3; NP_001001693.1; NP_001006656.1; NP_001010977.1; NP_001013694.3; NP_001013765.1; NP_001019827.1; NP_001025058.1; NP_001026789.1; NP_001028721.1; NP_001034857.2; NP_001073956.1; NP_001073972.1; NP_056409.1; NP_057578.1; NP_060312.1; NP_071745.1; NP_073574.1; NP_078924.1; NP_113654.3; NP_689902.2; NP_694978.2; NP_775813.1; NP_777577.1; NP_859073.2; NP_877438.2; NP_940973.1; NP_982276.1; NP_997331.1; NP_998891.1; NR6A1; NRG3; NRIP3; NSMCE1; NSUN7; NT5C2; NT5E; NTN2L; NUA1; NUDT18; OASL; OBSCN; OFCC1; OGFR; ONECUT1; OPA3; OPTC; OR10W1; OR5P3; ORAI2; OTOP3; OTUD7A; OXA1L; P2RX2; P2RY4; P2RY8; PACSIN2; PADI4; PAEP; PAOX; PARK2; PARL; PARP10; PAX5; PCDHB2; PDGFRA; PDGFRL; PERQ1; PEX11G; PEX26; PEX6; PFKL; PFKP; PFTK1; PGAM5; PGF; PHF19; PIGO; PKIA; PKIG; PKMYT1; PLA2G4B; PLA2G4F; PLA2G5; PLCB3; PLDN; PLOD3; PLP1; PNPO; POLA1; POLE; POLR1C; POLR2H; POU3F2; PPP1R14C; PRDM11; PREP; PRKACB; PRKACG; PRKCZ; PRMT2; PRMT8; PROX1; PRPF3; PRR9; PRRG2; PRRT3; PSMA7; PSMD13; PSMD8; PTCRA; PTGER3; PTPRN2; PTPRS; PTX3; PVRL2; PWP2; PYDC1; PYY; Q13060_HUMAN; Q14546_HUMAN; Q14603_HUMAN; Q5H8V2_HUMAN; Q5T400_HUMAN; Q6IBW5_HUMAN; Q6PJS5_HUMAN; Q6VEP2_HUMAN; Q6VEP3_HUMAN; Q6VEP5_HUMAN; Q6XYE2_HUMAN;</p> |
|--|---|

| | | |
|--|---|--|
| <p> Q6ZN61_HUMAN; Q6ZQP8_HUMAN; Q6ZRB0_HUMAN; Q6ZSU1_HUMAN; Q6ZUP0_HUMAN; Q6ZV46_HUMAN; Q6ZVH1_HUMAN; Q76B61_HUMAN; Q8IVR1_HUMAN; Q8N6X1_HUMAN; Q8N950_HUMAN; Q8NBV6_HUMAN; Q8NHA3_HUMAN; Q96EG3_HUMAN; Q96M18_HUMAN; Q9BR93_HUMAN; Q9H960_HUMAN; Q9UI77_HUMAN; RASD1; RASL11A; RASL12; RBCK1; RBM28; RBM8A; REM1; REPS1; REXO1; RG9MTD1; RGL3; RGS10; RGS12; RGS19; RGS3; RGS7; RGS1; RHBG; RHOH; RILP; RNASET2; RNPEPL1; RP11-98I6.3; RP9; RPAIN; RPLP2; RTN2; RUSC1; RUTBC3; RYR1; SBNO2; SCAP; SCARF2; SCG5; SCRT2; SDCBP2; SDF2L1; SDK1; SEC14L2; SEPT8; SERF2; SERPINA2; SERPINA6; SF3B5; SFXN4; SHOX; SHOX2; SHQ1; SIDT2; SIT1; SIX5; SKIP_HUMAN; SKP2; SLC15A2; SLC15A4; SLC19A1; SLC25A23; SLC25A39; SLC25A43; SLC2A8; SLC32A1; SLC37A2; SLC38A4; SLC39A12; SLC39A3; SLC43A3; SLC4A1; SLC5A6; SLC6A18; SLC6A8; SMARCB1; SMCR7L; SMIM7; SMPDL3B; SMTN; SMYD3; SNIP_HUMAN; SNRNP27; SNRNP70; SNX2; SOD3; SORBS2; SOX10; SOX18; SOX3; SOX4; SPAG11B; SPATA4; SPC24; SPON2; SPR; SPTAN1; SRP54; SRPX2; SSBP2; SSH1; SSNA1; SSU72; SSX1; ST3GAL2; ST6GALNAC4; STRA13; STRA6; SUSD1; SUSD2; SYT15; SYT6; SYT7; SYT8; TAC4; TAGAP; TARDBP; TARS; TAS1R1; TASP1; TBC1D10A; TBX20; TBX21; TCF3; TCHP; TEC; TEX264; TFAP2A; TFCP2; TH1L; THOC4; THRAP5; THY1; TICAM1; TJP1; TLE1; TLR3; TMC8; TMEM112B; TMEM145; TMEM163; TMEM16M; TMEM170A; TMEM18; TMEM188; TMEM2; TMEM54; TMEM59L; TMEM87B; TMEM91; TMOD1; TMPRSS13; TMUB1; TNFRSF10C; TNFRSF4; TNIP2; TNNC2; TNNT3; TNRC18; TOR3A; TP53I13; TPRX1; TRAPPC6A; TRDN; TREM1; TRIM14; TRPM6; TSGA10; TSPAN10; TSPAN16; TSPYL2; TTBK2; TTLL5; TTLL6; TUBD1; TXNL4B; UBAC1; UBE2G1; UCN3; UCP2; UGT2A1; UMOD; UNC5CL; UNC93A; UQCRCQ; URGCP-MRPS24; URM1; USP11; USP20; USP42; VAPB; VGLL1; VNN2; VPS4A; VWA1; VWCE; WDR13; WDR18; WDR24; WDR27; WDR34; WDR60; WDR8; WIBG; XRCC3; XR_016086.1; XR_017799.1; XR_017846.1; XR_018109.1; ZAP70; ZBTB32; ZBTB7A; ZDHHC4; ZFP36; ZNF155; ZNF276; ZNF403; ZNF486; ZNF550; ZNF585B; ZNF589; ZNF659; ZNF765; ZNF777; ZNF785; ZNHIT1; ZSWIM7; hCG_2040376 </p> | <p> Q6ZP14_HUMAN; Q6ZQP9_HUMAN; Q6ZRU5_HUMAN; Q6ZUD9_HUMAN; Q6ZUQ5_HUMAN; Q6ZV81_HUMAN; Q6ZVP2_HUMAN; Q7L0L9_HUMAN; Q8N446_HUMAN; Q8N7D3_HUMAN; Q8N985_HUMAN; Q8NFD4_HUMAN; Q96CK5_HUMAN; Q96I42_HUMAN; Q96NA9_HUMAN; Q9BZU6_HUMAN; Q9NT86_HUMAN; QSOX2; RAB34; RABEP2; RAD23A; </p> | <p> Q6ZQP6_HUMAN; Q6ZQS5_HUMAN; Q6ZSF8_HUMAN; Q6ZUH9_HUMAN; Q6ZUY1_HUMAN; Q6ZVE9_HUMAN; Q6ZWG2_HUMAN; Q86VG9_HUMAN; Q8N5G0_HUMAN; Q8N8E6_HUMAN; Q8NAM0_HUMAN; Q8NGA9_HUMAN; Q96DR3_HUMAN; Q96K91_HUMAN; Q96NJ7_HUMAN; Q9H693_HUMAN; Q9P0C7_HUMAN; </p> |
|--|---|--|

| | |
|--------------|--|
| hsa-miR-133b | A4GALT; AAMP; AANAT; AARS2; ABCA2; ABCF2; ACAT2; ACTRT2; ADAM15; ADAMTSL1; ADARB2; ADMR; ADORA3; ADPRHL2; ADRA1D; AHCY; AIM2; AIRE; AKAP9; AKT1; ALG12; ALOXE3; ALPI; ANAPC4; ANGPT2; ANGPT4; ANGPTL4; ANKRD13D; ANKRD44; ANKRD47; ANKRD5; ANKZF1; AOX1; AP1B1; AP1GBP1; AP2A1; AP2S1; AP3B2; APBA3; APOB; APPL2; AQP10; AQP3; ARHGAP17; ARHGAP30; ARID3A; ARL14; ARPC1B; ASB10; ASB3; ASCC3L1; ATG4D; ATP13A3; ATP1A4; ATP6AP2; ATP7B; ATP8B3; ATXN7L2; AXIN2; B4GALT2; B4GALT7; BAALC; BARHL1; BAT2D1; BAT4; BAT5_HUMAN; BCAS4; BCDIN3; BCL2L2; BCL2L7P1; BCMO1; BHLHB8; BID; BOLA1; BRI3; BRSK1; BRUNOL4; BST2; BTBD14A; BTK; BTN2A1; BTN2A3; C10orf31; C10orf68; C11orf24; C11orf53; C11orf59; C11orf63; C14orf119; C14orf121; C16orf14; C16orf24; C16orf59; C16orf79; C17orf64; C18orf21; C18orf22; C19orf36; C19orf53; C1orf172; C1orf176; C1orf179; C1orf192; C1orf2; C1orf201; C1orf213; C1orf26; C1orf63; C1orf89; C20orf112; C20orf117; C20orf57; C20orf70; C20orf96; C22orf28; C2orf21; C2orf53; C3orf25; C4orf10; C4orf22; C5orf25; C5orf4; C6orf129; C6orf153; C6orf166; C6orf184; C6orf192; C7orf27; C8orf74; C9orf155; C9orf19; C9orf86; CABIN_HUMAN; CABP1; CACNG1; CAP1; CAPSL; CARD11; CASKIN1; CC2D1A; CCDC103; CCDC124; CCDC39; CCDC57; CCDC78; CCDC85B; CCL19; CCNC; CCNI; CCR3; CCR7; CCS; CCT3; CD1C; CD2; CD2BP2; CD300LG; CD33; CD40LG; CD84; CDC42; CDH3; CDH4; CDK13; CDK5R1; CENPB; CETN3; CFH; CHCHD3; CHCHD6; CHDH; CHMP3; CHR1; CHST8; CLIC1; CLK2; CLN3; CLPB; CLTA; CLYBL; CMTM1; CMTM4; CMYA1; CNN2; CNOT1; COL5A3; COPS3; COQ4; COX6B1; COX7A2; COX7C; CPAMD8; CPNE3; CPSF6; CRLF3; CROCC; CRP; CRSP8; CSAG1; CSAG2; CSAG3B; CSF2; CSF2RA; CSF3R; CSK; CSNK1G3; CSPG4LYP1; CTBP2; CTGF; CTH; CTNNBIP1; CTNND1; CUGBP1; CXCL11; CXCR4; CXorf31; CYB5A; CYB5R1; CYP2A7; CYP4X1; D2HGDH; DAPK2; DAXX; DCAKD; DCLRE1A; DCST1; DCTN1; DDB2; DDIT4; DDX31; DDX41; DECR2; DKKL1; DLGAP3; DMAP1; DMBT1; DNAH17; DNAJB1; DNAJB5; DNAJB6; DNAJC7; DNAL4; DNASE1L2; DNM2; DOCK6; DOK1; DQX1; DRD4; DRD5; DSG3; DUSP1; DUSP23; DUSP9; DUX4L9; DYNC1LI1; DYRK1B; EBP; ECEL1; EDG5; EFEMP1; EGFR; EGLN2; EHBP1; EHMT1; ELF2; ELF3; EMD; EMID1; EMX1; ENPEP; EPHA1; ERG; ETV2; ETV7; EVI1; EVX1; FABPE_HUMAN; FAIM; FAM107A; FAM110A; FAM116B; FAM160B1; FAM22B; FAM22C; FAM40A; FAM57B; FARP2; FBXW9; FCAMR; FEV; FGD3; FGF1; FGFR1; FKBP2; FLAD1; FLI1; FMO6P; FNDC8; FOLR2; FOSL2; FOXC1; FOXJ1; FOXL2; FOXP3; FOXQ1; FRS3; FRY; FSCN1; FUCA1; FURIN; FUS; FUT7; FXR2; FZD9; GABARAP; GABBR1; GALE; GALR1; GARNL3; GCAT; GCKR; GCN5L2; GDI2; GDNF; GEMIN4; GFER; GGTLA1; GHITM; GJA9; GLI1; GLOD5; GLS2; GNGT2; GNMT; GNPDA1; GNPTG; GOLT1A; GPI; GPR158; GPR161; GPR172A; GPR175; GPR42; GPR6; GPR65; GPR84; GPX7; GRIA3; GRTP1; GSC; GSTCD; GSTP1; GTF3C3; GZMM; H1FNT; HAND2; HAO2; HCK; HCN2; HCN4; HDAC6; HECTD3; HEXIM2; HIP1R; HIST2H2AC; HLA-B; HLA-C; HLA-DRB1; HLA-G; HLA-J; HNRGT_HUMAN; HNRPLL; HORMAD2; HOXA3; HOXB5; HPGD; HS6ST2; HSD17B3; HSFY2; HSPBAP1; HTATIP; HTR1B; HYAL4; ICAM1; IDH2; IER2; IER3; IGF1R; IL17D; ILK; ILVBL; IMPDH2; ING1; INTS5; INTU; IRX6; ITGA11; ITGA3; ITGB7; ITPKA; ITPKB; ITPR1; IZUMO1; JAM2; KCND3; KCNF1; KCNH2; KCNH6; KCNN4; KEAP1; KHDRBS1; KHSRP; KIAA0241; KIAA1045; KIAA1245; KIAA1429; KIAA1539; KIAA1602; KIF2C; KLF15; KLHDC3; KLHDC7A; KLK8; KRT37; KRT71; KRTAP10-10; L1TD1; LAMB3; LARP6; LCE1C; LCE2D; LDLR; LHFPL5; LHX5; LOC146429; LOC284417; LOC388564; LOC643205; LOC730322; LOH11CR2A; LRCH4; LRRC16; LRRC30; |
|--------------|--|

| |
|--|
| <p> LRRC45; LRRC49; LRRC56; LRRC62; LRRC7; LSM14B; LY6D; LY6G6D; LY9; LYL1; MAFF; MAL; MAP3K11; MAP3K6; MARCH9; MARVELD3; MATK; MC2R; MCL1; MDC1; MECR; MED10; MED8; MET; MGST1; MINA; MLLT3; MMEL1; MMP14; MMP20; MMP26; MMP28; MMP9; MOBP; MORG1_HUMAN; MORN1; MPV17L; MRC2; MRPL37; MRPL54; MRPS2; MS4A4A; MS4A8B; MSGN1; MST1; MT- ND1; MTHFD1L; MUC13; MXD3; MYCBP2; MYH1; MYH9; MYO1F; MYO5A; MYOG; MYPN; NAGPA; NAGS; NCBP1; NCF4; NCOA3; NDRG1; NECAP2; NEFM; NEIL1; NEXN; NFATC2; NFATC4; NFRKB; NFS1; NID2; NKX1-1; NKX2-2; NLGN4Y; NLRX1; NME1; NME4; NM_001013739.1; NM_001080452.1; NM_014187.2; NPBWR1; NPIP; NP_001007126.1; NP_001008404.1; NP_001009993.2; NP_001017920.1; NP_001017980.1; NP_001025045.1; NP_001034885.1; NP_001073952.1; NP_056210.1; NP_061157.2; NP_569736.1; NP_612392.1; NP_631913.2; NP_653219.1; NP_659410.3; NP_689672.2; NP_690852.1; NP_699199.2; NP_775754.1; NP_877438.2; NP_938204.1; NP_997284.1; NR0B2; NR1I2; NR1I3; NR2F1; NRIP3; NRM; NRSN1; NR_001278.1; NUBP1; NUP214; NXPH3; ODC1; OGDHL; OGFOD2; OLFM4; OLIG3; OR10G8; OR4C12; OR4K2; OR52N4; OR8B8; OTUB1; P2RY2; P4HA3; P54762-3; PANX2; PARP10; PBX2; PDE1A; PDE1C; PDE6D; PDIA3; PDXP; PDZD3; PES1; PEX11G; PFDN2; PGAM1; PGAM1_HUMAN; PGAM4; PGLS; PHF19; PHLDA2; PHLDB1; PIB5PA; PIGU; PIK3CD; PITX3; PKHD1; PKM; PKM2; PLA2G4C; PLA2G6; PLA2G7; PLAU; PLCD1; PLCE1; PLCL2; PLD2; PLD3; PLEKHA3; PLEKHG6; PLP1; PLXDC2; PLXNB1; PM14_HUMAN; PODXL2; POLD1; POLE4; POLR1A; POLR2A; POP4; POU3F3; PPAP2C; PPIB; PPP1R12C; PPP1R14C; PPP2CB; PPP2R2D; PRAF2; PRAM1; PRCP; PRDM16; PREX1_HUMAN; PRF1; PROK1; PSCA; PSMB9; PTBP2; PTGER3; PTGES2; PTHR1; PTMA; PTPRD; PTPRH; PTPRK; PUS3; PXMP2; PYDC1; Q14229_HUMAN; Q3C1V8_HUMAN; Q580R0-2; Q58FF2_HUMAN; Q5T344_HUMAN; Q5T740_HUMAN; Q6P094_HUMAN; Q6ZNY1_HUMAN; Q6ZP58_HUMAN; Q6ZS33_HUMAN; Q6ZTC8_HUMAN; Q6ZTN9_HUMAN; Q6ZTZ0_HUMAN; Q6ZUE9_HUMAN; Q6ZVX8_HUMAN; Q7Z2S2_HUMAN; Q8IYX2_HUMAN; Q8ND95_HUMAN; Q8NDA8_HUMAN; Q8NHB3_HUMAN; Q96EQ7_HUMAN; Q96FU4_HUMAN; Q9BSF9_HUMAN; Q9BTX9_HUMAN; Q9BZU2_HUMAN; Q9NRE7_HUMAN; Q9NSI7_HUMAN; Q9NW00_HUMAN; QPCTL; RAB3A; RABEP2; RAG1AP1; RAPGEF3; RAPH1; RASGRP2; RAVR1; RB1CC1; RBMX; RBMXL1; RBP1; RCE1; RCL1; RDH12; RDH16; RDH8; RERG; RFC3; RFXANK; RGL3; RGS9; RHOA; RHOC; RHOQ; RHOT2; RING1; RNASET2; RNF103-CHMP3; RNF168; ROGDI; ROM1; RPAP1; RPL35A; RPL8; RPS19BP1; RQCD1; RSHL2; RSPO1; S100A14; S100A9; SAE2; SAMD11; SAMD4B; SAP30L; SCAP; SCEL; SCG2; SDCCAG3; SEC11C; SEC61B; SEMA5B; SEMG1; SEMG2; SERINC3; SERPINA11; SERPINH1; SESN3; SF3B4; SGMS2; SGSH; SH3BP2; SH3TC1; SHANK1; SHANK3; SHBG; SHC3; SLBP; SLC12A9; SLC17A1; SLC22A20; SLC23A1; SLC26A10; SLC27A5; SLC2A6; SLC2A7; SLC30A7; SLC35A2; SLC39A3; SLC41A1; SLC41A3; SLC45A1; SLC4A1; SLC4A11; SLC4A2; SLC7A1; SLCO1B3; SMARCD1; SMC1A; SMUG1; SNX1; SNX15; SNX17; SOLH; SP1; SPATA3; SPECC1; SPHK2; SPRR1A; SPRR2A; SPTB; SPTBN5; SQLE; SQRDL; SRCRB4D; SREBF2; SRPX2; STAC3; STARD10; STARD3; STK19; STK3; STOML1; STT3A; STX5; SUMF1; SUMF2; SUMO1P3; SUPT16H; SYAP1; SYT5; TAF1; TAGLN; TAGLN2; TAS2R10; TBC1D10C; TBX6; TCEAL6; TCP11; TDRKH; TFAP2D; TGFB1; TGM6; THAP3; THUMPD3; TJP2; TLE1; TMCC2; TMCO6; TMEM128; TMEM129; TMEM142A; TMEM175; TMEM180; TMEM29; TMEM37; TMEM39B; TMEM52; TMEM70; TMEM81; TMEM9; </p> |
|--|

| | |
|--------------|--|
| | TMM29_HUMAN; Tmprss11f; Tnfrsf13c; Tnfrsf4; Tnfrsf6b; TNK1; TNP1; TNPO2; TOM1L2; TOP3A; TPSB2; TRIM17; TRIM3; TRIM34; TRIM67; TRIM71; TRMT12; TRO; TRPM4; TRPM6; TSEN54; TSGA13; TSPAN11; TSSK4; TTC24; TTC25; TTLL5_HUMAN; TTLL6; TTN; TTYH1; TUBA4A; TWF2; TXNL2; TXNRD3NB; TYK2; TYR; UBAP2; UBAP2L; UBE1; UBIQ_HUMAN; UNC119; UNC13D; UPP1; USP19; VN2R1P; VPS11; VPS54; VRK3; WBSR17; WDR90; WFDC5; WFDC6; WHSC2; WNT7B; WRNIP1; XCR1; XR_016172.1; XYLB; YBX2; YIPF2; YLPM1; ZBTB37; ZBTB7B; ZC3H14; ZDHHC1; ZDHHC4; ZFP28; ZFYVE9; ZHX3; ZIC4; ZMAT4; ZMYND10; ZNF131; ZNF219; ZNF335; ZNF350; ZNF354A; ZNF385; ZNF580; ZNF593; ZNF628; ZNF710; ZNHIT1; ZSCAN16; hCG_2000329; hCG_2015269 |
| hsa-miR-378c | ACACA; AKT1; ANO4; ARGFX; ARL8B; CACNG8; CYP20A1; DCTPP1; DDX17; ESYT2; HAUS3; HIPK3; KCNJ6; KDM8; LGSN; MYRF; NDST1; P4HB; PPARGC1B; PRKD2; RAP1B; RCC2; REST; RPS7; SEC31A; SPA17; TGFB2; TXNL1; VPS37B; WDR33; WTAP; ZNF609 |
| HBII-85-29 | |
| hsa-miR-378f | ACACA; AKT1; ARGFX; ARL8B; CACNG8; CYP20A1; DCTPP1; ESYT2; HAUS3; HIPK3; KCNJ6; LGSN; MYRF; NDST1; P4HB; PPARGC1B; PRKD2; RAP1B; RCC2; REST; SPA17; TGFB2; TXNL1; VPS37B; WDR33; WTAP; ZNF609 |
| hsa-miR-1184 | ARL5C; ATG12; BDP1; CAPN1; CEP89; CREBRF; CRK; CRKL; CSNK2A1; DCC; DICER1; DNASE1L3; DRAXIN; EHD3; EIF1AX; ENPP2; ERN1; FAM98A; FBXL20; FEM1A; G3BP1; GCC1; GGA2; GLUL; GPCPD1; GSTO2; HIST1H2BK; HMGA1; HOXA13; IBA57; IDH3A; IL6R; JPH2; KDELR1; KIAA1549; LAX1; LSM14A; LY6G6E; MIS18A; MIS18BP1; MPDU1; MRS2; MTA1; NLRC5; NOA1; NPY4R; NR6A1; NUMB; OTOF; PANK3; PDPR; PHF12; PICALM; PIKFYVE; PLIN5; PLXND1; POLDIP2; RAB1A; RNF11; SESN2; SETD1B; SF1; SLC25A45; SLC30A3; SLC6A4; SMARCE1; SNX9; SRSF9; STX16; SYNRG; TECPR1; TMED10; TMEM109; TMEM132C; TMEM170A; TNFAIP1; UBE2G1; UBE2H; VGLL4; VPS8; XPO5; ZBTB24; ZDHHC6; ZMIZ2; ZNF442; ZNF483 |
| hsa-miR-378d | ACACA; AKT1; ARGFX; ARL8B; CACNG8; CYP20A1; DCTPP1; ESYT2; HAUS3; HIPK3; KCNJ6; LGSN; MYRF; NDST1; P4HB; PPARGC1B; PRKD2; RAP1B; RCC2; REST; SPA17; TGFB2; TXNL1; VPS37B; WDR33; WTAP; ZNF609 |

| | |
|----------------|---|
| hsa-miR-490-5p | <p>A1A5D9_HUMAN; ABCB9; ABCC10; ABCC2; ACAA1; ACRC; ADAM30; ADAMTS16; ADAMTS20; ADI1; ADIG; ADRB1; AGBL4; AGPAT1; AGTRL1; AHRR; AKAP3; AKAP4; AKR1C4; AKR7A2; AKT2; ALDH1B1; ALG6; ALKBH1; ALKBH3; ALS2CL; AMAC1L1; AMY2B; ANGPTL6; ANK1; ANKRD37; ANKS4B; ANTXRL; AP3B1; AP4E1; APBA1; APOBEC3D; APOC2; APOC3; APP; ARHGAP19; ARHGAP24; ARL4D; ARL9; ARMC6; ARPP19; ASB10; ASB14; ASCC2; ASCL4; ASPH; ATP13A4; ATP2C2; ATP6V0D2; ATP6V0E1; ATP6V1G3; ATP8A1; AUP1; AVPR2; BAD; BAHCC1; BCL7C; BCL9L; BCOR; BGN; BLM; BLNK; BMP4; BMPR1B; BNIPL; BPTF; BPY2C; BRMS1; BTBD16; BTG4; BTNL2_HUMAN; BYSL; C10orf62; C10orf65; C10orf68; C10orf99; C11orf63; C12orf42; C13orf15; C14orf131; C14orf151; C14orf159; C15orf33; C17orf28; C17orf42; C17orf53; C17orf57; C18orf10; C19orf34; C19orf57; C1orf111; C1orf136; C1orf160; C1orf19; C1orf192; C1orf31; C1orf43; C1orf89; C2; C20orf134; C20orf52; C21orf34; C2orf25; C3; C3orf32; C3orf34; C4orf28; C4orf32; C6orf113; C6orf115; C6orf123; C6orf157; C6orf163; C6orf168; C6orf199; C6orf32; C8A; C8B; C8orf42; C9orf40; C9orf5; CA5BL; CACNG8; CAD; CAGE1; CALM3; CAPN3; CASP10; CASP8; CBR1; CBX2; CCDC128; CCDC21; CCDC24; CCDC29; CCDC37; CCDC77; CCDC92; CCNB1; CCRN4L; CD22; CDC123; CDC16; CDC2L1; CDH19; CDKL3; CDX2; CEBPG; CENPE; CHRDL2; CHRM3; CHRNA1; CHRNA4; CLEC4M; CLN3; CLUL1; CNDP2; CNNM2; CNOT8; CNTN6; COL13A1; COL23A1; COL6A2; COMMD1; CPNE7; CPO; CPSF6; CRLF3; CRMP1; CRTAC1; CRYBA4; CSAG2; CSN3; CST6; CST8; CST9L; CTF1; CTNBP1; CWF19L2; CX3CL1; CXADR; CXorf27; CXorf56; CXorf58; CYP4A11; CYP4A22; CYP4B1; CYP4F3; CYP4Z1; DAB1; DCP1A; DCTN3; DDT; DDX10; DDX20; DDX27; DDX49; DEFB119; DENND1C; DEPDC2; DFNB31; DHFRP1; DHRS1; DHX29; DHX30; DLL4; DLX5; DMBT1; DPH1; DSC1; DTD1; DUSP12; DUSP13; DUSP14; DVL1; DYNLL1; DYNLRB2; EBP; EEF1E1; EFHC2; ELL3; ELOVL7; EMB; EML2; EMR3; EPHA4; EPS8L2; EPS8L3; ERGIC3; ESR2; EXOC1; EYA4; F8A1; F8A2; F8A3; FAM113B; FAM114A1; FAM40A; FAM5B; FAM82A; FAM83H; FBLN1; FBXO16; FBXO2; FCRL1; FCRLA; FGD4; FGL1; FLT4; FMNL1; FOLR1; FOS; FOXRED1; FRAS1; FRK; FSIP2; FUS; FZD8; GABRB2; GAPDHS; GAPVD1; GBA2; GBGT1; GCH1; GCSH; GDAP2; GEM; GFM2; GGNB1_HUMAN; GGTL3; GIF; GIGYF1; GIT2; GLE1L; GLIS1; GLUDP5; GLYAT; GMNN; GOLT1A; GON4L; GPBAR1; GPR107; GPR137C; GPR158; GPR176; GPR177; GPR22; GPX5; GSS; GSTA4; GSTM2; GTPBP3; GUCA1A; GUCY1B2; H2BFM; H2BFWT; HAGH; HBE1; HCC1_HUMAN; HDC; HIPK2; HLA-C; HLA-DMA; HLA-DQA1; HMGCL; HMGCS2; HNF4A; HNRPLL; HOOK2; HOXB5; HPCAL1; HRG; HS3ST1; HS6ST3; HTR7; HYAL2; IBRDC3; IDH3G; IFNA5; IFNGR2; IGBP1; IGHV4-28; IGKV2D-29; IGLC2; IGLV3-10; IGSF22; IL13RA1; IL17RD; IL19; IL1F10; IL1R1; IL20RA; IL20RB; IL23A; IL31; ILF3; INCENP; INT9_HUMAN; INTS7; IQCA; ISCA1; ISL1; ITIH5L; JAKMIP1; JMJD1A; KBTBD4; KBTBD5; KCNA1; KCNIP2; KCNJ8; KCNMB1; KCNN2; KCNQ1; KCNS3; KDEL2; KEL; KIAA0090; KIF11; KIF27; KIF6; KLC1; KLC4; KLF12; KLK13; KRT10; KRT20; KRT6A; KRTAP21-1; KRTAP5-9; LCE1D; LCE1E; LDHB; LENG9; LEPRE1; LGI1; LGR5; LHFPL4; LHX9; LILRA1; LILRA3; LILRA5; LIME1; LIMS3; LIMS3_HUMAN; LINS1; LOC145814; LOC388564; LOC645277; LOC645402; LOC645836; LOC728386; LOR; LPXN; LRFN5; LRRC17; LRRC22; LSAMP; LTB4DH; LTK; LY6G6D; LZTR1; MAGEB6; MAL; MANBA; MAP2K2; MAP3K10; MAPK7; MARCH8; MASP2; MAT1A; MC1R; MEF2B; MEPE; METAP2; METTL1; METTL6; MFAP1; MGP; MLF1; MLH3; MLKL; MLL5; MLXIP; MOGAT3; MOV10L1; MR1; MRPL54; MTHFR; MUSK; MYCBP2; MYH3; MYL2; MYLK; MYO18B; MYOG; MYPN; MYT1_HUMAN;</p> |
|----------------|---|

| |
|---|
| <p>N6AMT2; NAP1L6; NAT10; NAT9; NCAPG2; NCL; NDUFV1; NEDD9; NELF; NFATC2; NFRKB; NGRN; NID1; NKD1; NKX2-5; NLE1; NLRP3; NM_001080452.1; NOTCH4; NOX5; NPAL2; NPLOC4; NPM2; NPR2; NPSR1; NP_001010976.1; NP_001013646.1; NP_001013739.1; NP_001025045.1; NP_001035155.1; NP_001035160.1; NP_001070249.1; NP_001073942.1; NP_056002.1; NP_060761.2; NP_076999.1; NP_079363.1; NP_115813.1; NP_115988.1; NP_653310.1; NP_689827.1; NP_689930.1; NP_710154.1; NP_775949.1; NP_874361.1; NP_958804.1; NRM; NR_001547.1; NR_002823.1; NT5E; NUBP2; NUDT16; NUF2; NUP210; NXPH3; OASL; OBSCN; OCIAD1; ONECUT1; OPN1SW; OPRS1; OR1D2; OR2M1P; OR5AU1; OR5K1; OR5K2; OR6S1; OR7E5P; OR7E85P; OR7E91P; OR7G2; OR8A1; OR8G1; P1768_HUMAN; PAK3; PANK2; PARP6; PASD1; PCBP1; PCBP2; PCDH12; PCDHB5; PCNT; PCNXL2; PDE8B; PDE9A; PDHA2; PECAM1; PELO; PER1; PGAM5; PGM3; PGPEP1; PHLDB1; PIB5PA; PIGB; PIGC; PIGS; PIK3AP1; PIK3C2A; PIK3CA; PITPNM1; PKD1L2; PKD2L1; PKN2; PKN3; PLAC1; PLCE1; PLCH1; PLEKHM2; PLOD3; PMPCA; PODN; POGK; POLA2; POLD4; POLR2E; POLR3D; PON3; PPEF1; PPIA_HUMAN; PPP1R12C; PPP1R13B; PPP1R3A; PPP2R5B; PRAF2; PRDM11; PREB; PRELID1; PRKCQ; PRL; PRMT5; PRPF19; PSMA6; PSMB9; PSMD1; PSORS1C2; PSPC1; PTC3; PTCH2; PTH; PTPLA; PTPRA; PTPRCAP; PTPRD; PTPRK; PYDC1; Q15288_HUMAN; Q3BEM1_HUMAN; Q4VXZ3_HUMAN; Q562T6_HUMAN; Q5JRB8_HUMAN; Q5TDR7_HUMAN; Q5TEL3_HUMAN; Q5VZ27_HUMAN; Q659G3_HUMAN; Q6KAL5_HUMAN; Q6W4Z2_HUMAN; Q6YL47_HUMAN; Q6ZP42_HUMAN; Q6ZPC6_HUMAN; Q6ZR74_HUMAN; Q6ZRG3_HUMAN; Q6ZRP5_HUMAN; Q6ZSE8_HUMAN; Q6ZT42_HUMAN; Q6ZTR4_HUMAN; Q6ZUG0_HUMAN; Q6ZV13_HUMAN; Q6ZV81_HUMAN; Q6ZW86_HUMAN; Q86SY8_HUMAN; Q86W86_HUMAN; Q86YR2_HUMAN; Q8IZ67_HUMAN; Q8N402_HUMAN; Q8N811_HUMAN; Q8N9E6_HUMAN; Q8NA00_HUMAN; Q8NGD7_HUMAN; Q8NGP1_HUMAN; Q8NH46_HUMAN; Q8NH75_HUMAN; Q8NH98_HUMAN; Q8NHB5_HUMAN; Q8NHC0_HUMAN; Q8NHC1_HUMAN; Q8TBU5_HUMAN; Q8TC17_HUMAN; Q8WZ02_HUMAN; Q96IR2_HUMAN; Q96M56_HUMAN; Q9BSF7_HUMAN; Q9BVW6_HUMAN; Q9BYU5_HUMAN; Q9H052_HUMAN; Q9H354_HUMAN; Q9H606_HUMAN; Q9NSV7_HUMAN; Q9P136_HUMAN; Q9P113_HUMAN; Q9UFQ7_HUMAN; Q9Y6V0-3; RAB11FIP4; RAB3IP; RABGAP1L; RAD1; RAPIGDS1; RASA2; RASGRF2; RASIP1; RASSF3; RBM18; RBPJL; RFXDC2; RGS4; RGS8; RHOC; RIC3; RILP; RIPK2; RNASE6; RNF113B; RNF168; RNF170; RNF190; RNF6; ROR2; RPL21; RPS6KA4; RPS6KL1; RSAD1; RSN1L; RSF1; RTN4IP1; RUFY4; S100P; SARDH; SARS2; SASH1; SBNO2; SCN1A; SCN2A; SCN3A; SDF2; SELV_HUMAN; SEMA3A; SEMA4F; SEMG1; SEMG2; SEPT4; SEPT6; SERF2; SERPINA3; SERPINB10; SERPINB6; SETD3; SF3B3; SFRS8; SIRT5; SLBP; SLC13A3; SLC15A4; SLC16A7; SLC25A33; SLC25A42; SLC26A4; SLC28A1; SLC29A3; SLC2A3; SLC33A1; SLC35E2; SLC39A12; SLC4A11; SLC4A1AP; SLC6A16; SLC6A4; SLC7A13; SLC7A4; SLC8A1; SLCO4A1; SLN; SMR3B; SNCB; SNF8; SOAT2; SOD2; SOHLH2; SORCS1; SPACA4; SPAG11A; SPAG11B; SPANXN4; SPATA5; SPG7; SPNS2; SPRR2F; SPSB4; SPTBN1; SRA1; SRP9; SSX1; SSX2; SSX2_HUMAN; SSX3; SSX4; SSX4B; SSX5; SSX6; SSX7; SSX8; SSX9; STARD13; STIM1; STRA6; STRC; STX4; SULT1B1; SUSD1; SUSD4; SYNC1; SYNE2; TAGLN2; TAOK1; TBC1D10C; TBCA; TBCK_HUMAN; TBX6; TDO2; TDRKH; TF; TFAM; TFDP3; TGIF2LY; TLX1; TM4SF19; TMC03; TMEM132D; TMEM145; TMEM148;</p> |
|---|

| | |
|--------------|---|
| | <p>TMEM151; TMEM163; TMEM167A; TMEM17; TMEM37; TMEM81; TMEM90A; TMPRSS13; TMPRSS9; TNFSF11; TNNI1; TOM1L2; TOMM22; TRAPPC1; TRAV38-1; TREX2; TRGV11; TRIM17; TRIM34; TRIM48; TROVE2; TSGA10; TSPAN11; TSPY1_HUMAN; TSPYL2; TTC32; TTC35; TUBB1; TUBB2C; TXK; TXNRD1; TYRP1; U464_HUMAN; UB17L_HUMAN; UBXD6; UCP2; UGDH; UGT3A1; UIMC1; UPB1; UROC1; USP15; USP48; UVRAG; VEGFC; WARS; WDR37; WDR4; WDR90; WFDC13; WNT7A; XKR4; XPO5; XRCC1; XRN2; XR_015585.1; XR_016233.1; XR_016379.1; XR_017860.1; XR_018109.1; XR_018506.1; YBX1; YWHAH; ZAN; ZCCHC7; ZFYVE9; ZKSCAN4; ZMAT2; ZNF143; ZNF16; ZNF221; ZNF224; ZNF235; ZNF263; ZNF28; ZNF30; ZNF33A; ZNF397; ZNF423; ZNF530; ZNF578; ZNF606; ZNF611; ZNF643; ZNF684; ZNF688; ZNF695; ZNF701; ZNF761; ZNF763; ZNF777; ZSCAN20; hCG_1640785; hCG_1642425</p> |
| hsa-miR-378e | <p>ACACA; AKT1; ARGFX; ARL8B; CACNG8; CYP20A1; DCTPP1; ESYT2; HAUS3; HIPK3; KCNJ6; LGSN; MYRF; NDST1; P4HB; PPARGC1B; PRKD2; RAP1B; RCC2; REST; SPA17; TGFB2; TXNL1; VPS37B; WDR33; WTAP; ZNF609</p> |
| hsa-miR-375 | <p>A1A5D9_HUMAN; A4D0Y5_HUMAN; ABCA1; ABHD11; ABHD4; ABHD8; ABI2; ABO; ACOT7; ACSL3; ACSL4; ACSL6; ACTB; ADAM7; ADARB2; ADAT2; ADCK2; ADHFE1; ADIPOR2; ADPRHL2; ADRA1B; AEBP2; AGPAT5; AGRP; AGTPBP1; AHCYL1; AHDC1; AKAP4; AKAP7; AKR7A2; ALKBH7; ALMS1; ALS2CR7; AMMECR1; ANAPC10; ANKRD1; ANKRD34; ANKRD37; ANKRD46; ANPEP; ANXA3; AP2A1; AP3B1; AP4B1; APBB1IP; APBB2; APH1B; APOB; APPL2; APR2_HUMAN; AQP11; AQR; ARHGAP11A; ARHGAP17; ARHGAP29; ARHGEF5; ARL2BP; ARL4C; ARMC3; ARNTL2; ARPM1_HUMAN; ARSI; ASAP2; ASB1; ASMTL; ASPM; ATBF1; ATG7; ATP2B2; ATP2B3; ATP5I; ATP6V0C; ATP6V1H; ATXN7L1; AVP; AXL; AZI2; B3GALNT1; BAK1; BATF2; BAZ1A; BBS10; BCAS2; BCL10; BCL2; BCL2A1; BCL2L11; BDH2; BFAR; BID; BIN1; BIN2; BIRC3; BMX; BOD1L1; BSN; BUD31; C10orf108; C10orf79; C10orf83; C11orf49; C11orf54; C11orf60; C12orf29; C12orf52; C13orf18; C14orf142; C14orf159; C14orf44; C15orf41; C15orf57; C17orf49; C17orf50; C17orf68; C18orf24; C19orf15; C19orf26; C1GALT1; C1QB; C1QBP; C1orf110; C1orf133; C1orf146; C1orf162; C1orf34; C1orf62; C20orf116; C20orf159; C20orf173; C20orf181; C20orf187; C20orf26; C20orf58; C20orf59; C20orf85; C21orf55; C21orf57; C21orf88; C2orf34; C3orf31; C3orf32; C4orf34; C5; C6; C6orf114; C6orf118; C6orf99; C9orf53; C9orf58; C9orf68; C9orf70; CAB39; CACNA1B; CACNA1C; CADM1; CALU; CAMK2B; CARD8; CASK; CASP3; CBS; CBWD2; CBWD3; CBX3; CCDC107; CCDC115; CCDC117; CCDC59; CCDC88A; CCDC88B; CCDC94; CD27; CD300C; CD72; CDADC1; CDC123; CDC42; CDCA7L; CDH20; CDH23; CDKN2B; CDR2; CDY1; CEL; CELF2; CENPF; CENPO; CEP128; CEP19; CEP44; CEP57L1; CEP70; CFL2; CHAC1; CHGB; CHM; CHPF; CHPT1; CHRM3; CHST7; CHSY1; CKAP2; CKAP4; CLCA4; CLDN1; CLDN7; CLK3; CLSPN; CMAS; CMTM1; CMTM4; CNIH4; CNN3; CNOT10; CNOT2; CNTN1; CNTNAP4; COG2; COL12A1; COL16A1; COL27A1; COL5A3; COQ3; COQ4; CORO1C; COX17; COX20; COX5A; COX7A1; COX8C; CPOX; CPSF3L; CR1L; CRABP2; CREB3; CREM; CRIM1; CRLF1; CRLF3; CRSP3; CRYBA4; CRYBB2; CRYZL1; CSAG2; CSAG3B; CSTF2; CT47_HUMAN; CTDSP2; CTGF; CTNNA3; CTSC; CTSZ; CUL5; CXADR; CYB5R2; CYP20A1; CYP2U1; DACH1; DAPK3; DARC;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p> DAZAP2; DCAKD; DCG13_HUMAN; DCHS2; DCTN5; DCUN1D4; DEFB119; DEK; DEPDC1; DESI1; DGKD; DHH; DHX38; DIP2C; DISP2; DLG4; DLX1; DMPK; DNAH11; DNAJB11; DNAJC1; DNAJC2; DNAJC8; DNMT3B; DOK3; DOK7; DOLK; DPF2; DPM1; DPY19L1; DPY30_HUMAN; DPYSL3; DR1; DSG4; DUS1L; DUSP23; DUSP6; DUT; DYNLRB2; E4F1; EBAG9; EBF3; EBPL; EDF1; EEA1; EFCAB4B; EFN2; EFTUD2; EGFL8; EGFR; EGR4; EIF2A; EIF2AK2; EIF2C3; EIF2S1; EIF4EBP2; EIF4G3; ELAVL2; ELAVL4; ELL2; ELOVL5; EMC3; EML3; EMP1; ENAH; ENOPH1; ENTPD2; EPB49; EPHB6; EPRS; ERBB2; ERCC3; ERP44; ESPNL; ESX1; EXO1; EXOC3L2; EXOC6; EXT1; F3; FABP5; FADS1; FAH; FAM100A; FAM110C; FAM126B; FAM18B2; FAM196B; FAM200B; FAM20C; FAM3A; FAM3C; FAM63B; FAM80A; FAM83E; FAM89A; FAM90A1; FAM90A10; FAM90A18; FAM90A3; FAM90A7; FAM90A8; FAM90A9; FAM96A; FAP; FASTKD3; FBLN1; FBP2; FBXL13; FBXO24; FBXO8; FCER1A; FCGBP; FCGR1B; FEZ1; FEZF2; FGR; FIGNL1; FKBP1A; FKBP1B; FKHL18; FOLR1; FOXB1; FOXB2; FOXD3; FOXE1; FOXP3; FSTL3; FUSIP1; FUZ; FYT1D1; FZD4; FZD8; G2E3; GABBR1; GABRA6; GAL3ST4; GALT; GAS8; GATA6; GATAD1; GBP7; GCM2; GDAP1; GFM2; GGTLA4; GHRL; GKAP1; GLB1; GLIS1; GLRX2; GLRX5; GLT6D1; GLYAT; GMCL1L; GMFB; GOLGA4; GON4L; GPBAR1; GPR116; GPR146; GPR153; GPR157; GPR39; GRM5; GRP; GRPEL2; GRPR; GRRP1; GSC; GSN; GTPBP4; GUF1; GZMB; HABP2; HARS; HAS2; HAVCR1; HBE1; HCFC1R1; HCG27; HDAC8; HDHD1; HERPUD1; HEY1; HIF3A; HIST1H4L; HIST2H3A; HIST2H3C; HK2; HLA-DMA; HLA-F; HLX1; HN1; HOMER2; HOXB13; HOXB3; HOXC11; HOXD1; HPSE2; HR; HRK; HRSP12; HSD17B13; HSF1; HSFY1; HSP90AA1; HSPB2; HTATIP2; HTR6; HYAL2; IARS2; ICAM4; ICOSLG; IDNK; IFI6; IFIT1; IFT46; IFT80; IGF1R; IGFBP3; IGSF11; IL13RA1; IL17D; IL17RA; IL18RAP; IL1RAP; IL8RA; IMMT; IMP4; INSIG2; IQCE; IQCH; ISL2; ITGB1; ITIH4; JAG1; JAK2; KCNAB3; KCNK16; KCNMA1; KCNN4; KCNQ2; KCNQ5; KCTD10; KCTD4; KDSR; KHK; KIAA0232; KIAA0274; KIAA0513; KIAA0802; KIAA1109; KIAA1191; KIAA1324L; KIAA1524; KIAA1529; KIAA1600; KIAA1683; KIAA1804; KIAA1822; KIAA1822L; KLF8; KLHDC8B; KLHL32; KLHL7; KLK10; KLRB1; KPNA4; KRT25; KRT8; KRTAP13-4; LAMA2; LAMB1; LAP3; LARP6; LASP1; LCN1L1; LCP2; LDHB; LEPROTL1; LHFPL2; LHX2; LHX5; LIMD2; LIMK2; LITAF; LMAN2; LMCD1; LOC342865; LOC652517; LOC652679; LOC728378; LOC729569; LOC730803; LONP1; LOXL1; LPCAT1; LPP; LRFN1; LRFN3; LRP1; LRP5L; LRRC8D; LSM12; LST1; LUC7L; LUC7L2; LY6G6D; LYPD5; MAB21L1; MAEA; MAEL; MAGEH1; MAL2; MAP2; MAP2K4; MAP3K4; MAP3K8; MAPKAP1; MARCH2; MAST4; MAT2B; MATK; MATR3; MBD2; MCTP1; MECP2; MED8; MEP1A; METTL2A; METTL2B; METTL5; MFSD1; MICALL1; MIER1; MIR17HG; MKL2; MKRN1; MKRN3; MLEC; MLL; MMD; MND1; MNS1; MON2; MOSPD3; MPG; MPP5; MR1; MRAS; MRE11A; MREG; MRPL12; MRPL38; MRPL43; MRRF; MS4A8B; MT1DP; MTDH; MTMR10; MTP18_HUMAN; MTPN; MUC1; MUSK; MUSTN1; MX2; MYBL1; MYC; MYH9; MYL3; MYO18B; MYOM2; NAGPA; NAT10; NBPF5; NCAM1; NCAPG2; NCOA7; NCOR2; NDST1; NDUFA10; NEK10; NELFCD; NELL1; NETO2; NEUROD6; NFE2L2; NIN; NIPBL; NKX2-3; NLE1; NMB; NM_014187.2; NM_138781; NOLA1; NOLC1; NOX1; NOX4; NPB; NPPA; NPPB; NPSR1; NPVF; NP_001001710.1; NP_001006656.1; NP_001009993.2; NP_001013663.1; NP_001013740.1; NP_001013765.1; NP_001019853.1; NP_001020762.1; NP_001032308.1; NP_001073961.1; NP_001074315.1; NP_001074319.1; NP_008951.1; NP_056409.1; NP_056996.2; NP_060810.1; NP_060887.1; NP_065930.2; NP_079425.2; NP_291024.1; NP_612420.1; NP_653326.3; NP_665806.1; NP_689672.2; NP_689812.2; </p> |
|--|--|

NP_689885.3; NP_689902.2; NP_705833.2; NP_817124.1; NP_899231.1;
 NP_954697.1; NP_991330.1; NP_997325.2; NRBP1; NRSN1; NR_002217.1;
 NSD1; NSFL1C; NT5C1B; NT5C2; NTHL1; NTRK3; NTSR2; NUDT21;
 NUDT6; NUFIP2; NUMB; NUP54; NUPL1; NUPL2; NUS1; NXF2;
 NXF2_HUMAN; NXT2; ODC1; ODF2; OGFOD1; OPA1; OPTC; OR2L1P;
 OR3A3; OR5D14; OR6F1; OR8U1; OSBPL6; OSBPL8; OSBPL9; OTOF;
 OTX1; OXNAD1; PABPC1; PABPC3; PACS2; PACSIN2; PAFAH1B1;
 PAFAH2; PAN3; PANX2; PAPD4; PAQR8; PARG; PARN; PARP1;
 PARP15; PARP4; PBXIP1; PCDH7; PCDHB5; PCGF5; PCYT1B; PCYT2;
 PDGFC; PDHA1; PDK1; PDK3; PDLIM5; PEBP1; Peci; PEO1; PEX11B;
 PEX13; PEX16; PFDN1; PFKFB1; PFKFB3; PFN1; PGM2; PHACTR2;
 PHF20L1; PHF3; PHKA1; PHLDA1; PHLDA2; PHLPP1; PHTF1; PHTF2;
 PHYHD1; PIB5PA; PICK1; PIGB; PIK3CA; PIK3IP1; PIPOX; PITX1;
 PKIG; PKN2; PLAG1; PLCB4; PLCG2; PLCZ1; PLEK2; PLEKHA3;
 PLEKHA8; PLEKHG4; PLEKHG5; PLEKHM2; PLK4; PLXND1;
 PNLIPRP1; PNMA6B; PNRC1; POC1B; POFUT2; POLR3B; POMC;
 POMZP3; POP4; POP5; POT15_HUMAN; POTE2_HUMAN; POU4F2;
 PPARGC1B; PPCS; PPP1R11; PPP1R14D; PPP1R2; PPP2R3C; PPP3R1;
 PRDX1; PRDX3; PRKAG2; PRKAR1B; PRKCA; PRKX; PRLHR; PROCR;
 PROM1; PROS1; PROZ; PRPF39; PRRT3; PRSS16; PRSS36; PRX; PSIP1;
 PSMB8; PSME4; PSRC1; PSTK; PTDSS2; PTP4A2; PTPMT1; PTPN1;
 PTPN12; PTPN4; PTPRB; PWP2; Q2VIQ3_HUMAN; Q5T6G7_HUMAN;
 Q5T7K4_HUMAN; Q5W0Q5_HUMAN; Q6NSB1_HUMAN;
 Q6NZ63_HUMAN; Q6P6C6_HUMAN; Q6PJD4_HUMAN;
 Q6UXR8_HUMAN; Q6YL47_HUMAN; Q6ZMM0_HUMAN;
 Q6ZPB9_HUMAN; Q6ZPC2_HUMAN; Q6ZSH7_HUMAN;
 Q6ZTB5_HUMAN; Q6ZU70_HUMAN; Q6ZUG1_HUMAN;
 Q6ZVM2_HUMAN; Q6ZW13_HUMAN; Q7L3Y3_HUMAN;
 Q86UW0_HUMAN; Q8N377_HUMAN; Q8N824_HUMAN;
 Q8N8D0_HUMAN; Q8N9G9_HUMAN; Q8N9V7_HUMAN;
 Q8TB02_HUMAN; Q8TBT3_HUMAN; Q969L1_HUMAN;
 Q96CK5_HUMAN; Q96EZ6_HUMAN; Q96M56_HUMAN;
 Q99777_HUMAN; Q9NRE4_HUMAN; Q9NWC8_HUMAN;
 Q9NYD4_HUMAN; Q9P160_HUMAN; Q9Y641_HUMAN; RAB10;
 RAB28; RAB3A; RAB3B; RAB3D; RAB3IP; RAB6A; RALGPS1;
 RANBP3; RAP2C; RAPGEF1; RAPGEF3; RASD1; RASIP1; RASSF8;
 RB1CC1; RBBP8; RBM8A; RBP7; RBPJ; RCN2; RDH11; RDM1; REEP3;
 RGS12; RGS7; RHO; RHOA; RHOQ; RIMS3; RING1; RINT1; RLF;
 RMDN3; RNASEH2B; RND2; RNF113B; ROM1; ROR2; RPGR;
 RPGRIP1L; RPN1; RPN2; RPUSD1; RPUSD4; RRAGB; RRAGC; RTCD1;
 RTN2; RUNX2; RWDD3; RXRB; RYR2; S100A13; S100A3; S100A7L2;
 SAMD10; SAMD11; SAMD4A; SAMD9; SARDH; SCLY; SCN10A; SDC1;
 SDCCAG3; SDHALP2; SEC23A; SEC24A; SEC24C; SEC61A2; SEC61G;
 SEMA3C; SEMA5B; SENP1; SENP3; SEP15_HUMAN; SERINC4; SERP1;
 SERPINA4; SERPINI2; SERTAD2; SESN1; SET; SETD5; SETD7; SETD8;
 SFT2D2; SGMS2; SGOL2; SH3BP4; SH3D19; SHB; SIGLEC12; SIPA1L3;
 SIRPD; SIRT5; SIVA1; SKA2; SLAMF1; SLC12A7; SLC15A3; SLC16A2;
 SLC22A11; SLC25A10; SLC25A11; SLC25A15; SLC25A29; SLC25A42;
 SLC25A5; SLC30A3; SLC35A1; SLC35A3; SLC35B4; SLC39A11;
 SLC3A1; SLC45A4; SLC46A2; SLC4A1AP; SLC4A2; SLC6A13; SLC6A3;
 SLC6A6; SLC7A1; SLC7A6; SLC7A9; SLPI; SMAD6; SMNDC1; SMR3B;
 SMYD2; SNAPC1; SNAPC4; SNCB; SNIP_HUMAN; SNPH; SNRPA1;
 SNX25; SOX21; SP1; SP110; SPACA3; SPAG9; SPAM1; SPATA1;
 SPATA19; SPECC1; SPESP1; SPIC; SPOP; SPRED1; ST4S6_HUMAN;
 ST7L; STAMBP; STAMBPL1; STAP2; STK38L; STMN3; STOML2;
 STPG1; STRBP; STRC; STT3A; STX3; STX6; SUB1; SUPT4H1; SUZ12;
 SYNCRIP; SYNE2; SYT15; TAF2; TAF3; TAP2; TAS1R1; TBC1D5;
 TBC1D7; TBL1XR1; TBX18; TBX19; TBX5; TCEA3; TCF1; TCF12;

| | |
|--------------|--|
| | <p>TCF2; TCF20; TCL1B; TEKT2; TESC; TF; TFF3; TFRC; TGFB2; TGM1; TGM2; THRA; THRAP4; THSD4; TIAL1; TIMM17A; TIMM8A; TLCD1; TLE1; TM7SF2; TMC1; TMED5; TMED8; TMEFF2; TMEM106B; TMEM126B; TMEM142A; TMEM145; TMEM161A; TMEM16G; TMEM170; TMEM170A; TMEM176B; TMEM186; TMEM25; TMEM26; TMEM55A; TMEM74B; TMEM9; TMEM91; TMPRSS4; TMTC4; TMX3; TNFRSF4; TNFSF13; TNNT3; TNNT3; TNPO3; TNS1; TNS3; TNXB; TOR1AIP2; TP53; TPD52L1; TPO; TPR; TPRG1L; TRAPPC6B; TRAV23/DV6; TRBV30; TRIM15; TRIM3; TRIM66; TRIO; TRMT10A; TRPC1; TRPM3; TRPS1; TRRAP; TSC22D2; TSNARE1; TSR2; TTC18; TTC7B; TTC9C; TTL11; TTY13_HUMAN; TUBGCP2; TYMS; UBAC1; UBE3A; UBLCP1; UBN2; UBQLN2; UCHL3; UFD1L; UGCG; UNC13B; UPF3A; USP1; USP10; USP29; USP31; USP36; USP46; USP53; USPL1; UTP6; UXS1; VASN; VAX2; VBP1; VEZT; VGLL4; VMO1; VPS37D; VPS39; VSIG9; WDR1; WDR12; WDR24; WDR25; WDR34; WDR45; WDR6; WDR62; WFIKKN1; WHSC1L1; WIPF3; WNK2; WRNIP1; WTAP; WWC1; WWC2; XCL2; XIAP; XPO7; XPR1; XRCC6; XRCC6BP1; XR_015341.1; XR_017497.1; XR_017693.1; XR_017846.1; YAP1; YBX1; YIPF1; YWHAZ; YX002_HUMAN; YY1AP1; YY2; Z658B_HUMAN; ZBED1; ZBTB20; ZBTB46; ZBTB8; ZBTB8A; ZC3HAV1; ZCCHC13; ZCCHC6; ZDHHC11; ZDHHC12; ZDHHC7; ZFH2; ZFP36L2; ZFP91; ZFPM2; ZH2C2; ZNF197; ZNF281; ZNF30; ZNF397; ZNF404; ZNF438; ZNF446; ZNF462; ZNF467; ZNF470; ZNF540; ZNF571; ZNF579; ZNF614; ZNF645; ZNF658; ZNF658B; ZNF659; ZNF771; ZNF785; ZNF799; ZP3; ZUBR1</p> |
| hsa-miR-203a | <p>A1A4W8_HUMAN; ABCE1; ABHD14A; ABL1; ACMSD; ACN9; ACO2; ACTL6A; ACTRT1; ACVR1; ACVR2B; ADAM20; ADAMTS6; ADRA1A; AGK; AHCTF1P; AKR1C1; AKT2; AKT3; ALAS1; ALDH1A3; ALG5; ALOX15; ALS2; AMPD1; ANG; ANKRD13B; ANKRD18A; ANKRD30A; ANKRD34; ANKRD37; ANKRD7; ANP32A; ANUBL1; ANXA4; ANXA6; APBB1IP; API5; APLP1; ARD1B; ARHGEF28; ARID1A; ARID2; ARID3B; ARNTL; ARNTL2; ARPP19; ARSK; ASAP1; ASNA1; ASPA; ASPHD1; ATM; ATP5G3; ATP5J; ATPBD4; AURKC; B3GALNT2; B3GALT1; BAG3; BANF1; BARD1; BCAR3; BCHE; BCL11B; BCL2L2; BCL7A; BIRC2; BIRC5; BMI1; BMPR1A; BOLA3; BPIL1; BPY2C; BRP44L; BTG1; BUB1; BXDC5; C10orf137; C10orf79; C11orf68; C12orf11; C12orf43; C12orf50; C13orf21; C14orf73; C15orf48; C17orf42; C17orf50; C17orf68; C18orf34; C1S; C1orf114; C1orf122; C1orf131; C1orf141; C1orf172; C1orf34; C20ORF24; C20orf112; C20orf117; C20orf187; C20orf24; C20orf26; C20orf51; C2orf12; C2orf34; C2orf40; C3orf1; C3orf41; C4orf27; C4orf33; C5orf38; C6orf113; C6orf118; C6orf146; C6orf154; C6orf223; C6orf85; C7orf11; C7orf25; C7orf26; C7orf28B; C7orf42; C8B; C8orf33; C8orf59; C9orf116; C9orf3; C9orf43; C9orf53; CABYR; CADM2; CALR; CAND1; CASC1; CASK; CAV1; CBLL1; CBS; CCBL2; CCDC50; CCNG1; CCNG2; CCNJ; CCR5; CCR6; CCRN4L; CCSAP; CDC42SE2; CDH7; CDK5RAP2; CDK6; CDKL2; CDKN2C; CECR5; CELF2; CENPC1; CENPL; CEP78; CERKL; CHCHD8; CHD1L; CHST2; CHST7; CHST9; CIT; CITED2; CLIC1; CLOCK; CLPTM1L; CLUL1; CNNM3; CNNM4; CNOT10; COL4A4; COPS4; COPS7B; COQ2; COX20; COX7A2L; CPEB4; CR2; CREB1; CREB3; CREB3L4; CSE1L; CSH2; CSN2; CSN3; CSTF3; CUL1; CUL3; CXCR4; CXXC4; CXorf22; CXorf42; CYP20A1; CYP4X1; DAZAP2; DBC1; DCLRE1B; DCLRE1C; DCUN1D2; DDX17; DDX3Y; DDX41; DDX50; DECR1; DEFA5; DEFB119; DFFB; DGAT2; DGAT2L3; DGKZ; DHX29; DHX33; DIABLO; DIRAS3; DLC1; DLG5; DLX5; DMRT2; DMXL2; DNAAF2; DNAJB4; DNAJB6; DNAJC12; DNTTIP2; DOPEY1; DPM1; DPY19L1; DSCR3; DUS1L; DUSP12; DUSP5; DYNLT1; DYRK3; DYSF; E2F1; E2F3; EBNA1BP2; ECHDC2; EDF1; EDNRA; EFCAB2; EGLN1;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p> EID2; EIF1AP1; EIF2A; EIF3S6IP; EMD; EN2; ENAH; ENSA; ENTHD1; EP400; EPYC; ETFA; EXOC2; EXT1; EYA4; F13B; FABP1; FABP5; FAM105B; FAM122B; FAM19A3; FAM208A; FAM33B; FAM40A; FAM47C; FAM55A; FAM70B; FARP1; FAT3; FBXL3; FBXL5; FBXO16; FBXO31; FBXW7; FGFR1OP; FGG; FKBP1B; FLYWCH2; FMNL2; FMR1NB; FOXK1; FOXK2; FOXN3; FPGS; FREM1; FRK; FRRS1; FRS2; FSHR; FUBP1; FUT8; FYCO1; G6PC; GABRB1; GABRB2; GABRG3; GALNT13; GARNL1; GAS1; GATA6; GBE1; GCM2; GDAP1; GINS4; GKN1; GLB1; GLCCI1; GLI3; GLIPR1; GLIS3; GLRX2; GLT8D4; GNAS; GNB2L1; GNPAT; GPATCH1; GPCPD1; GPKOW; GPR125; GPR146; GPR156; GPR171; GPR18; GPR34; GPR77; GPR97; GPRC5B; GREM1; GRK5; GRRP1; GSTO2; GUCA1A; GUCA1C; GXYLT1; GXYLT2; GZMA; H33_HUMAN; H3F3A; HBS1L; HECTD1; HELZ; HEPHL1; HERPUD2; HEXIM1; HIPK4; HIST2H2BA; HMGA2; HMGNI; HNRNPDL; HNRNPR; HNRPL; HNRPM; HNRPU; HNRPUL2; HOMEZ; HOXA1; HOXC6; HOXD8; HPDL; HS3ST1; HSD17B7; HSPB8; HTR2A; HYLS1; IAG2_HUMAN; ID2; IFIT1; IFNA16; IFNA21; IFNA5; IFNWP18; IGF1R; IGFBP5; IGHV1-18; IGSF10; IKBKB; IL15; IL17RB; IL21; IL22; IL24; IL3; IL5; IL6; IL7; INCENP; INSR; IPMK; IPO7; IPO8; ITGA9; ITIH2; ITPR1; IVD; IVNS1ABP; JMY; JUN; K0256_HUMAN; KARS; KBTBD10; KCNE2; KCNIP4; KCNJ2; KCNJ6; KIAA0146; KIAA0274; KIAA0408; KIAA0586; KIAA1328; KIAA1429; KIF13A; KIF18A; KIF1C; KIF2A; KIF5B; KLC4; KLHL15; KLHL28; KLHL34; KLRC2; KRT26; KRT35; KRT85; KRTAP11-1; LAMA2; LAMB1; LARP7; LASP1; LCE1A; LCLAT1; LCOR; LDHA; LEO1; LIFR; LINC00598; LMO7; LOC145814; LOC389073; LOC643652; LOC728774; LOC731104; LOH12CR2; LRCH2; LRCH3; LRIG3; LRRC16; LRRC18; LRRC50; LRRCC1; LRRN3; LSM1; LSM6; LTA; MAFK; MAGEA11; MAP3K13; MAP4K3; MAPK8; MAPK9; MARCH3; MASP2; MBIP; MBNL1; MBNL2; MCCC1; MCM9; MCTP1; MCTP2; METTL6; MGAT4A; MIDN; MKI67IP; MKL1; MLL5; MMP1; MMP10; MND1; MOCS3; MPP1; MPP3; MPV17L; MRO; MRPL1; MRPL34; MRPL38; MRPL45; MRPL48; MSI2; MTPN; MXRA7; MYD88; MYF5; MYST4; NAA30; NAPG; NARS; NAT1; NAT13; NCALD; NCL; NCOA4; NDFIP2; NDUFA8; NDUFA9; NEDD8; NEIL3; NET1; NETO2; NFASC; NFIB; NFIL3; NFYA; NIPSNAP3A; NIPSNAP3B; NKX2-1; NLRC5; NMNAT1; NM_024687.2; NM_182631; NM_198519; NOL10; NOL11; NOLA1; NPAL3; NPPC; NP_001010859.1; NP_001017975.3; NP_001038940.1; NP_055803.1; NP_056346.2; NP_056996.2; NP_060404.3; NP_598375.2; NP_659416.1; NP_665806.1; NP_689930.1; NP_694996.3; NP_777612.1; NP_872368.2; NP_932068.1; NP_997260.1; NR2F2; NRP1; NR_002453.4; NSDHL; NSMCE4A; NSUN3; NT5DC4; NUDCD1; NUFIP2; NUP214; NUP50; NVL; NXPH1; OFCC1; OIT3; OLFM1; OMA1; OR2AT4; OR2T10; OR4X2; OR51B6; OR52E5; OR5W2; OR6C68; OR8H1; OR8H2; OR8H3; OR9K2; OSBP; OSBPL1A; OSBPL2; OTUD4; OVOL1; P2RY12; PACS2; PALMD; PAPSS2; PARD3B; PARD6B; PARK7; PARP4; PAX6; PBRM1; PCBP2; PCDH21; PCDHB10; PCDHB15; PCGF6; PCNXL2; PDCD10; PDE1C; PDE7A; PDSS1; PEAR1; PECI; PENK; PHF12; PHLDA3; PHLDB1; PHLDB3; PI4K2B; PIGF; PIK3C3; PIK3CA; PIM3; PIP5K1A; PKHD1L1; PKLR; PLCD4; PLCXD2; PLD2; PLEKHG3; PLEKHG5; PLK2; PLSCR2; PLSCR5; PM20D2; POLG; POLI; POLR1B; POLR1C; POLR1E; POLR2B; POU1F1; PPHLN1; PPM1D; PPP1CB; PPP1R3D; PPP3R1; PRAMEF4; PRAMEF7; PRAMEF8; PRDX4; PREP; PRICKLE2; PRKACB; PRKCA; PRKDC; PRMT3; PRMT5; PRNP; PROS1; PRPF18; PRPF19; PRPS1; PRR14L; PRR15; PSAT1; PSMA4; PSMC3IP; PSMD5; PSME4; PSPC1; PTPN2; PTPN20A; PTPN20B; PTPN6; PTPRD; PTPRK; PTPRN2; PTPRZ1; PUM1; PXMP3; PYGL; Q5JPQ1_HUMAN; Q5JWK2_HUMAN; Q5SZD4_HUMAN; Q5T5W8_HUMAN; Q5W161_HUMAN; Q6N083_HUMAN; </p> |
|--|--|

| |
|---|
| <p> Q6TXQ4_HUMAN; Q6UY26_HUMAN; Q6ZVX8_HUMAN; Q8NGF2_HUMAN; Q96NK0_HUMAN; Q9H363_HUMAN; Q9H373_HUMAN; Q9P1F0_HUMAN; RAD1; RAD51; RAI2; RAN; RANBP3L; RAP2B; RAPGEF1; RAPH1; RASA2; RASAL2; RASSF6; RB1; RB1CC1; RBM24; RBM39; RBM7; RBMY1A2; RDH12; REL; REV1; REXO2; RFXDC1; RGL2; RGN; RGR; RGS17; RLIM; RLN1; RLN2; RMND5A; RNASEH2B; RNF141; RNF34; RNF41; ROBO4; ROCK2; ROR2; RPL12; RPL26L1; RPP21; RPS27; RPS6; RRAS2; RRR; RSPO3; RUNX2; RWDD2; SAMD1; SAP30L; SARDH; SCFD1; SCG5; SCO1; SCRIB; SEC61A2; SEC63; SELS_HUMAN; SEMA3D; SEMA4G; SENP5; SERINC1; SERTAD3; SF3B2; SF3B4; SFPQ; SFRS5; SFRS9; SGIP1; SGOL2; SH3BGR; SH3BP4; SH3GLB1; SIGLEC11; SIGLEC12; SIX1; SKIV2L2; SLAIN2; SLC12A5; SLC15A4; SLC16A7; SLC17A8; SLC1A7; SLC23A1; SLC26A10; SLC30A6; SLC35A3; SLC37A4; SLC39A1; SLC39A6; SLC39A9; SLC44A1; SLC45A4; SLC5A10; SLC7A14; SLU7; SMAD2; SMAD4; SMAD9; SMARCA1; SMCHD1; SMCP; SMURF2; SMYD2; SNAI1; SNAI2; SNCA; SNIP1; SNX4; SNX7; SOCS3; SOCS6; SOD2; SOHLH2; SON; SORL1; SOX5; SOX6; SPATA13; SPATA18; SPATA22; SPATA4; SPEN; SPIC; SRC; SRGAP1; SRPK2; SRR1L_HUMAN; SS18L1; SSB; STAMBPL1; STEAP1; STK32C; STOM; SUMF2; SUMO1; SUOX; SYK; SYNJ1; SYNM; SZRD1; TACR1; TAF1A; TAGLN2; TAS2R49; TAS2R50; TASP1; TBCEL; TBRG1; TCBA1; TCF4; TEK1; TERF2IP; TFB2M; TFPI; THOC3; THRAP3; TIGD2; TIGD4; TJP2; TKTL1; TM6SF1; TMCO3; TMED5; TMEM100; TMEM126A; TMEM132A; TMEM5; TMEM51; TMEM69; TMEM70; TMEM97; TMPPE; TMPRSS12; TMPRSS13; TMT2; TNC; TNF; TNFRSF17; TNFRSF8; TOMM40; TOP2A; TOPORS; TOR1AIP2; TP63; TPD52L1; TPP1; TPT1; TRAF3IP3; TRAV39; TREM2; TRIM14; TRIM36; TRIM4; TRIM71; TRIML2; TRMT5; TRNT1; TRPM4; TRPS1; TRPV4; TSC22D2; TSR1; TTC18; TTC6; TXNL2; TYRP1; UBAP2L; UBXN2A; UCKL1; UCP2; UFL1; UGT1A1; UNKL; UPF3A; URP2_HUMAN; USP44; UVRAG; VCAN; VEGFA; VGLL4; VPS37A; VSX1; VWC2; WDR3; WDR42B; WDR62; WDR69; WDR77; WDR89; WHSC1L1; WRNIP1; XCL2; XKR4; XRN2; XR_015316.1; XR_017789.1; YIPF7; YSK4; ZBED3; ZBTB20; ZCCHC11; ZDHHC15; ZDHHC6; ZEB1; ZEB2; ZFP161; ZFYVE9; ZGPAT; ZMYM2; ZMYM3; ZNF14; ZNF148; ZNF200; ZNF24; ZNF253; ZNF268; ZNF281; ZNF326; ZNF367; ZNF441; ZNF451; ZNF513; ZNF652; ZNF654; ZNF704; ZNF790; ZNHIT3; ZSCAN2; ZSWIM3; ZUFSP; ZWINT; hCG_1995786 </p> |
|---|

| | |
|-----------------|---|
| hsa-miR-378a-5p | A2ML1; A4D194_HUMAN; A4D2M5_HUMAN; AAK1; AARS2; ABCB5; ABCB9; ABCC10; ABCD1; ABHD15; ABL2; ABRACL; ACADS; ACOT8; ACTC1; ACTN4; ACTR1A; ACTR2; ADAM20; ADAT1; ADO; ADORA2B; AGMAT; AGO3; AGXT; AHNAK; AKAP2; AKAP8L; ALDOA; ALPK1; AMAC1L1; AMAC1L3; AMDHD2; ANKRD16; ANKRD36; ANKRD41; ANKRD47; ANKRD58; ANKRD62; ANP32A; AP4B1; APBA2; APBB1; APOBEC3A; APOF; APOH; APP; ARC; AREL1; ARHGAP21; ARHGEF39; ARIH2OS; ARNTL2; ARPC1B; ARPC2; ARSE; ARSG; AS3MT; ASAH1; ASB8; ASCL3; ASTN1; ASXL2; ATAD3A; ATCAY; ATF3; ATF4; ATG16L2; ATM; ATP13A2; ATP5S; ATPAF2; ATP1F1; B3GALT1; B3GALT5; B4GALNT3; BAALC; BACE2; BAG6; BBC3; BCL7C; BDKRB1; BEST1; BLVRB; BPNT1; BRAF; BRCA1; BRIP1; BZRPL1; C10orf105; C10orf120; C10orf6; C10orf73; C10orf79; C11orf2; C11orf49; C11orf67; C11orf75; C12orf11; C12orf65; C13orf16; C14orf102; C14orf105; C14orf121; C14orf143; C14orf2; C14orf44; C15orf40; C15orf42; C16orf14; C17orf46; C17orf75; C17orf77; C19orf16; C19orf20; C19orf34; C19orf39; C19orf47; C19orf52; C19orf53; C1QBP; C1QTNF3; C1RL; C1orf120; C1orf142; C1orf164; C1orf167; C1orf91; C2; C20orf107; C20orf12; C20orf144; C20orf175; C20orf19; C21orf89; C22orf16; C22orf29; C2orf15; C2orf72; C3orf34; C3orf65; C4orf29; C6orf154; C6orf59; C6orf70; C7orf11; C8orf34; C8orf44-SGK3; C9orf102; C9orf149; C9orf153; C9orf29; C9orf3; C9orf37; C9orf78; C9orf84; C9orf85; C9orf86; C9orf97; CACNA1S; CACNB2; CACNG8; CACTIN; CAMK1; CAPN10; CASC1; CASC5; CASP6; CATSPER2P1; CCDC30; CCDC32; CCDC33; CCDC78; CCDC90A; CCL5; CCND2; CCR4; CD300LG; CD68; CD82; CD96; CDAN1; CDC20B; CDC2L5; CDK4; CEACAM21; CEACAM3; CENPBD1; CENPM; CEP27; CETP; CFD; CFLAR; CGB; CGB2; CHCHD5; CHD2; CHEK2; CHMP4C; CHST5; CHST6; CHTF18; CIB1; CIDEA; CIR_HUMAN; CIZ1; CLDN15; CLEC4M; CLPTM1; CLRN2_HUMAN; CLSPN; CLUAP1; CMBL; CMTM6; CNGA3; CNM2; COL11A2; COMMD9; COPE; COPZ1; COPZ2; COX1; CPT2; CRAT; CRB1; CRCP_HUMAN; CREB3; CREB3L4; CRTAM; CSAD; CSF2RA; CSTF1; CTBP1; CTL4_HUMAN; CUBN; CUL7; CWC25; CXorf21; CXorf23; CXorf26; CXorf34; CXorf38; CXorf41; CYB561A3; CYB5D1; CYCS; CYLD; CYP2E1; CYP2U1; CYTIP; DAB2IP; DB136_HUMAN; DBT; DCDC2B; DCP2; DCTN3; DCUN1D2; DDOST; DDX19B; DDX23; DEGS1; DEPDC4; DEPDC5; DFNB31; DHDH; DHODH; DHTKD1; DHX37; DIO1; DIS3L; DISP1; DKFZP686M0199; DLEU1; DMC1; DNAHL1; DNAJB5; DNAJC14; DNASE2; DOPEY2; DPRXP4; DULLARD; DUOXA2; DUSP26; DYDC1; DYNCL1L1; ECE1; ECE2; ECSIT; EIF1AL3; EFNA2; EIF2A; EIF2B2; EIF3D; EIF3S2; EIF4A1; EIF4G3; ELA3A; ELOVL1; ELOVL5; EMID1; EML2; EMP2; ENAH; ENPP4; ENSA; ENTPD4; EPDR1; ERO1LB; ERVMER34-1; ESR2; ETNK1; ETV7; EVI5L; EXOSC4; EXT2; EYA3; F11R; F2R; FADS1; FAF1; FAIM; FAM115A; FAM119A; FAM120AOS; FAM120B; FAM126B; FAM19A1; FAM46C; FAM58B; FAM63A; FAM82C; FAM9B; FBLIM1; FBXL2; FBXL4; FBXO27; FBXO6; FCN2; FEN1; FEZ1; FFAR3; FFAR4; FGF19; FGFR1OP2; FGFR2; FIBCD1; FLAD1; FLJ41766; FLJ44817; FLVCR1; FNDC4; FOLH1; FPR1; FPR2; FRAS1; FSHR; FST; FTSJ2; FTSJD1; FUT7; FXN; FYCO1; G6PD; GAB1; GABPA; GABRR3; GALNT6; GAN; GATA6; GATAD1; GATAD2A; GBP4; GCAT; GCP4_HUMAN; GDE1; GDPD1; GFRA4; GINM1; GLA; GLB1L; GLP2R; GLT25D2; GNB2; GNB5; GNL3L; GP2; GPATCH4; GPKOW; GPR101; GPR103; GPR142; GPR156; GPR17; GPR81; GPR97; GPRC5C; GPS1; GPSM2; GPX2; GRIPAP1; GRM2; GRTP1; GSC; GSDMDC1; GSTA4; GTF2H2; GTF2H5; GTPBP10; GUSL1_HUMAN; HAS2; HAUS2; HCAR1; HDAC11; HDAC8; HEATR2; HEATR3; HES2; HFE; HIF1AN; HIG2_HUMAN; HILPDA; HIST1H2BI; HIST3H3; HLA-E; HM13; |
|-----------------|---|

| |
|--|
| <p>HMGCL; HNRNPDL; HOOK3; HRH4; HS6ST1; HSF1; HSH2D; HSPA1B; HSPA4L; HSPB7; HSPE1-MOB4; HSPG2; HTR4; HUWE1; ICA1L; ICAM4; ICOSLG; IDE; IGHV4-28; IGHV4-39; IGHV5-51; IGKV2D-29; IGLV2-11; IGLV3-16; IGSF3; IL10; IL10RB; IL17RA; IL23R; ILDR1; ILVBL; IMP4; IMPDH2; INADL; ING1; ING3; INHBE; IQSEC1; IRF1; IRGQ; ISG20L2; ITFG3; ITGAL; ITGB2; ITIH5; ITIH5L; ITPRIPL2; IVD; KCNMB1; KCNN1; KCNN3; KCNRG; KIAA0562; KIAA1245; KIAA1614; KIAA1683; KIAA1841; KIF1C; KIF6; KIF9; KIR3DX1; KIRREL; KLF13; KLHDC8A; KLHDC8B; KLHL30; KLHL7; KRT16; KRT37; KRT72; KRTAP21-1; KRTCAP2; KRTHB5; KXD1; L2HGDH; LACTB; LAD1; LAIR1; LARS; LCE1D; LCE1E; LCLAT1; LEFTY1; LEMD2; LGALS8; LGP2_HUMAN; LIAS; LIG1; LIPG; LIPK; LMO7; LOC145814; LOC161527; LOC388344; LOC388564; LOC390299; LOC391358; LOC441795; LOC643275; LOC643373; LOC644844; LOC644949; LOC646836; LOC647436; LOC648998; LOC650865; LOC653075; LOC653125; LOC653720; LOC728350; LOC729574; LOC731071; LOC731675; LOC731890; LOH12CR1; LRIG2; LRP1; LRPAP1; LRRC27; LRRC8B; LRRD1; LSM14B; LSMD1; LYRM2; MADCAM1; MAGEB10; MAK10; MAN2A2; MANEAL; MAP3K11; MAP3K6; MAPK8IP3; MARK4; MARVELD1; MARVELD3; MATN4; MCM2; MCM4; MCTS1; MDC1; MEAF6; MELK; METTL2B; METTL6; MFSD11; MICA; MICALL1; MMAB; MOB4; MOGAT1; MOGAT3; MOGS; MPPE1; MRM1; MRPL36; MRPL43; MRPS10; MSH3; MTA1; MTDH; MTHFD1; MTL5; MTRNR2L5; MUC4; MUSK; MVD; MYADM; MYBPC2; MYO1B; MYO1C; MYO7B; MYO9B; MYOM3; MYOZ3; NAPRT1; NARG1L; NAT5; NBPF14; NCF1; NCF1C; NCKAP1L; NCOA3; NCR3LG1; NDUFC2; NDUFS3; NDUFV3; NEK4; NF1; NFKBIL2; NFX1; NIT1; NLN; NLRP12; NLRP8; NMT2; NM_001025448; NM_207382; NO55_HUMAN; NOA1; NODAL; NOL6; NOSIP; NOTCH3; NPAS2; NPHP1; NPHS1; NPM2; NP_001001694.1; NP_001004318.1; NP_001010886.1; NP_001011538.1; NP_001013641.2; NP_001013680.1; NP_001013770.1; NP_001013860.1; NP_001017361.1; NP_001020528.1; NP_001025167.1; NP_001028831.1; NP_001034931.1; NP_001035955.1; NP_060000.1; NP_061959.2; NP_071353.4; NP_071745.1; NP_079178.2; NP_079307.1; NP_116168.2; NP_443196.1; NP_542387.1; NP_689722.1; NP_795361.1; NP_898885.1; NP_940847.1; NP_954652.1; NP_955373.2; NP_976309.1; NP_981947.1; NP_997249.1; NP_997350.1; NRP2; NR_002931.1; NT5C; NT5DC3; NUBPL; NUDC; NUP155; NUP62; NUPL1; NWD1; NXPE1; NXPE2; O00110_HUMAN; O00431_HUMAN; O00434_HUMAN; O10J6_HUMAN; O14513-3; O15420_HUMAN; O43616_HUMAN; O75428_HUMAN; O95877_HUMAN; OBFC2B; OLAH; ONECUT1; OPA3; OR10H1; OR13C8; OR2B3; OR2C1; OR4A47; OR4A4_HUMAN; OR4D9; OR52E5; OR5B17; OR5K3; OR6C6; OR7A2_HUMAN; OR7E24; ORAI2; ORC6L; OSTF1; OTOA; OTOG; P2RX7; P78389_HUMAN; PACS2; PAEP; PAG1; PAICS; PALM2-AKAP2; PAOX; PARP2; PBXIP1; PCBD2; PCDH11X; PCDH11Y; PCDH12; PCMT1; PCNXL3; PDE4C; PDE6A; PDE9A; PDLIM3; PDRG1; PDSS1; PDXDC2; PEO1; PHACTR4; PHF19; PHLDA3; PIAS4; PIGC; PIGG; PIGO; PIGP; PIK3C2A; PINK1; PLA2G2D; PLCB3; PLD5; PLEKHA2; PLEKHA5; PLEKHN1; PLSCR1; PNLIPRP1; PNPLA1; PNPLA10P; PNPLA3; POLE2; POLH; POLK; POLM; POLR1C; POLR2F; POLR3A; POMC; POMGNT1; POMT1; PPAP2C; PPAPDC1B; PPARC; PPARGC1A; PPM1K; PPP1R13B; PPP1R15B; PPP1R3B; PPP2R4; PR285_HUMAN; PRAP1; PRDM16; PRDX4; PRMT1; PROKR2; PROM2; PRPSAP1; PRR11; PRR12; PRR3; PRRG4; PRRT3; PRSS8; PSMC1; PSMC3IP; PSMD3; PTGDS; PTOV1; PTPLAD2; PTPN23; PTPRB; PTPRN; PTRF; PXMP2; PYCR2; PYGB; PYHIN1; Q2T9F4_HUMAN; Q3LI60_HUMAN; Q499Z7_HUMAN; Q4G173_HUMAN; Q4G179_HUMAN; Q4G197_HUMAN;</p> |
|--|

| | | |
|---|---|--|
| <p> Q56UU7_HUMAN; Q5JSF6_HUMAN; Q5T5W8_HUMAN; Q68K28_HUMAN; Q6IQ01_HUMAN; Q6NVV0_HUMAN; Q6PEX7_HUMAN; Q6UXP8_HUMAN; Q6W4Z2_HUMAN; Q6ZNQ2_HUMAN; Q6ZNY1_HUMAN; Q6ZRJ6_HUMAN; Q6ZSD3_HUMAN; Q6ZTE3_HUMAN; Q6ZTL2_HUMAN; Q6ZV15_HUMAN; Q6ZVQ1_HUMAN; Q6ZW78_HUMAN; Q71M31_HUMAN; Q8IYR3_HUMAN; Q8N2L8_HUMAN; Q8N409_HUMAN; Q8N7Z3_HUMAN; Q8N9W4_HUMAN; Q8NAS2_HUMAN; Q8NEQ2_HUMAN; Q8WV75_HUMAN; Q96HT7_HUMAN; Q96LR6_HUMAN; Q96NR0_HUMAN; Q9BSD4_HUMAN; Q9H989_HUMAN; Q9NSM0_HUMAN; Q9NWC8_HUMAN; Q9UI20_HUMAN; Q9Y4M2_HUMAN; RAG1AP1; RAG1AP1; RAG11; RALGPS2; RANBP2; RAP2B; RASL2_HUMAN; RASSF1; RASSF7; RBBP4; RBM3; RBP1; RELA; REPS1; RG9MTD3; RHEBL1; RHOBTB2; RIOK1; RL41_HUMAN; RNASEH1; RNF111; RNF123; RNF151; RNF185; RNF20; RNF208; RNF41; RNMTL1; RP1L1; RPL14; RPL18A; RPL23; RPL24; RPL37; RPP14; RPS6; RRAD; RRP1; RRP12; RSC1A1; RTN2; RUNDC1; RUNDC2A; RUVBL2; S1PR3; SAM4B; SAM4B; SAM4D; SAP30L; SAR1A; SARDH; SART3; SCAMP2; SCAMP4; SCARF1; SCIN; SCLT1; SDF4; SEC24D; SELI_HUMAN; SELO_HUMAN; SENP1; SERHL; SERPING1; SERPINH1; SET; SETDB1; SFI1; SG493_HUMAN; SGK3; SGTB; SH2D3A; SH3D19; SH3MD4; SHANK3; SHC3; SHE; SIGLEC10; SIGLEC8; SLAMF7; SLC10A6; SLC14A2; SLC15A2; SLC16A9; SLC1A5; SLC1A6; SLC25A23; SLC25A35; SLC25A42; SLC26A6; SLC28A1; SLC35B4; SLC35E2; SLC35E3; SLC35F2; SLC35F5; SLC35F6; SLC37A4; SLC38A5; SLC44A1; SLC45A2; SLC4A1; SLC4A10; SLC4A9; SLC5A2; SLC9A1; SLC9A11; SLMAP; SMARCB1; SMCHD1; SMPDL3B; SMURF2; SNX2; SNX22; SORD; SOX14; SP1; SPDYC; SPEG; SPHK1; SPIRE2; SPTB; SPTLC1; SRCAP; SRRM2; SRY; SSPN; SSTR2; SSTR5; SSX2; STAC2; STARD5; STAT5A; STK11IP; STK16; STK25; STOML1; SUFU; SULT1A1; SULT2A1; SV2A; SWSAP1; SYCE1; SYDE2; SYT6; SYTL1; TADA2L; TAF1A; TAF6L; TAL2; TALDO1; TAOK1; TAOK2; TARS2; TAS1R1; TAS2R5; TBC1D10C; TCFL5; TERF2; TFEB; THG1L; TIMM10; </p> | <p> Q58FG0_HUMAN; Q5PR19_HUMAN; Q5W0Q5_HUMAN; Q6IED9_HUMAN; Q6N083_HUMAN; Q6P462_HUMAN; Q6PK04_HUMAN; Q6UXP9_HUMAN; Q6YL41_HUMAN; Q6ZNS8_HUMAN; Q6ZR49_HUMAN; Q6ZRX8_HUMAN; Q6ZSM6_HUMAN; Q6ZTG9_HUMAN; Q6ZU26_HUMAN; Q6ZV47_HUMAN; Q6ZVW4_HUMAN; Q6ZWC5_HUMAN; Q71RE3_HUMAN; Q8IZW4_HUMAN; Q8N2V9_HUMAN; Q8N7V0_HUMAN; Q8N9A9_HUMAN; Q8N9Z1_HUMAN; Q8NCR8_HUMAN; Q8NGK8_HUMAN; Q8WZ27_HUMAN; Q96IR2_HUMAN; Q96MC4_HUMAN; Q96RX9_HUMAN; Q9H380_HUMAN; Q9NS32_HUMAN; Q9NU98_HUMAN; Q9PIE0_HUMAN; Q9UI59_HUMAN; QRFPR; RABEP2; RABGAP1L; RAD1; RAD51; RANBP2; RAP2B; RASL2_HUMAN; REPS1; RG9MTD3; RNASEH1; RNF111; RNMTL1; RP1L1; RPP14; RPS6; RRAD; RRP1; RSC1A1; RTN2; RUNDC1; RUNDC2A; RUVBL2; S1PR3; SAM4B; SAM4B; SAM4D; SAP30L; SAR1A; SARDH; SART3; SCAMP2; SCAMP4; SCARF1; SCIN; SCLT1; SDF4; SEC24D; SELI_HUMAN; SELO_HUMAN; SENP1; SERHL; SERPING1; SERPINH1; SET; SETDB1; SFI1; SG493_HUMAN; SGK3; SGTB; SH2D3A; SH3D19; SH3MD4; SHANK3; SHC3; SHE; SIGLEC10; SIGLEC8; SLAMF7; SLC10A6; SLC14A2; SLC15A2; SLC16A9; SLC1A5; SLC1A6; SLC25A23; SLC25A35; SLC25A42; SLC26A6; SLC28A1; SLC35B4; SLC35E2; SLC35E3; SLC35F2; SLC35F5; SLC35F6; SLC37A4; SLC38A5; SLC44A1; SLC45A2; SLC4A1; SLC4A10; SLC4A9; SLC5A2; SLC9A1; SLC9A11; SLMAP; SMARCB1; SMCHD1; SMPDL3B; SMURF2; SNX2; SNX22; SORD; SOX14; SP1; SPDYC; SPEG; SPHK1; SPIRE2; SPTB; SPTLC1; SRCAP; SRRM2; SRY; SSPN; SSTR2; SSTR5; SSX2; STAC2; STARD5; STAT5A; STK11IP; STK16; STK25; STOML1; SUFU; SULT1A1; SULT2A1; SV2A; SWSAP1; SYCE1; SYDE2; SYT6; SYTL1; TADA2L; TAF1A; TAF6L; TAL2; TALDO1; TAOK1; TAOK2; TARS2; TAS1R1; TAS2R5; TBC1D10C; TCFL5; TERF2; TFEB; THG1L; TIMM10; </p> | <p> Q5JPQ1_HUMAN; Q5T1T5_HUMAN; Q68DH1_HUMAN; Q6IEE8_HUMAN; Q6NSF3_HUMAN; Q6P5A4_HUMAN; Q6UWI7_HUMAN; Q6UXR8_HUMAN; Q6ZNB5_HUMAN; Q6ZNT6_HUMAN; Q6ZRI9_HUMAN; Q6ZS59_HUMAN; Q6ZSR5_HUMAN; Q6ZTK2_HUMAN; Q6ZUI1_HUMAN; Q6ZVL0_HUMAN; Q6ZW45_HUMAN; Q6ZWI3_HUMAN; Q86TT0_HUMAN; Q8N1T0_HUMAN; Q8N2X6_HUMAN; Q8N7W6_HUMAN; Q8N9P1_HUMAN; Q8NAM3_HUMAN; Q8NDA8_HUMAN; Q8WUC7_HUMAN; Q96CK5_HUMAN; Q96K91_HUMAN; Q96N05_HUMAN; Q9BR87_HUMAN; Q9H800_HUMAN; Q9NSH8_HUMAN; Q9NUU2_HUMAN; Q9P1F9_HUMAN; Q9UI61_HUMAN; </p> |
|---|---|--|

| | |
|----------------|--|
| | <p>TIMM50; TIMM8A; TIRAP; TLN1; TLR6; TLR8; TM4SF5; TMC8; TMEM111; TMEM132B; TMEM148; TMEM154; TMEM16B; TMEM16M; TMEM186; TMEM38A; TMEM39B; TMEM44; TMEM55A; TMEM59; TMEM79; TMIGD2; TMOD2; TMOD3; TNFSF14; TNIP2; TNRC6B; TNRC6C; TPM4; TPR; TPT1; TRAPPC2; TRAPPC6A; TRAT1; TRBC1; TRBV30; TRIM10; TRIM25; TRIM65; TRIM72; TRIP11; TRIP4; TRMT10C; TRPM6; TRPM8; TSP50_HUMAN; TSPAN8; TSPYL1; TSSC1; TSSC4; TTC31; TTC4; TTC7A; TTC9C; TTF1; TTPAL; TTY7_HUMAN; TUBGCP2; TULP2; TUSC2; TWF2; TXNL1; UBA5; UBN2; UBR4; UCK2; UEVLD; UGT8; UPK1B; UQCRB; USP1; USP49; USP54; VAC14; VAMP1; VAMP4; VAPB; VMAC; VN1R1; VN1R2; VN2R1P; VPS39; VPS53; VTCN1; WBP2NL; WBSCR23; WDR12; WDR31; WDR51A; WDR53; WDR5B; WDR90; WDR91; WDR92; WIBG; WISP3; WNT7B; XIAP; XPO5; XPOT; XR_015252.1; XR_015585.1; XR_015893.1; XR_017335.1; XR_017721.1; XR_017765.1; XR_017795.1; XR_017872.1; XR_017883.1; XR_019154.1; YEATS2; YIPF4; YPEL1; YWHAB; ZADH1; ZBED1; ZBTB22; ZBTB34; ZBTB43; ZBTB8B; ZC3H10; ZCCHC8; ZDHHC20; ZFP14; ZG16_HUMAN; ZIM3; ZMAT3; ZNF101; ZNF160; ZNF207; ZNF264; ZNF321P; ZNF34; ZNF347; ZNF365; ZNF366; ZNF37A; ZNF426; ZNF429; ZNF43; ZNF430; ZNF431; ZNF439; ZNF454; ZNF485; ZNF517; ZNF519; ZNF546; ZNF554; ZNF556; ZNF573; ZNF576; ZNF584; ZNF611; ZNF620; ZNF646; ZNF669; ZNF691; ZNF699; ZNF708; ZNF724P; ZNF749; ZNF763; ZNF768; ZNF785; ZNF786; ZNF789; ZNF84; ZNFX1; ZSCAN2; ZSWIM1; hCG_1791193; hCG_1818237; hCG_2003956; hCG_2040201</p> |
| hsa-miR-145-5p | <p>A4D193_HUMAN; AADA4L4; AAED1; AARS; ABCA4; ABCC1; ABHD17C; ABI3; ABRACL; ACAD8; ACBD3; ACBD5; ACBD6; ACSBG2; ACTB; ACTG1; ACTR3; ADAM17; ADAM28; ADARB1; ADCK2; ADD3; ADH7; ADRA1A; ADRM1; AFTPH; AGPS; AGTRAP; AGTRL1; AIM1; AKR1B1; AKR1B10; ALAD; ALDH3A1; ALDH3B2; ALG9; ALKBH8; ALPPL2; ALS2CR7; ALS2CR8; ANGPT2; ANGPT4; ANGPTL1; ANK1; ANKRD28; ANKRD6; ANKS1A; ANXA13; ANXA9; AP1G1; AP1G2; AP3M2; AP3S1; APCS; APH1A; APOB; APOBEC3D; APOC3; APOM; AQR; ARF6; ARHGAP22; ARHGAP30; ARHGAP4; ARID3B; ARID5A; ARL6IP5; ARPC5; ASB18; ASPHD1; ATF1; ATF3; ATG16L2; ATG9B; ATP13A2; ATP1A4; ATP4A; ATP6V0B; ATXN2; ATXN7L1; ATXN7L2; B3GAT3; B4GALNT2; BAG1; BATF; BMP1; BMP15; BMP4; BNIP3; BNIPL; BRAF; BRD3; BRD7; BRF1; BTBD11; BTBD7; BTG1; BUD13; C10orf116; C10orf62; C10orf68; C10orf76; C10orf81; C10orf88; C11orf17; C11orf53; C11orf58; C11orf60; C11orf65; C11orf9; C12orf12; C12orf54; C14orf121; C14orf153; C14orf177; C14orf39; C14orf49; C16orf30; C16orf59; C17orf32; C19orf24; C1QL2; C1QL4; C1orf112; C1orf127; C1orf148; C1orf177; C1orf182; C1orf27; C1orf54; C1orf66; C1orf75; C20orf116; C20orf186; C20orf23; C20orf71; C20orf75; C20orf95; C21orf2; C21orf58; C21orf9; C2orf21; C2orf51; C4orf28; C5orf33; C5orf37; C6orf10; C6orf115; C6orf145; C6orf154; C6orf25; C6orf98; C7orf11; C7orf24; C7orf48; C8A; C8orf31; C8orf33; C8orf42; C8orf76; C9orf118; C9orf130; C9orf134; C9orf64; C9orf80; CACNB1; CACNG6; CAGE1; CALCRL; CAND2; CAPN10; CAPZB; CASK; CBF; CCBL2; CCDC107; CCDC121; CCDC130; CCDC16; CCDC25; CCDC43; CCDC59; CCDC80; CCDC85C; CCDC88; CCDC94; CCL17; CCL20; CCNA2; CCNDBP1; CCNL1; CCPG1; CCRL1; CD180; CD1D; CD28; CD2BP2; CD44; CD72; CDC123; CDC16; CDH15; CDH16; CDH18; CDH2; CDK4; CDK6; CDKL2; CDKN1A; CDR1; CEACAM3; CEP19; CFTR; CGNL1; CHAF1B; CHCHD5; CHDH; CHGB; CHRNB2; CHST8; CLEC4G; CLINT1; CLK3; CLSTN2; CMAH; CMTM8; CNOT3; CNOT4; COL5A1; COL9A1; COMMD3; COPG; CORT; CP; CPEB4; CPNE2; CPT2; CPXM1; CRAMP1L; CREM; CRISP1; CROP_HUMAN; CRSP3; CSF3R; CSN1S1;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p> CSRNP3; CST7; CSTF3; CTGF; CTNNBIP1; CTNND1; CTRL; CUEDC1; CUTA; CUTC; CXCL3; CXorf23; CYB5R2; CYP27B1; CYP2C19; DAMS_HUMAN; DCLRE1A; DCST2; DDC; DDX17; DDX31; DDX54; DDX6; DEK; DENND1A; DENND2A; DERL2; DFFA; DFFB; DHX32; DIRC1; DISP2; DLX5; DMRT2; DNAH1; DNAJB11; DNAJC1; DNAJC28; DPY19L4; DTD1; DUOX1; DUSP2; DUSP6; DYNC1H1; E2F3; EAPP; ECE2; ECHDC1; EFCAB3; EFEMP2; EFHA1; EFNA1; EFNA2; EGFR; EID2B; EIF3S6; EIF4E; EMILIN3; ENTPD4; EPAS1; EPHA10; EPN1; EPN3; ERAS; ERBB4; ERCC2; ERF; ERG; ERP29; ESR1; ETS1; F11R; FAM100A; FAM105B; FAM110C; FAM113A; FAM124B; FAM125A; FAM24A; FAM3C; FAM40A; FAM45A; FAM50A; FANCL; FBN1; FBN3; FBXO18; FBXO28; FBXO32; FCAMR; FCGR3A; FCGR3B; FGD1; FGD2; FGFR2; FGFR3; FKBP15; FKBP3; FLI1; FNDC4; FOXD4L1; FREM1; FRMD4A; FRRS1; FSCN1; FUCA2; FUS; FXYD3; FXYD5; FZD6; FZD7; GABRA5; GBA; GBAP; GCG; GCSH; GGTL3; GHRHR; GINS3; GIP; GIPR; GLIS1; GMFB; GOLGA2LY1; GOLM1; GPHA2; GPHN; GPR103; GPR149; GPR172B; GPR32; GPR35; GPR62; GPR77; GRB7; GRIA2; GRIN2B; GRIP2; GRIPAP1; GRM7; GSTCD; GSTM3; GTPBP4; GUCA2A; GUSL1_HUMAN; GYG1; GYLTL1B; HAO1; HAS3; HAVCR2; HBEGF; HBXIP; HCK; HDAC11; HDAC2; HDDC3; HDGF; HDGFL1; HEMGN; HHEX; HIST1H2AH; HLTF; HMGA2; HNRPUL2; HOMER2; HOXA9; HOXC11; HOXC12; HSD17B2; HSD17B7; HSFY1; HSPBAP1; HTATSF1; HTR6; HYAL2; IER2; IFI30; IFNB1; IFNGR1; IGF-IR; IGF1R; IGFBP2; IGFBP5; IGHG1; IGHG3; IGHG4; IGLV10-54; IGLV7-46; IGSF5; IL12RB2; IL17C; IL18BP; IL25; ILF2; ILK; IMMP2L; IMP3; INPP5F; INSRR; INT9_HUMAN; IQCC; IRF7; IRS1; IRS2; ISOC2; ITGB1BP3; ITGB7; ITGB8; ITLN2; IVNS1ABP; JAG1; K1542_HUMAN; KATNAL2; KAZALD1; KCNE4; KCNMB4; KIAA0467; KIAA0922; KIAA1622; KIAA2013; KIF21A; KIF27; KIF7; KLF4; KLF5; KLHDC4; KREMEN1; KRT7; KRTAP17-1; KRTAP3-3; LAMA4; LASS4; LDB1; LENG8; LILRA4; LIPE; LMBR1L; LMBRD2; LMNB2; LMX1B; LOC255411; LOC342865; LOC387885; LOC389073; LOC645836; LOC651746; LOC730724; LOC731944; LOH11CR2A; LOX; LRCH2; LRRC16; LRRC59; LSS; LYPD5; LYPLA2; LYZL1; LYZL2; MAF1; MAGEB10; MAK10; MAP1LC3B; MAP2K4; MAP2K6; MAP3K11; MAP3K3; MAP3K6; MAP4K2; MARCH2; MBD6; MBTD1; MBTPS1; MDM2; MED31; MEGF6; MEP1B; MEST; METRNL; MFSD2; MFSD7; MIXL1; MMP1; MMP11; MMP12; MMP14; MOCS2; MOSC1; MPI; MPP1; MPZL1; MRPL36; MRPS18B; MRPS5; MRRF; MSI2; MSRB2; MTMR14; MTP18_HUMAN; MUC1; MUC19; MUC4; MXD3; MYC; MYCN; MYL1; MYO5A; MYO6; MYRF; N6AMT2; NAB2; NAGLU; NANOG; NDRG2; NDST1; NDUFA4; NDUFB5; NDUFS2; NDUFS4; NDUFS6; NEDD9; NENF; NEUROG1; NEXN; NFATC1; NFE2; NFIB; NIN; NINJ1; NIPSNAP1; NLRC5; NOB1; NODAL; NOL1; NOTCH4; NPDC1; NPM3; NP_001005356.1; NP_001028831.1; NP_001077082.1; NP_055530.2; NP_056263.1; NP_056346.2; NP_057574.2; NP_065994.1; NP_079178.2; NP_079189.3; NP_116168.2; NP_620159.2; NP_631913.2; NP_653323.1; NP_690872.2; NP_694957.2; NP_932068.1; NP_958804.1; NP_997288.1; NP_997323.1; NP_997365.2; NR1D2; NR1H3; NR2C1; NRAP; NRAS; NRTN; NRX1B_HUMAN; NR_002823.1; NSDHL; NSUN7; NT5C; NT5C1B; NUDT1; NUDT9; NUFIP2; NUP210L; NUP43; OAT; OFCC1; OGG1; OR13A1; OR5D13; OR5I1; ORC2L; ORC4; OS9_HUMAN; OSBPL6; OXER1; P11388-2; P4HA1; P78561_HUMAN; PADI1; PAK4; PANK1; PANX3; PARP3; PARP8; PBX2; PC; PCBP2; PCCA; PCGF2; PCP4; PDF; PDGFD; PDZK1IP1; PERQ1; PEX11G; PFDN5; PGAM2; PGGT1B; PGM3; PHACTR2; PHF17; PIF1; PIGF; PIGU; PITPNM1; PITX3; PKLR; PKN3; PLA2G4A; PLAGL2; PLCB1; PLCE1; PLCL2; PLEKHA8; PLG; PMAIP1; PMM2; PMPCA; PNMA3; PNRC1; PODXL; POLR1A; POP4; POP5; </p> |
|--|--|

POT14_HUMAN; POU2F1; POU5F1; POU5F1P1; PPCDC; PPEF1; PPM1D;
 PPM1G; PPP1CA; PPP1R13L; PPP1R3F; PPP3CA; PRC1; PRDM15;
 PRDM2; PRKD2; PROKR1; PRPF18; PRPSAP2; PRTFDC1; PSAT1; PSCA;
 PSPN; PTP4A2; PTPN22; PTPRCAP; PWWP2; Q5JXA8_HUMAN;
 Q5W0A0_HUMAN; Q68DK7_HUMAN; Q6JHZ5_HUMAN;
 Q6NXN5_HUMAN; Q6ZN90_HUMAN; Q6ZNS8_HUMAN;
 Q6ZPC2_HUMAN; Q6ZR41_HUMAN; Q6ZSE4_HUMAN;
 Q6ZVR2_HUMAN; Q6ZW55_HUMAN; Q86VG6_HUMAN;
 Q86YX8_HUMAN; Q8N1B8_HUMAN; Q8N377_HUMAN;
 Q8N824_HUMAN; Q8NAG9_HUMAN; Q8TBE4_HUMAN;
 Q99919_HUMAN; Q9BZU2_HUMAN; Q9H1T4_HUMAN;
 Q9H7N0_HUMAN; Q9NSV7_HUMAN; Q9P1H6_HUMAN; QPCTL;
 RAB34; RAB3IP; RAD23A; RAD9A; RALY; RAP1GAP; RAPGEF3;
 RAPH1; RARA; RASA1; RASAL2; RASGEF1C; RASL11A; RBM10;
 RBM18; RBM41; RBMY1A2; RDBP; RECQL4; REGL; REL; REN; RER1;
 RETN; RGL1; RGL2; RGS10; RGS7; RHOA; RHOV; RIN1; RINT1;
 RIOK1; RIPK3; RIT2; RNASEN; RND2; RNF121; RNF168; RNF170;
 RNF186; RNF187; ROBO2; ROCK1; ROD1; ROM1; ROPN1B; RPA2;
 RPL13; RPL22L1; RPS20; RPS21; RPS6; RPS6KA3; RPS6KA6; RPS6KB1;
 RRAGC; RREB1; RTKN; RTP2; RUNX3; SAA4; SACM1L; SAMD14;
 SAMD3; SAMD5; SBSN; SCAMP3; SCGN; SCN2A; SCN3A; SCPEP1;
 SCRT2; SCTR; SCUBE2; SCYL1; SDHALP2; SDS; SEC22C; SEL1L2;
 SELO_HUMAN; SELS_HUMAN; SEMA3A; SEMA5B; SEMA6A;
 SEMG2; SENP5; SEP15_HUMAN; SEPN1; SEPT6; SERINC5; SERPINE1;
 SESN2; SFN; SG223_HUMAN; SGCZ; SH3BP5L; SHC3; SHF; SHOX2;
 SIGLEC11; SIL1; SKP1A; SLAMF1; SLC16A10; SLC16A3; SLC16A5;
 SLC22A15; SLC22A9; SLC24A4; SLC25A11; SLC25A17; SLC25A20;
 SLC25A38; SLC25A41; SLC26A10; SLC26A11; SLC26A2; SLC35A2;
 SLC35B1; SLC39A2; SLC39A8; SLC5A9; SLC6A13; SLC6A16;
 SLC9A3R2; SLITRK4; SMAD3; SMAD4; SMAD5; SMC6; SMIM17;
 SMPD1; SMYD2; SNF8; SNIP_HUMAN; SNORA25; SNTA1; SNTB1;
 SNX15; SNX24; SOAT2; SOCS7; SOX11; SOX2; SOX9; SP1; SP7;
 SPAG17; SPATA16; SPP2; SQRDL; SRGAP1; SRPX2; SSBP3; SSTR4;
 ST3GAL3; STAC3; STARD10; STAT1; STK19; STK31; STRAD_HUMAN;
 STT3A; STX10; STX12; SUCLG1; SUPT7L; SWAP70; SYNCRIP; SYNE2;
 T; TAF1A; TARS2; TAS2R60; TBC1D7; TBPL1; TDH; TEK5; TGFBI;
 TGFBR2; TGM2; TH; THPO; THSD7A; TICAM1; TIE1; TIRAP; TLE4;
 TLN2; TMC2; TMC4; TMEM116; TMEM117; TMEM161A; TMEM163;
 TMEM42; TMEM9B; TMOD3; TMOD4; TNFAIP6; TNFRSF10B;
 TNFSF13; TNKS; TNR; TNRC5; TP53BP1; TP53I3; TPM1; TPM3; TPRG1;
 TRAV25; TRIM52; TRIM62; TRIM7; TRIM75; TRIP12; TRO; TRPV6;
 TSHZ2; TSPAN5; TSPAN6; TTC18; TTC25; TTC26; TTLL7; TUSC4;
 TYK2; UB17L_HUMAN; UBL4A; UBR7; UBTF; UBXN2A; UFM1; UGP2;
 UGT8; UNC45A; UNC5D; UPF3A; URM1; USP46; USP54; UTP14A;
 UTP15; UTRN; VAV1; VCAM1; VEGFA; VGLL4; VMO1; VPS37C;
 VPS54; VRK3; WBP1; WBP4; WDR43; WDR48; WDR69; WDR86;
 WDR87; WFDC11; WIBG; WIPF1; WNT7A; WSB1; XAGE5; XPA; XPO7;
 XR_015754.1; XR_017017.1; XR_017700.1; YES1; YTHDF1;
 YV009_HUMAN; ZBTB10; ZBTB25; ZBTB37; ZBTB45; ZBTB46;
 ZC3H10; ZC3HC1; ZDHHC1; ZFAND3; ZFP36; ZFX; ZFYVE9; ZHX2;
 ZMYM5; ZMYND17; ZNF100; ZNF124; ZNF169; ZNF205; ZNF226;
 ZNF3; ZNF329; ZNF365; ZNF423; ZNF426; ZNF445; ZNF451; ZNF473;
 ZNF593; ZNF660; ZNF678; ZNF692; ZNF768; ZNF772

| | |
|----------------|--|
| hsa-miR-490-3p | A1A5D9_HUMAN; ABCA3; ABCC12; ABCC2; ABHD12; ABL2; ACAD9; ACOT8; ACSL6; ACTL6B; ACTL7B; ADAMTSL4; ADCK4; AKAP8; AKR1CL2; ALKBH5; ALKBH6; ALOX5AP; ALOXE3; AMY1A; AMY1B; AMY1C; ANKRD23; ANKRD24; ANKRD38; ANKRD56; ANKRD58; ANKRD6; ANKS6; APBA1; APOC2; APOD; AQP8; ARD1A; ARF5; ARFGAP1; ARHGAP30; ARHGDA; ARHGEF1; ARID3A; ARID5A; ARPC2; ASB10; ASCC1; ASCL2; ASF1A; ATP1A1; ATP6V1F; ATP6V1G3; ATP8A1; ATXN7L1; B3GALNT2; B3GAT3; BAD; BAI2; BBS4; BCAR1; BCAS1; BGLAP; BHLHB9; BLVRB; BRIP1; BST2; BTBD11; BTC; BTNL9; C10orf79; C10orf82; C11orf31; C11orf77; C12orf47; C12orf55; C13orf33; C14orf124; C14orf166B; C14orf2; C16orf42; C16orf74; C18orf16; C19orf24; C19orf54; C1orf111; C1orf125; C1orf129; C1orf160; C1orf165; C1orf35; C1orf38; C1orf43; C1orf67; C1orf74; C1orf85; C1orf90; C20orf58; C20orf62; C21orf29; C21orf55; C21orf77; C22orf24; C2orf52; C3orf64; C6orf100; C6orf199; C6orf204; C6orf65; C6orf89; C7orf33; C7orf34; C8orf44; C9orf114; C9orf84; CACNA1H; CALB2; CALML5; CAPN8; CAPN9; CBS; CCBL1; CCDC114; CCDC124; CCDC125; CCDC23; CCDC70; CCDC77; CCND1; CCT3; CD22; CD247; CD3EAP; CD52; CD63; CDC14B; CDC37; CDC6; CDK19; CDK2AP2; CDKN1C; CDKN2C; CDKN3; CENPT; CENTG2; CFH; CHMP1A; CKAP2; CLASP1; CLCC1; CLCF1; CLEC2D; CLEC4M; CLIP2; CLLU10S; CLSPN; CLSTN2; CMTM5; CNBP; CNGA3; CNTF; COL4A3BP; COQ4; COX6C; CRAMP1L; CREBZF; CRHR2; CRT2; CTNBL1; CTSW; CXCL16; CXorf34; CXorf59; CYP11B1; CYP20A1; DAPP1; DCAKD; DCT; DCTN3; DDB1; DDI1; DDN; DDT; DDX17; DDX42; DEFB119; DEGS2; DENND2A; DFFA; DFNB31; DISC1; DLK1; DMRTB1; DMWD; DNAH3; DNAH9; DNAJC24; DNNT; DOCK10; DOCK8; DOHH; DPH4; DPT; DPYSL4; DSN1; DTNBP1; DUSP13; DUT; DYNLRB1; DYNLT3; EBNA1BP2; ECHDC1; EDC4; EFNA2; EGFR; EIF3L; EIF4E1B; ELL3; ENTPD4; ENTPD5; EPHX2; EPO; EPSTI1; ERGIC3; ERN1; EVL; EXOSC3; FABP3; FADS6; FAM105A; FAM110C; FAM136A; FAM208A; FAM22F; FAM55D; FAM69B; FAM76A; FAM83A; FAM83G; FAM83H; FAM90A25P; FANCF; FBLN1; FBXL12; FBXO16; FDXR; FER1L3; FGF8; FGFBP3; FGFR1; FGL2; FGR; FIGF; FKBP1B; FKBP4; FKBP8; FLCN; FRMD1; FRMD3; FUS; GABRB1; GAL3ST3; GALNTL4; GALP_HUMAN; GALR3; GAPVD1; GARNL4; GBA2; GBGT1; GCNT3; GCNT4; GEMIN6; GFII1; GGTL3; GLDN; GLTSCR1; GMDS; GMPPA; GNB2; GNG3; GORASP2; GP5; GPKOW; GPR20; GPR92; GPRC5C; GRAP; GREB1; GSMD1; GSR; GTPBP3; GTPBP4; H2BFWT; HACL1; HAVCR1; HCC1_HUMAN; HCK; HEATR1; HERPUD2; HES2; HES6; HINT1; HIST1H2BD; HIST2H2BF; HKDC1; HMGB4; HNRNPA1L2; HOOK2; HOXB7; HOXD11; HOXD13; HRH2; HSD17B11; HYOU1; IBA57; ICAM2; ICOSLG; IFNGR1; IGBP1; IGF2; IGHV1-24; IGHV7-81; IGLV3-12; IGLV9-49; IL1R1; IL6ST; IMMT; IMPA2; INADL; INCENP; ING4; INHBE; INPP5A; INPP5F; IPO13; IQCC; IRAK1; IRAK4; IRGQ; IRX6; ITGA10; JHDM1D; JUND; KAAG1; KBTBD12; KBTBD5; KCNC1; KCNJ15; KCNN2; KCNQ2; KDELC2; KHK; KIAA0195; KIAA0241; KIAA0310; KIAA0391; KIAA0774; KIAA1245; KIAA1370; KIAA1456; KIAA1967; KIF23; KIF4A; KIF7; KLF13; KLF14; KLF17; KLHDC3; KLHL26; KLHL42; KLLN; KRT3; KRT5; KRT6C; KRT75; KRT80; KRTAP8-1; KY; LASS4; LASS5; LCAT; LCN1L1; LCN9; LCTL; LEMD1; LGALS3BP; LILRA2; LMOD1; LMOD3; LOC131909; LOC145814; LOC387885; LOC440776; LOC647839; LOH11CR2A; LONRF2; LRIG2; LRRC2; LRRC27; LRRC42; LRTM2; LSM14B; LY6G6D; LYG2_HUMAN; LZTS2; MAD2L2; MADCAM1; MAGEA3; MAGEA6; MAGEB6; MAL; MAP2K5; MAP3K7IP3; MAP3K8; MAP3K9; MAPK1IP1L; MAPK7; MASP2; MCF2; MCRS1; MDFI; MED4; METTL4; METTL6; MFSD7; MFSD9; MLL3; MLX; MMP19; MOCS3; MORC3; MORN1; MORN4; |
|----------------|--|

| |
|---|
| <p>MOSC2; MOV10L1; MRPL23; MRPL4; MRPS16; MRPS18B; MSRB2; MTCH1; MTFMT; MTHFD1L; MTMR10; MTMR14; MTMR3; MTRNR2L1; MTRNR2L7; MUC1; MUSTN1; MXD3; MYBBP1A; MYBPC3; MYCBP2; MYH16; MYH9; MYL4; MYLK; MYO5A; NALCN; NAP1L6; NAPRT1; NBPF20; NCAPG2; NCF2; NCKIPSD; NDE1; NDUFA10; NDUFA9; NDUFB8; NFASC; NFIB; NINJ1; NINJ2; NLRP2; NLRP3; NMNAT1; NM_001040457.1; NOA1; NOL1; NOSIP; NOTCH1; NPBWR1; NPM1; NPNT; NPSR1; NPTN; NP_001005751.1; NP_001013646.1; NP_001013739.1; NP_001017964.1; NP_001032408.1; NP_001036038.1; NP_001073942.1; NP_001074006.1; NP_001111.2; NP_055096.2; NP_055530.2; NP_055702.1; NP_056410.2; NP_057296.1; NP_057487.2; NP_057533.2; NP_061959.2; NP_064710.3; NP_079538.2; NP_612637.1; NP_640332.1; NP_683701.2; NP_775760.2; NP_775890.2; NP_795361.1; NP_849158.1; NP_849190.1; NP_872345.1; NRIP3; NR_003034.1; NSMCE1; NUDT10; NUDT15; NUFIP2; NUMBL; NUP210L; NUPR1_HUMAN; NUS1; NXPE3; O75264_HUMAN; OASL; OR10H5; OR1D2; OR1L4; OR2G3; OR2Y1; OR4C15; OR51H1P; OR52N2; OR5AU1; OR7G1; OR8K5; OR9G9; ORC1L; OTOP1; OTUD7B; OXCT2; P2RY6; PADI2; PADI4; PAK3; PAPLN; PAPP; PARG3; PAXIP1; PCBP1; PCBP2; PCBP3; PCDH11Y; PDLIM4; PDLIM7; PDZK1IP1; PENK; PEX10; PFKFB3; PGAM5; PHLDA1; PHLPL; PIF1; PISD; PLCB1; PLCE1; PLD4; PLEKHO1; PLP2; PNKD; POFUT2; POMP; POP5; POU2F1; PPCDC; PPEF1; PPFIA3; PPFIA4; PPHLN1; PPIC; PPM1L; PPME1; PPP1CA; PPP1R10; PPP1R1B; PPP1R26; PPP2R5B; PRDM11; PRDX4; PRKCD; PRMT5; PRNP; PROCR; PRR13; PRR3; PRRT3; PSAT1; PSMD9; PSME3; PSORS1C1; PSPH; PTAR1; PTPN23; PTPN5; PTPRH; PXX; Q13808_HUMAN; Q584P2_HUMAN; Q5H8V2_HUMAN; Q5JY13_HUMAN; Q5T740_HUMAN; Q5VUQ9_HUMAN; Q5VXX5_HUMAN; Q6W4Z2_HUMAN; Q6ZPC0_HUMAN; Q6ZRN0_HUMAN; Q6ZRP5_HUMAN; Q6ZRU5_HUMAN; Q6ZSF0_HUMAN; Q6ZSJ6_HUMAN; Q6ZU72_HUMAN; Q6ZUG5_HUMAN; Q6ZVD4_HUMAN; Q6ZVP1_HUMAN; Q6ZVS6_HUMAN; Q6ZVT8_HUMAN; Q8IV37_HUMAN; Q8IXR4_HUMAN; Q8N221_HUMAN; Q8N2X6_HUMAN; Q8N467_HUMAN; Q8N7S6_HUMAN; Q8N811_HUMAN; Q8N8S3_HUMAN; Q8NAN4_HUMAN; Q96HQ8_HUMAN; Q96LW6_HUMAN; Q99919_HUMAN; Q9BSF7_HUMAN; Q9BYU5_HUMAN; Q9H4I0_HUMAN; Q9NSI4_HUMAN; Q9NY04_HUMAN; Q9NYJ6_HUMAN; Q9P162_HUMAN; Q9UHZ6_HUMAN; Q9UMX8_HUMAN; Q9Y348_HUMAN; QDPR; QSOX1; RAB33B; RAB36; RAB3IP; RABGAP1L; RABGGTB; RAD51; RASAL2; RASSF2; RBM14; RBM7; RBPJ; RCSD1; REG4; RETN; REXO1; RGS10; RGS12; RGS22; RGS8; RHOBTB3; RHOG; RKHD1; RLBP1; RNF135; RNPEP; RNPS1; ROM1; RPL35; RPLP2; RPS15; RPS6KA6; RPUSD1; RSAD2; RSF1; RSHL2; RSRC1; RSRC2; RTBDN; RTCD1; RTDR1; RUVBL1; RWDD2; RXRB; S100A3; SAMD10; SAMD8; SATL1; SCO1; SELO_HUMAN; SEMA4B; SEPHS2; SERINC4; SERPINA9; SERPING1; SERTAD3; SF1; SF3B3; SFRS14; SFRS2IP; SFXN4; SG196_HUMAN; SH2D3A; SH2D3C; SHKBP1; SHMT1; SIGLEC11; SIGLEC12; SIGLEC14; SIGLECP3; SIRPB2; SIT1; SLC12A1; SLC14A2; SLC15A2; SLC15A4; SLC18A1; SLC22A18AS; SLC25A19; SLC26A6; SLC27A4; SLC2A4; SLC35A4; SLC35E2; SLC35F6; SLC39A2; SLC41A3; SLC45A4; SLC7A7; SLC8A1; SLC9A10; SLFN14; SLPI; SMARCB1; SMARCD1; SMR3B; SMS; SNRPD3; SNRPG; SNTB2; SNX26; SOAT2; SOD3; SPAST; SPATA19; SPCS1; SPG21; SPIRE1; SPTBN1; SPTY2D1; SREBF2; SRM; SRRD; SSH2; SSNA1; ST8SIA5; STAT4; STK31; STRN4; SULT2B1; SUOX; SUPT4H1; SYN3; SYT15; SYTL3; TAF5; TAF5L; TAL2; TAS2R42; TBC1D2; TBC1D22B; TBPL2; TEX2; TGIF2; TGM3;</p> |
|---|

| | |
|----------------|---|
| | <p>TIMM22; TLE3; TLK2; TM4SF5; TM6SF2; TMEM1; TMEM121; TMEM134; TMEM136; TMEM147; TMEM161A; TMEM177; TMEM43; TMEM59; TMEM97; TMOD3; TMPRSS6; TNFRSF17; TNFSF10; TNFSF13; TNNI1; TNPO2; TNR; TNXB; TOPORS; TP53BP1; TPD52L3; TPI1; TPM3; TRAF3IP1; TRAF6; TRAFD1; TRAV38-1; TRAV40; TRBV10-2; TRBV28; TRGC1; TRIM14; TRIM29; TRIM39; TRIM47; TRIM63; TRIM72; TRMT12; TRMU; TRPV3; TSEN34; TSP50_HUMAN; TSPAN15; TSSC1; TTC32; TTC5; TTLL9; TUBA3D; TUBA3E; TUBAL3; TWIST1; TXNRD2; TYR; UBAC2; UBE2L6; UBOX5; UMODL1; UPB1; UPK1A; USP1; USP19; USP40; USP48; UTP20; UTS2; VAX1; VDAC1; VDAC4; VHLL; VPS52; VRK1; WBP7_HUMAN; WDR19; WDR69; WNT9A; XKR4; XPA; XR_017502.1; XR_017798.1; YIF1A; YV007_HUMAN; ZBTB45; ZBTB80S; ZC3H3; ZCCHC12; ZDHHC24; ZFP2; ZH2C2; ZMYM1; ZMYND17; ZNF117; ZNF19; ZNF250; ZNF394; ZNF397; ZNF417; ZNF490; ZNF500; ZNF524; ZNF548; ZNF554; ZNF641; ZNF674; ZNF681; ZNF737; ZNF766; ZNF767; ZNF845; ZNF860; ZNF891; ZSCAN2; ZYX</p> |
| hsa-miR-143-5p | <p>A2ML1; AARS2; AASDHPPT; ABCA3; ABCB9; ABCF1; ABHD12; ABL2; ACAA2; ACCN1; ACOT9; ACOX2; ACOXL; ACSM1; ACSS1; ACTL7A; ACTR5; ACVRL1; ADAM33; ADAM8; ADCY2; ADCY9; ADH4; ADIG; AFAP1; AFF1; AFF2; AFMID; AGAP9; AGMAT; AGMO; AHNAK; AIG1; AIM1L; AIRE; AK1; AKAP5; AKNA; AKR7L; ALG1; ALG14; ALOX5; ALS2CR16; ANG; ANGEL2; ANKK1; ANKRD11; ANKRD13A; ANKRD16; ANKRD18A; ANKRD24; ANKRD36; ANKRD44; ANKRD47; AP1S1; AP2S1; APOBEC3A; ARHGAP21; ARHGEF5; ARID4B; ARIH2OS; ARL9; ARRDC5; ARSD; ARSE; ASB16; ASB6; ASCL3; ASL; ATAD3B; ATG9B; ATP5S; ATP6V1D; ATP7A; ATP8B2; ATP1F1; AXIN1; B4GALNT3; BAGE; BAMBI; BBS2; BCL7B; BFAR; BIRC8; BIVM; BLOC1S6; BLVRB; BLZF1; BMS1; BNIP2; BPHL; BPIL2; BPNT1; BRCA1; BRMS1; BROX; BSN; BTLA; BTN3A2; BTNL9; C10orf128; C10orf6; C10orf79; C10orf81; C10orf90; C11orf48; C11orf76; C12orf24; C12orf27; C12orf31; C12orf43; C12orf55; C12orf65; C14orf153; C14orf49; C14orf50; C15orf40; C15orf48; C16orf3; C17orf46; C17orf75; C17orf85; C17orf86; C18orf30; C19orf39; C19orf40; C19orf46; C19orf52; C19orf60; C1GALT1; C1orf148; C1orf201; C1orf215; C20orf117; C20orf42; C21orf49; C21orf62; C21orf9; C22orf24; C22orf30; C2orf28; C3orf60; C3orf62; C4ORF32; C4orf30; C6orf148; C6orf150; C6orf54; C6orf81; C6orf85; C7orf60; C9orf153; C9orf32; C9orf58; C9orf63; C9orf66; C9orf68; C9orf69; C9orf75; C9orf86; CACNA1B; CACNG1; CAMK1D; CAMLG; CASC5; CASK; CASP9; CBR3; CCDC40; CCL28; CCL5; CCNB1IP1; CCS; CD22; CD55; CD68; CD82; CD84; CDAN1; CDC16; CDC37L1; CDH1; CDH17; CDKL1; CDS2; CDT1; CDY1; CDY1_HUMAN; CEL; CENPL; CENPM; CEP89; CGB; CGB2; CGB7; CHDH; CHST5; CIITA; CIRH1A; CIR_HUMAN; CLCN6; CLK4; CLSPN; CNBP; CNDP1; CNDP2; CNGA3; CNO; COMMD2; COMMD9; COQ5; COX2; COX6B2; CPT2; CREB3L2; CRISPLD2; CRKL; CRLF2; CRTAC1; CSF2RA; CTL4_HUMAN; CWF19L1; CXCR3; CXorf31; CXorf56; CYP20A1; CYP2C8; CYP2G1P; CYP3A4; DAP3; DCAF7; DCDC2B; DDX24; DDX51; DDX55; DDX56; DDX59; DEFB108B; DEGS1; DENND2C; DEPDC1B; DEPDC4; DEPDC5; DGAT1; DGKE; DGKZ; DHDH; DHX57; DIABLO; DIP2B; DIRC2; DIS3L; DKFZP686M0199; DLC1; DMC1; DNAH10; DNAH11; DNAHL1; DNAJB13; DNPEP; DNTTIP1; DOCK8; DOM3Z; DOPEY2; DPM2; DPY19L2P1; DUSP3; DYNLL2; DYRK1A; ECEL1; EDA; EEF1AL3; EFS; EIF2AK4; EIF3S2; ELF4; ELK1; ELMO3; ELN; ELTD1; ENO1P; ENOX2; ENPP6; ENSA; EPB41; EPHA4; ERC1; ERGIC1; ERN2; ERO1LB; ESCO1; ESF1; ESR2; ESYT2; ETHE1; EXOC3L2; EXOSC4; EYA3; F2; F2RL1;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>FADS6; FAM120AOS; FAM21B; FAM229B; FAM38A; FAM63A; FAM83A; FAM83F; FANCC; FATE1; FBXL13; FBXL4; FBXO11; FBXO27; FBXO6; FCAR; FCRL5; FHL2; FICD; FITM2; FKBP5; FLG2; FMN1; FNDC4; FUBP1; FUT2; FUT6; FXYD2; FXYD7; G0S2; G3BP2; GABRB1; GABRR3; GAD1; GATAD1; GDI2; GDPD1; GGCX; GGT6; GID4; GINM1; GINS4; GK5; GLB1L; GLCE; GLG1; GLRX5; GMEB1; GNB4; GNL3L; GOLGA6; GPI; GPR142; GPR143; GPR155; GPR82; GPRIN2; GRIA3; GRIPAP1; GRK4; GRK5; GRM8; GRTP1; GSTM3; GTF2F1; GTPBP10; GUCY2D; GUSL1_HUMAN; GUSL2_HUMAN; GUSL4_HUMAN; GZMH; HAS3; HEATR2; HEATR3; HEATR5A; HEBP2; HES2; HEYL; HIATL1; HIF3A; HIST1H2AD; HIST1H2BC; HIST1H2BL; HIST1H2BM; HIST1H2BN; HIST1H4C; HLA-E; HLA-F; HLA-G; HOXC12; HS3ST1; HSCB; HSD11B2; HSD17B7; HSD17B7P2; HSFY1; HSPA4L; HSPB9; HTF9C_HUMAN; HTR3B; HTR4; IAPP; IBA57; ICAM4; ICOSLG; IDS; IDUA; IFT80; IGHV1-2; IGKV2-28; IGKV2D-29; IGLV2-11; IGSF21; IKZF2; IL10RA; IL10RB; IL18; IL23R; IL27RA; IL2RA; IL4R; IMPA2; IMPDH2; INO80; INTS4; IQCC; IRF1; ISG20L2; ITGAX; ITPKB; IYD; JPH2; KAT7; KBTBD2; KCMF1; KCNA7; KCND3; KCNE4; KCNH6; KCNRG; KDELC2; KIAA1033; KIAA1143; KIAA1324; KIAA1614; KIAA1618; KIAA1751; KIAA1841; KIAA1919; KIAA2013; KIF4A; KIF9; KIFAP3; KLB; KLF10; KLF15; KLHL5; KLK2; KLKB1; KLRD1; KPNA4; KRBA2; KREMEN2; KRTAP5-5; KRTAP6-2; KTI12; LITD1; L2HGDH; L3MBTL4; LAPTM4A; LARP7; LEAP2; LEFTY1; LFNG; LGALS12; LIMS1; LIN52; LMOD3; LOC284064; LOC342541; LOC342994; LOC644397; LOC645312; LOC646049; LOC646871; LOC653075; LOC728080; LOC728856; LOC729574; LOC730988; LOC731071; LOC731640; LOC731890; LOH12CR2; LRAT; LRCH3; LRDD; LRIG2; LRRC3C; LRRC49; LRRC8C; LRSAM1; LSM14B; LTB4DH; LTK; LUZP1; LY6G5B; LYRM2; LYRM4; MAFF; MAGEA10; MAGT1; MAK10; MAP3K11; MAP3K6; MAP4; MAPK1; MARVELD3; MASP1; MAT2A; MCAM; MCM4; MCM8; MEAF6; MED18; MED7; MEMO1; METTL5; METTL6; MFSD11; MGA; MGMT; MGRN1; MKLN1; MKNK2; MOCOS; MOG; MOGAT1; MPLKIP; MPP3; MPP4; MRI1; MRPL17; MRPL51; MRPL9; MRPS25; MSANTD4; MT1A; MTAP; MTF2; MTFR1; MTO1; MTRF1L; MUC1; MUC20; MUSK; MYCBP; MYH2; MYLIP; MYO1C; MYOZ3; NAGK; NAP1L6; NARS2; NAT5; NCOA3; NDOR1; NDUFA7; NETO2; NF1; NFATC3; NFKBIL2; NFX1; NKIRAS2; NKPD1; NLRP12; NLRP4; NLRP5; NME2P1; NME7; NMNAT1; NM_001001697; NM_018652.4; NM_198519; NM_207382; NM_207400; NO55_HUMAN; NOL1; NOVA2; NPHS1; NP_001004320.1; NP_001010878.1; NP_001013641.2; NP_001013648.1; NP_001015884.1; NP_001017921.1; NP_001019853.1; NP_001020528.1; NP_001030177.1; NP_001039013.1; NP_001073952.1; NP_001074298.1; NP_001074319.1; NP_056263.1; NP_056994.3; NP_057576.2; NP_060609.2; NP_061122.4; NP_071395.1; NP_071745.1; NP_075384.3; NP_079137.1; NP_079466.2; NP_115988.1; NP_116019.1; NP_443196.1; NP_631913.2; NP_653289.3; NP_653337.1; NP_659479.2; NP_663165.2; NP_683701.2; NP_690872.2; NP_699199.2; NP_777590.1; NP_872440.2; NP_940847.1; NP_981947.1; NP_981967.1; NRP2; NR_002931.1; NR_002938.2; NUBPL; NUP62; NUPL1; O14605_HUMAN; O15420_HUMAN; O43616_HUMAN; OBFC2B; ODZ3; OLA1; OLAH; OPTN; OR10H5; OR10J3; OR11G2; OR11I; OR2AE1; OR2AG2; OR3A2; OR6C68; OR8A1; ORAI2; ORC4; OSBPL10; OTUB1; OTUD6A; OXA1L; P628_HUMAN; PAD14; PAQR5; PARVB; PBLD; PCDH11X; PCDHA2; PCMT1; PCYT1A; PDE4C; PDHB; PDLIM2; PDLIM5; PDSS1; PDXDC1; PEX2; PEX26; PGAM4; PGBD4; PGBD5; PGLYRP2; PHACTR1; PHACTR4; PHF12; PHGDH; PHKG2; PHLDA3; PHLPL; PIF1; PIGC; PIGO; PIGX; PIK3CA; PIK3CD; PIK3R2; PITRM1; PKNOX1; PLA1A; PLAC8; PLEKHB2; PLEKHM3; PLK1;</p> |
|--|--|

| |
|--|
| <p> PLXDC2; PNPLA6; POFUT1; POLE2; POLR2K; POLR3D; POLR3E; POLR3GL; POM121L1; POM121L7; PPA2; PPAPDC1B; PPARC; PPIC; PPP3R1; PPWD1; PRMT3; PROKR2; PROSER2; PSMD2; PTC3; PTCHD2; PTK6; PTOV1; PTPLAD2; PTPRF; PTRF; PXMP4; PYGM; PYHIN1; Q2VIQ3_HUMAN; Q3KQU0_HUMAN; Q3LI60_HUMAN; Q49AQ9_HUMAN; Q5BLP7_HUMAN; Q5JXA8_HUMAN; Q5JY13_HUMAN; Q5VZ43_HUMAN; Q5W0Q5_HUMAN; Q6IC07_HUMAN; Q6NVV0_HUMAN; Q6P5A4_HUMAN; Q6PDB4_HUMAN; Q6UXU0_HUMAN; Q6XYA8_HUMAN; Q6YL41_HUMAN; Q6ZNT6_HUMAN; Q6ZNT9_HUMAN; Q6ZQS5_HUMAN; Q6ZRB1_HUMAN; Q6ZRI9_HUMAN; Q6ZRT0_HUMAN; Q6ZSA0_HUMAN; Q6ZSV9_HUMAN; Q6ZTI5_HUMAN; Q6ZTZ3_HUMAN; Q6ZUG0_HUMAN; Q6ZUS7_HUMAN; Q6ZVA6_HUMAN; Q6ZVH2_HUMAN; Q6ZVL8_HUMAN; Q6ZVM2_HUMAN; Q6ZVM8_HUMAN; Q6ZVQ1_HUMAN; Q6ZVT4_HUMAN; Q6ZWA0_HUMAN; Q71MF9_HUMAN; Q71RE3_HUMAN; Q86T06_HUMAN; Q86TT0_HUMAN; Q86W53_HUMAN; Q8IVM4_HUMAN; Q8IYR3_HUMAN; Q8N1N7_HUMAN; Q8N1W0_HUMAN; Q8N255_HUMAN; Q8N409_HUMAN; Q8N7S6_HUMAN; Q8N843_HUMAN; Q8N8T1_HUMAN; Q8N8V3_HUMAN; Q8NAW6_HUMAN; Q8NBE0_HUMAN; Q8NCR8_HUMAN; Q8NDL7_HUMAN; Q8NF05_HUMAN; Q8NG36_HUMAN; Q8NH33_HUMAN; Q8NHC2_HUMAN; Q8NHH5_HUMAN; Q8TEE3_HUMAN; Q8WUC7_HUMAN; Q8WWB0_HUMAN; Q8WYR5_HUMAN; Q8WYW9_HUMAN; Q96CK5_HUMAN; Q96NP5_HUMAN; Q96PQ5_HUMAN; Q96PS2_HUMAN; Q96RX8_HUMAN; Q96RX9_HUMAN; Q96S24_HUMAN; Q9BYA6_HUMAN; Q9H521_HUMAN; Q9H5S2_HUMAN; Q9H6X1_HUMAN; Q9HAM1_HUMAN; Q9NXD8_HUMAN; Q9NXN7_HUMAN; Q9P155_HUMAN; Q9P159_HUMAN; Q9P1B8_HUMAN; Q9UCR6_HUMAN; Q9UI59_HUMAN; Q9UI61_HUMAN; Q9UN38_HUMAN; QPRT; QRSL1; RAB10; RAB12; RAB34; RAB42; RAD1; RAD21; RAD51L3; RAP2B; RASSF8; RBL1; RBM23; RBM34; RBM41; RBM43; RBMS2; RBMY1F; RDH10; REEP3; RGR; RGS9BP; RGSL1; RHBDL2; RL17_HUMAN; RL41_HUMAN; RMND1; RNASE12; RNASEH1; RNASET2; RNF146; RNF170; RNF175; RNF19B; RNF208; RNF216; RNF222; RNF7; RORA; RPL27; RPP14; RPS6KA5; RRP36; RSC1A1; RSL1D1; RSPH3; RSU1; RUNDC2B; SAMD14; SAR1A; SBNO1; SCAMP4; SCD; SCN11A; SCO1; SEC14L4; SEC22C; SEC23B; SEMA6B; SEPT2; SESN3; SFTPB; SGOL1; SHROOM1; SIK2; SLC16A10; SLC16A5; SLC18A3; SLC1A5; SLC25A33; SLC25A46; SLC26A6; SLC28A2; SLC35C2; SLC35E3; SLC36A1; SLC4A1; SLC4A5; SMCHD1; SMG1; SMG1_HUMAN; SMPDL3B; SNRPB; SNRPN; SNX22; SORBS1; SPACA5; SPAG9; SPANXN4; SPATA21; SPATS1; SPATS2; SPECC1; SPIB; SPIRE2; SPOCD1; SPTLC1; SPTY2D1; SRA1; SRY; SSR4; ST3GAL1; ST3GAL2; ST3GAL5; STAB2; STAT3; STXBP2; SULT1B1; SULT2A1; SV2A; SYNPO2L; SYT15; SYTL3; TAC4; TADA3L; TAGLN; TALDO1; TARS2; TAS2R4; TAS2R5; TAX1BP1; TBC1D22A; TBC1D3; TBPL1; TCEANC2; TCEB1; TDRD1; TECPR1; TECPR2; TEP1; TFAP2A; TFDLP1; TFPT; TH1L; THAP2; THRA; TIAL1; TIGD6; TINAGL1; TIPRL; TLR10; TM9SF2; TMEM103; TMEM109; TMEM168; TMEM180; TMEM40; TMEM41A; TMEM43; TMEM44; TMEM56; TMEM9; TMIGD2; TMPO; TMPRSS3; TNFAIP8L1; TNFRSF10A; TNFSF14; TNPO3; TNRC6A; TNXB; TOE1; TOMM70A; TPM2; TRAC; TRAF3IP1; TRAF3IP2; TRDMT1; TRIM14; TRIM72; TRPM6; TRUB2; TSEN2; TSHR; TSHZ2; TSPAN14; TSPAN6; TSPO; TTC35; TTLL5; TTTY6B; TUBA3D; TUBD1; TXNDC6; UBOX5; </p> |
|--|

| | |
|--------------|--|
| | <p>UGCGL2; UGGT1; UNC13A; USE1_HUMAN; USHBP1; USP54; VAMP1; VEZT; VIT; VMA21; VN1R2; VN1R4; VN2R1P; VSIG1; VSTM1; WASL; WBSCR23; WBSCR27; WDFY4; WDR17; WDR31; WDR64; WDR85; WDR90; WDTC1; WNT5A; WNT9A; WSB1; WWC1; XKR4; XPA; XPNPEP3; XPO5; XR_015252.1; XR_016086.1; XR_016180.1; XR_017784.1; XR_017872.1; XR_019296.1; YIPF4; YIPF5; YME1L1; YN004_HUMAN; YTHDC1; YWHAB; ZAN; ZBP1; ZBTB18; ZBTB5; ZBTB8; ZC3HAV1L; ZCCHC11; ZDHHC14; ZDHHC6; ZFP14; ZFPM2; ZMAT2; ZMAT3; ZNF101; ZNF114; ZNF117; ZNF132; ZNF138; ZNF160; ZNF227; ZNF264; ZNF271; ZNF281; ZNF321P; ZNF324; ZNF33A; ZNF394; ZNF408; ZNF426; ZNF454; ZNF460; ZNF485; ZNF507; ZNF534; ZNF554; ZNF573; ZNF594; ZNF618; ZNF620; ZNF621; ZNF655; ZNF667; ZNF669; ZNF736; ZNF74; ZNF772; ZNF773; ZNF805; ZNF841; ZNF85; ZNF91; ZNFX1; ZSCAN29; ZYG11A; ZYG11B</p> |
| hsa-miR-422a | <p>ABCC9; ABCF2; ABCG1; ACACA; ACO2; ACSS2; ADD2; ADHFE1; ADIG; ADM; ADORA1; ADPRH; ADRBK2; ADSL; AFF4; AGK; AGTPBP1; AHRH; AHS1; AIFM2; AKNA; AKT1; AKT3; ALAS2; ALDH2; ALDOA; ALG9; ALMS1; ALOX5; ALOXE3; ALPK1; AMH; ANGPT4; ANK1; ANKRD6; ANPEP; AP2M1; AP4B1; APOBEC2; APOC2; APOC3; APOL4; APR2_HUMAN; AQP11; AQP8; ARFRP1; ARG1; ARGFX; ARL8B; ARMC4; ARPC4; ART3; ASB4; ASPHD2; ATP13A3; ATP2C1; ATP4A; ATP5H; ATP5J; ATP6V0B; B3GAT3; BAPX1; BCAN; BCL2L14; BLK; BNIP1; BOLA1; BRD9; BUB3; BYSL; C10orf130; C10orf71; C11orf41; C11orf51; C12orf10; C12orf51; C14orf139; C14orf151; C14orf177; C14orf44; C14orf79; C15orf33; C17orf71; C17orf74; C17orf80; C18orf20; C18orf56; C19orf21; C19orf25; C19orf28; C19orf35; C19orf51; C1orf160; C1orf176; C1orf177; C1orf188; C1orf192; C1orf80; C1orf82; C1orf97; C20orf117; C20orf134; C20orf160; C20orf173; C20orf71; C20orf95; C21orf13; C22orf25; C2orf46; C3orf28; C6orf100; C6orf159; C6orf173; C6orf49; C7orf26; C8orf70; C8orf73; C9orf23; C9orf5; CA5BL; CAB39; CACNB4; CACNG8; CADM4; CAMK1G; CAPN5; CAPRN2; CBLB; CBS; CCDC100; CCDC102A; CCDC103; CCDC107; CCDC121; CCDC124; CCDC17; CCDC42; CCDC58; CCDC70; CCDC95; CCL17; CCL4L1; CCNYL3; CD180; CD244; CD300C; CD300LG; CD97; CDA; CDK3; CECR2; CENPB; CER1; CES1; CFLAR; CHCHD4; CHD8; CHERP; CHIT1; CHRNA10; CHRNB3; CIZ1; CKAP4; CLDN15; CLDN19; CLTB; CLU; CNTN5; COL6A2; COL9A2; CPNE6; CREM; CRISP1; CRISPLD2; CROCC; CRX; CRYM; CSNK2A1P; CTBP2; CTNNA1; CTSF; CUEDC1; CUTL1; CXorf22; CXorf36; CXorf39; CYGB; CYP11A1; CYP11B1; CYP20A1; CYP7A1; CYP7B1; CYP8B1; DCAKD; DCDC2; DCST2; DCTPP1; DEF6; DHX36; DIABLO; DNAJC5B; DOC2A; DSCAM; DTYMK; DUSP13; DYNLRB1; DYNLT1; EBNA1BP2; EBP; ECEL1; EEF1A2; EEFSEC; EIF4E1B; EIF4G3; ELA1; ELA3A; ELAC1; ELL3; ELOF1; ENOSF1; ENPP7; EPB41L1; EPB41L3; ERBB2; ERBB4; ERCC4; ESYT2; EVI1; EXOC7; EYA2; F10; FAM20A; FAM53B; FAM75B; FAM83A; FANCL; FAU; FBXL13; FBXO9; FCRL6; FFAR2; FGF3; FGR; FKBP10; FNDC4; FNDC8; FOLR2; FOXD4; FOXD4L1; FOXQ1; FRMD6; FRMPD3; FRRS1; FSD1; FSIP1; FVT1; FYCO1; GABRB1; GAL3ST3; GAMT; GANAB; GAPVD1; GBA; GBAP; GDAP1L1; GFII1; GFPT2; GGTLA1; GHRL; GIYD2; GLDC; GLDN; GLOD4; GLYATL1; GNG8; GNL1; GOLGA5; GOLGB1; GOLPH3L; GOLT1A; GPATCH1; GPHB5; GPM6B; GPR75; GRHL1; GRK5; GRM3; GSPT2; GSTM2; GUCA2A; GUSL2_HUMAN; GUSL4_HUMAN; GYPB; GZMB; HARS; HAUS3; HBXIP; HDAC11; HFE2; HGSNAT; HIPK3; HIST2H2AA3; HIVEP3;</p> |

| |
|--|
| <p>HLA-DPA1; HLA-DQA2; HM13; HMG1L10; HMHB1; HNRPLL; HOXB1; HPX; HSD17B14; HSD17B3; HTR3C; HVCN1; ICAM2; IGF1R; IGHV3-64; IGLV2-23; IGLV2-33; IL15RA; IL17RE; IL18RAP; IL1F6; IL1RAPL1; IL20RA; IL20RB; IL22; IL2RG; IL7R; INTS5; IPO13; IQGAP3; IQSEC2; IRGQ; ISCA1; ISCA2; ITGA7; ITGAL; ITIH5; IZUMO1; JSRP1; JUP; KCNA5; KCNIP2; KCNJ6; KCNK6; KCNQ2; KCTD17; KIAA0090; KIAA0460; KIAA1305; KIAA1409; KIAA1411; KIAA1543; KIAA1598; KIF4A; KISS1R; KLC1; KLC4; KLF1; KLF15; KLHL4; KLK2; KLK4; KLKB1; KREMEN2; KRT121P; KRT15; KRT24; KRT37; KRT5; KRT6B; KRT72; KRT81; KRTAP10-4; KRTAP10-8; KRTAP4-12; KRTAP5-6; LBX2; LCAT; LCE1B; LCE1C; LCP2; LFNG; LGI1; LGP2_HUMAN; LGSN; LMBR1; LOC729162; LOC729956; LRCH3; LRGUK; LRRC27; LRRC28; LRRC6; LSM14B; LSP1; LST1; LTB4R; LTK; LY6D; LY6G5B; LY6G6D; MAFF; MASTL; MBIP; MCHR2; MCM3; MED12L; MEN1; METTL2B; MFSD7; MGAT3; MGAT4B; MICA3_HUMAN; MID2; MLF1; MMP25; MNS1; MON2; MPP3; MPP6; MPZ; MRPL11; MRPS16; MSH3; MSI2; MTCPI; MTG1; MTMR1; MTMR10; MTRF1; MUSTN1; MXR8; MYBPC2; MYH16; MYLK3_HUMAN; MYO18A; MYO1F; MYOM3; MYPN; MYRF; NAT10; NCF2; NDP; NDST1; NDUFV3; NECAP2; NEK9; NELL1; NEUROD4; NFATC2; NGB; NIN; NISCH; NKX3-1; NM_014187.2; NM_207480; NOL3; NOX3; NP_001001694.1; NP_001008784.1; NP_001013639.1; NP_001017361.1; NP_001025045.1; NP_001028721.1; NP_001034931.1; NP_001073925.1; NP_001075144.1; NP_001111.2; NP_057452.1; NP_057563.3; NP_064597.1; NP_071409.2; NP_077001.1; NP_573398.1; NP_612147.1; NP_659410.3; NP_683701.2; NP_690872.2; NP_776182.2; NP_872368.2; NP_898885.1; NP_940843.1; NP_950247.1; NP_997260.1; NP_997309.1; NR1H2; NRM; NRSN1; NRSN2; NT5C1A; NT5E; NTNG1; NUCKS1; NUDCD3; NUDT2; NUMA1; NUPL1; OIT3; OLFM1; OR10H1; OR1C1; OR2J3; OR2M1P; OR2M3; OR2M7; OR2S2; OR2T10; OR3A1; OR4F17; OR4F4; OR4F5; OR52D1; OR6Y1; OSBPL5; P2RY6; P4HB; PADI6; PAFAH1B3; PAOX; PAQR9; PARP1; PARP12; PCBD1; PCDHA7; PCK2; PCNXL3; PCD11; PDE1B; PDE4D; PEBP1; PEF1; PEPD; PGLYRP4; PHACTR1; PHF2; PHF7; PHGDH; PHLDB1; PI3; PIGU; PIK3CA; PIK3R5; PKD1L2; PKN3; PLA2G2F; PLA2G4B; PLA2G4C; PLD4; PLEKHA2; PLEKHG2; PLEKHG3; PLEKHN1; PLIN; PLXNB1; PNKD; POLA2; POLR2C; POLR2G; POLR2L; PON3; PPAP2C; PPAPDC1B; PPARGC1B; PPEF2; PPP1R13L; PPP2R2B; PPP2R2D; PPYR1; PRAF2; PRB4; PRDM14; PRDM7; PRG3; PRKCDBP; PRKD2; PRKG2; PROP1; PRPE_HUMAN; PRPF31; PRPSAP2; PRRX2; PSEN2; PSL1_HUMAN; PSMA1; PSMB1; PSPC1; PSRC1; PTCH2; PTGER3; PTK2B; PTPDC1; PYCR1; Q53R30_HUMAN; Q584P2_HUMAN; Q5JZ71_HUMAN; Q5T7K4_HUMAN; Q5TI84_HUMAN; Q6P5A4_HUMAN; Q6UXS3_HUMAN; Q6UXV6_HUMAN; Q6ZN03_HUMAN; Q6ZNS8_HUMAN; Q6ZNT7_HUMAN; Q6ZNY1_HUMAN; Q6ZUK9_HUMAN; Q6ZV46_HUMAN; Q71RC9_HUMAN; Q86TJ2_HUMAN; Q86TS2_HUMAN; Q86U10_HUMAN; Q86W11_HUMAN; Q8IUS2_HUMAN; Q8IV12_HUMAN; Q8IZW4_HUMAN; Q8N1Y6_HUMAN; Q8N8E4_HUMAN; Q8N9G5_HUMAN; Q8N9Z5_HUMAN; Q8NAJ1_HUMAN; Q8NCK2_HUMAN; Q8NH96_HUMAN; Q8NHA6_HUMAN; Q8WYS2_HUMAN; Q96CB2_HUMAN; Q96MA9_HUMAN; Q96MT5_HUMAN; Q96MZ3_HUMAN; Q96NP2_HUMAN; Q96RY9_HUMAN; Q9BSL4_HUMAN; Q9BSZ0_HUMAN; Q9GZQ9_HUMAN; Q9P1G6_HUMAN; Q9ULE4_HUMAN; R3HCC1; RAB37; RABGGTB; RABL5; RAD1; RAD51; RAD51L3; RAET1L; RAMP1; RAP1B; RAP1GAP; RAPGEF5; RAPH1; RASAL1; RASGRF1; RASGRF2; RBBP6; RBBP9; RBM26; RBM4; RBM5; RBX1; RC3H2;</p> |
|--|

| | |
|-----------------|---|
| | <p>RCC2; RDH13; REEP6; REG4; REST; RGAG4; RGS11; RGS14; RHO; RIC8A; RIOK1; RIT1; RLN3; RNASEH2A; RNF103; RNF170; RNF190; RNGTT; ROGDI; RP1L1; RPL23A; RPN1; RPN2; RPS6KA2; RPS7; RREB1; RRP12; RTN2; RUNX3; RUVBL1; S100A16; S100A6; S100A7L2; SAMD1; SARS2; SBDS; SCARA5; SCGB1A1; SCML4; SEC13; SEC61A2; SEL1L2; SELS_HUMAN; SEMA4B; SEMA5B; SEMG1; SEP15_HUMAN; SEPT6; SEPW1; SERPINA13; SERPINA4; SESN3; SETD6; SF3B2; SF3B5; SFN; SFRS3; SG493_HUMAN; SGCA; SGCZ; SGK2; SH2D2A; SH3GLB2; SHROOM1; SIGLEC1; SIGLEC11; SIGLEC5; SIGLEC7; SLC12A8; SLC17A2; SLC1A6; SLC22A14; SLC22A18; SLC25A6; SLC26A5; SLC26A6; SLC39A9; SLC9A5; SLFN14; SMC1A; SMCR8; SMYD2; SNF1LK; SNUPN; SNX15; SOX13; SOX15; SPA17; SPATA9; SPP1; SSPN; ST3GAL2; ST5; STAC2; STC1; STK32C; STOML1; STON1; STRA6; STUB1; SULT1A3; SUPT6H; SYCE1; SYCE2; SYN1; SYTL4; TAF12; TAGAP; TAOK2; TBC1D22A; TBN; TBX15; TBX18; TBX2; TBX3; TBX6; TCEA3; TCF3; TCN2; TDGF3; TDH; TFAP2A; TGFBI1; TGFBI2; TGM1; TGM2; THAP3; THBS3; THRAP5; TJP3; TLE2; TM9SF2; TMEM112B; TMEM129; TMEM142A; TMEM171; TMEM179; TMEM30B; TMEM38B; TMEM59L; TMEM61; TMEM63C; TMEM8; TMEM90A; TMPRSS9; TMTC1; TNFAIP8L2; TNRC5; TOMM40; TP73; TPD52L1; TRAF6; TRAV12-2; TRIM62; TRMU; TRPM1; TRPV1; TRPV4; TSGA2; TSHR; TSNARE1; TSPAN14; TTC24; TTR; TTRAP; TUBGCP5; TUBGCP6; TXNDC2; TXNL1; UBE2L6; UBE3B; UBXD5; UCP1; UCP2; UHRF1; UPK1B; USP49; USP6NL; UTP14A; UTP18; UVRAG; VAC14; VAX2; VCX; VCX3A; VCX3B; VDAC3; VIL2; VPS35; VPS37B; VPS72; WDR16; WDR31; WDR33; WDR37; WDR62; WFDC12; WNK2; WSB2; WTAP; XAB1; XPO5; XR_015434.1; XR_016233.1; XR_016837.1; XR_017700.1; XR_017784.1; XR_017823.1; XR_018006.1; XR_018506.1; ZBP1; ZBTB32; ZBTB8; ZC3H15; ZCWPW1; ZDHHC12; ZDHHC9; ZNF233; ZNF289; ZNF3; ZNF335; ZNF552; ZNF554; ZNF580; ZNF595; ZNF599; ZNF609; ZNF638; ZNF676; ZNF679; ZNF695; ZNF764; ZNF792; ZXDA</p> |
| hsa-miR-133a-3p | <p>A4GALT; AAMP; AARS2; ABCA2; ABCF2; ABHD3; ACAT2; ACTRT2; ADAM15; ADAMTSL1; ADARB2; ADMR; ADORA3; ADPRHL2; ADRA1D; AHCY; AIM2; AIRE; AKAP9; ALDOC; ALG12; ALOXE3; ALPI; ANAPC4; ANGPT2; ANGPT4; ANGPTL4; ANKRD13D; ANKRD44; ANKRD47; ANKRD5; ANKZF1; ANXA2; AOX1; AP1B1; AP1GBP1; AP2A1; AP3B2; APBA3; APOB; APOL6; APPL2; AQP10; AQP3; ARHGAP17; ARHGAP30; ARID3A; ARL14; ARL6IP1; ARPC5; ASB10; ASB3; ASCC3L1; ASNS; ATG4D; ATP13A3; ATP1A4; ATP6AP2; ATP7B; ATP8B3; ATXN7L2; AXIN2; B4GALT2; B4GALT7; BAALC; BARHL1; BAT2D1; BAT4; BAT5_HUMAN; BCAN; BCAS4; BCDIN3; BCL2L1; BCL2L7P1; BCL3; BCMO1; BHLHB8; BID; BOLA1; BRF1; BRI3; BRSK1; BST2; BTBD14A; BTK; BTN2A1; BTN2A3; C10orf31; C10orf68; C11orf24; C11orf53; C11orf59; C11orf63; C14orf119; C14orf121; C16orf14; C16orf24; C16orf42; C16orf59; C16orf79; C17orf64; C18orf21; C18orf22; C19orf36; C19orf53; C1orf172; C1orf176; C1orf179; C1orf192; C1orf2; C1orf201; C1orf213; C1orf26; C1orf63; C1orf89; C1orf91; C20orf112; C20orf117; C20orf57; C20orf70; C22orf28; C2orf21; C2orf53; C3orf25; C4orf22; C4orf29; C5orf25; C6orf129; C6orf153; C6orf166; C6orf184; C7orf27; C8orf74; C9orf155; C9orf19; C9orf86; CABIN_HUMAN; CABP1; CACNA1C; CACNA1F; CACNG1; CAP1; CAPSL; CARD11; CARS; CASKIN1; CASP9; CC2D1A; CCDC103; CCDC124; CCDC39; CCDC56; CCDC57; CCDC77; CCDC85B; CCL19; CCNC; CCNI; CCR3; CCR7; CCS; CCT3; CD164L2; CDIC; CD2; CD2BP2; CD300LG; CD33; CD40LG; CD84; CDC42; CDH3; CDH4; CDK5R1; CDKN1A; CDRT15; CENPB; CERS2; CETN3; CFH; CHCHD3; CHCHD6; CHIA; CHMP3; CHR1; CHST8; CLDN19; CLIC1; CLK2; CLN3; CLPB; CLTA; CLYBL; CMTM1; CMTM4; CMYA1; CNN2;</p> |

| | |
|--|---|
| | <p> CNOT1; COL1A1; COL5A3; COPS3; COQ4; COX6B1; COX7A2; COX7C; CPAMD8; CPSF6; CRLF3; CROCC; CRP; CRSP8; CSAG1; CSAG2; CSAG3B; CSF2; CSF2RA; CSF3R; CSK; CSNK1G3; CSPG4LYP1; CTBP2; CTH; CTNND1; CUGBP1; CXCL11; CXorf28; CXorf31; CYB5A; CYB5R1; CYP2A7; CYP4X1; D2HGDH; DAPK2; DAXX; DCAKD; DCLRE1A; DCST1; DCTN1; DDB2; DDIT4; DDX31; DDX41; DECR2; DLGAP3; DMAP1; DMBT1; DNAH17; DNAJB1; DNAJB5; DNAJB6; DNAJC7; DNAL4; DNASE1L2; DNM2; DOCK6; DOK1; DQX1; DRD4; DRD5; DSG3; DUSP1; DUSP23; DUX4L9; DYNC1L11; DYRK1B; EBP; ECEL1; EDG5; EFEMP1; EFHD2; EGFL7; EGFR; EGLN2; EHBP1; EHMT1; EIF4A1; ELF2; ELF3; ELOVL1; EMD; EMID1; EMX1; ENPEP; EPHA1; ETV7; EVI1; EVX1; FABPE_HUMAN; FAIM; FAM107A; FAM110A; FAM116B; FAM120C; FAM160B1; FAM22B; FAM22C; FAM3D; FAM40A; FAM57B; FARP2; FBN1; FBXW9; FCAMR; FEV; FGD3; FGF1; FKBP2; FLAD1; FLI1; FLRT1; FMO6P; FNDC8; FOLR2; FOSL2; FOXC1; FOXP3; FOXQ1; FOXR1; FRS3; FRY; FSCN1; FTL; FUCA1; FURIN; FUS; FUT7; FXR2; FZD9; GABARAP; GABBR1; GAL3ST4; GALE; GALR1; GARNL3; GCAT; GCKR; GCN5L2; GDI2; GDNF; GEMIN4; GGTLA1; GHITM; GLS2; GNGT2; GNMT; GNPDA1; GNPTG; GOLT1A; GOSR2; GPI; GPR109A; GPR109B; GPR158; GPR161; GPR172A; GPR175; GPR42; GPR6; GPR65; GPR84; GPX7; GRIA3; GRTP1; GSC; GSTCD; GSTP1; GTF3C3; GZMM; H1FNT; HAND2; HCK; HCN2; HCN4; HDAC6; HECTD3; HEXIM2; HIP1R; HIST2H2AC; HLA-B; HLA-C; HLA-DRB1; HLA-F; HLA-G; HLA-J; HNRGT_HUMAN; HORMAD2; HOXA3; HOXB5; HPGD; HS6ST2; HSD17B10; HSD17B3; HSFY2; HSPBAP1; HTATIP; HTR1B; HYAL2; HYAL4; IBA57; ICAM1; IDH2; IER3; IGF1R; IL17D; ILVBL; IMPDH2; ING1; INTS5; INTU; IP6K1; IRX6; ISG20; ITGA11; ITGA3; ITGB7; ITPKA; ITPKB; IZUMO1; JAM2; KCND3; KCNF1; KCNH2; KCNH6; KCNN4; KCNQ1; KEAP1; KHDRBS1; KIAA0241; KIAA1045; KIAA1245; KIAA1429; KIAA1539; KIAA1602; KIF13A; KIF2C; KLF15; KLHDC3; KLHDC7A; KLK8; KRT37; KRT7; KRT71; KRTAP10-10; LITD1; LAMB3; LARP6; LASP1; LCE1C; LCE2D; LDLR; LHFPL5; LHX5; LOC100128295; LOC146429; LOC284417; LOC388564; LOC643205; LOC730322; LOH11CR2A; LRCH4; LRRC16; LRRC45; LRRC49; LRRC56; LRRC7; LSM14B; LY6D; LY6G6D; LYL1; MAFF; MAL; MAP3K11; MAP3K6; MARCH9; MARCO; MARVELD3; MATK; MC2R; MCL1; MDC1; MECR; MED10; MED8; MET; MFSD9; MINA; MLEC; MLLT3; MMP14; MMP26; MMP28; MMP9; MOBP; MORG1_HUMAN; MORN1; MPV17L; MRC2; MRPL37; MRPL54; MRPS2; MS4A4A; MS4A8B; MSGN1; MSN; MST1; MT-ND1; MTHFD1L; MUC13; MXD3; MYCBP2; MYH1; MYO1F; MYO5A; MYOG; MYPN; NAGPA; NAGS; NCDN; NCF4; NCOA3; NDRG1; NEFM; NEIL1; NEXN; NFAM1; NFATC4; NFRKB; NFS1; NID2; NKX1-1; NKX2-2; NLGN4Y; NLRX1; NME1; NME4; NM_001013739.1; NM_001080452.1; NM_014187.2; NOXO1; NPBWR1; NPIP; NP_001007126.1; NP_001008404.1; NP_001009993.2; NP_001017920.1; NP_001017980.1; NP_001025045.1; NP_001074008.1; NP_061157.2; NP_114110.1; NP_569736.1; NP_612392.1; NP_612448.1; NP_631913.2; NP_653219.1; NP_659410.3; NP_689672.2; NP_690852.1; NP_699199.2; NP_775754.1; NP_877438.2; NP_938204.1; NP_997284.1; NR0B2; NR1I2; NR1I3; NR2F1; NR4A2; NRIP3; NRM; NRSN1; NR_001278.1; NUBP1; NUP214; NXPH3; OBFC1; ODC1; OGDHL; OGFOD2; OLFM4; OLIG3; OPRS1; OR10G8; OR4C12; OR4K2; OR52N4; OR8B8; P2RY11; P4HA3; P54762-3; PACS2; PANX2; PARP1; PARP10; PAXIP1; PBX2; PCGF2; PDE1A; PDE1C; PDE6D; PDIA3; PDLIM5; PDXP; PDZD3; PER2; PES1; PEX11G; PFDN2; PGAM4; PGLS; PHF19; PHLDA2; PHLDB1; PIGR; PIGU; PIK3CD; PIK3R2; PITX3; PKHD1; PKM; PKM2; PLA2G7; PLAUR; PLCD1; PLCE1; PLCL2; PLD3; PLEKHA3; PLEKHG2; PLEKHG4; PLEKHG6; PLP1; </p> |
|--|---|

| | |
|--------------|---|
| | <p>PLSCR2; PLXDC2; PLXNB1; PM14_HUMAN; PNP; PODXL2; POLD1; POLE4; POLL; POLR1A; POLR2A; POP4; POU3F3; PPAP2C; PPIB; PPP1R12C; PPP1R14C; PPP2CB; PPP2R2D; PRAF2; PRAM1; PRCP; PRDM16; PRELID1; PREX1_HUMAN; PRF1; PRRT2; PSCA; PSMB9; PSMC4; PSMG1; PTGER3; PTGES2; PTHR1; PTMA; PTPRD; PTPRH; PUS3; PXMP2; PYDC1; Q13383_HUMAN; Q3C1V8_HUMAN; Q580R0-2; Q58FF2_HUMAN; Q5T344_HUMAN; Q5T740_HUMAN; Q6P094_HUMAN; Q6ZNY1_HUMAN; Q6ZP58_HUMAN; Q6ZS33_HUMAN; Q6ZTC8_HUMAN; Q6ZTN9_HUMAN; Q6ZTZ0_HUMAN; Q6ZUE9_HUMAN; Q6ZUU7_HUMAN; Q6ZVX8_HUMAN; Q8N2L8_HUMAN; Q8N9Z1_HUMAN; Q8ND95_HUMAN; Q8NDA8_HUMAN; Q8NHB3_HUMAN; Q96EQ7_HUMAN; Q96FU4_HUMAN; Q96MU4_HUMAN; Q96S02_HUMAN; Q9BSF9_HUMAN; Q9BTX9_HUMAN; Q9BZU2_HUMAN; Q9NRE7_HUMAN; Q9NSI7_HUMAN; Q9NW00_HUMAN; QPCTL; RAB3A; RABEP2; RAG1AP1; RAPGEF3; RAPH1; RASGRP2; RBMX; RBMXL1; RBP1; RCE1; RCL1; RDH12; RDH16; RDH8; RELA; RERG; RFC3; RFFL; RFT1; RFXANK; RGL3; RGS3; RGS9; RHOA; RHOQ; RHOT2; RING1; RNF103-CHMP3; RNF168; ROGDI; ROM1; RPAP1; RPL35A; RPL8; RPS19BP1; RQCD1; RSHL2; RSP01; S100A14; S100A9; SAE2; SAMD11; SAP30L; SBNO2; SCAP; SCEL; SCG2; SDCCAG3; SEC11C; SEC61B; SEMA5B; SEMG1; SEMG2; SENP1; SERINC3; SERPINA11; SERPINH1; SESN2; SESN3; SF3B4; SFTPB; SGMS2; SGOL1; SGSH; SH3BP2; SH3TC1; SHANK1; SHANK3; SHBG; SHC3; SLBP; SLC17A1; SLC22A20; SLC23A1; SLC26A10; SLC27A5; SLC2A6; SLC2A7; SLC30A7; SLC35A2; SLC39A3; SLC41A1; SLC41A3; SLC45A1; SLC4A1; SLC4A11; SLC4A2; SLC4A9; SLC7A1; SLCO1B3; SMARCD1; SMC1A; SMIM14; SMUG1; SNX1; SNX15; SNX17; SNX30; SNX33; SOLH; SP1; SPATA3; SPECC1; SPHK2; SPRR1A; SPRR2A; SPTBN5; SQLE; SQRDL; SRCRB4D; SREBF2; SRPX2; STAC3; STARD10; STARD3; STK19; STOML1; STT3A; STX5; STYXL1; SUMF1; SUMF2; SUMO1P3; SUPT16H; SUPT6H; SYAP1; SYT5; TAF1; TAGLN; TAGLN2; TBC1D10C; TBX6; TCEAL6; TCP11; TCTEX1D2; TDRKH; TFAP2D; TGFB1; THAP3; THBS2; TJP2; TLE1; TMCC2; TMCO6; TMEM128; TMEM142A; TMEM175; TMEM180; TMEM29; TMEM39B; TMEM42; TMEM52; TMEM59; TMEM70; TMEM81; TMEM9; TMM29_HUMAN; TNFRSF13C; TNFRSF4; TNFRSF6B; TNK1; TNNI3; TNP1; TNPO2; TOM1L2; TOP3A; TPD52L1; TPM1; TPSB2; TRIM17; TRIM29; TRIM3; TRIM34; TRIM67; TRIM71; TRMT12; TRO; TRPM4; TRPM6; TSEN54; TSGA13; TSPAN11; TSSK4; TTC24; TTC25; TTC9C; TTLL5_HUMAN; TTN; TTYH1; TWF2; TXNL2; TXNRD3NB; TYK2; TYR; UBA2; UBAP2; UBAP2L; UBIQ_HUMAN; UCP2; UGT2B10; UNC119; UNC13D; UPP1; USP19; VEGFA; VKORC1; VN2R1P; VPS11; VPS54; VRK3; WBSR17; WDR48; WDR90; WFDC5; WFDC6; WHSC2; WNT7B; WRNIP1; XCR1; XR_016172.1; XYLB; YBX2; YIPF2; YLPM1; ZBTB37; ZBTB7B; ZC3H14; ZDHHC1; ZDHHC4; ZFP28; ZFYVE9; ZIC4; ZMAT4; ZMYND10; ZNF131; ZNF219; ZNF335; ZNF350; ZNF354A; ZNF385; ZNF580; ZNF593; ZNF628; ZNF710; ZNHIT1; ZSCAN16; hCG_2000329</p> |
| hsa-miR-378g | <p>AAK1; ACVR2A; ADK; BCL11B; BDP1; C17orf102; C1orf95; CLEC4E; CLUAP1; COX6B1; CYB5A; DMRT2; ELK1; EXOSC2; F2; FAM65B; FBXL20; FSTL3; G3BP1; GDE1; GOSR2; GRK6; ITPKB; KLK2; MEI1; MGST3; MPPED1; MRI1; MYBPC1; NAA30; OSCAR; PAPLN; PHAX; PLIN5; PLXND1; POU2F3; PPP1R1A; PRKAR2A; PRPSAP1; RAD54L2; RUSC2; SBNO1; SELPLG; SLC39A11; SMYD1; SRSF9; SYNGR1; TIAL1; TIMM8A; TLN2; TMEM120B; TMEM181; TMEM86A; TMEM91; TOMM5; TPR; UFM1; VAV3; WBSR27; WNT10A; YTHDF1; ZNF154; ZNF785</p> |

| | |
|---------------|--|
| hsa-miR-28-3p | A3QK37_HUMAN; AADAC; ABCA6; ABCC1; ACAD11; ACOT1; ACOT2; ACOT4; ACOT8; ACP1; ACRV1; ADA; ADAL; ADAM22; ADAMTS7; ADIG; ADORA2B; ADORA3; ADSS; AGA; AGR2; AGR3; AGT; AIG1; AKAP7; AKAP9; AKT3; ALPK1; AMBN; ANGPTL1; ANGPTL3; ANKRD1; ANKRD42; ANKRD53; ANKRD55; ANKRD56; ANPEP; ANR38_HUMAN; ANXA2P1; AP4B1; APEH; APOA4; APOL4; AQP10; ARAF; ARF6; ARID1B; ARID5A; ARIH1; ARL17P1; ARMC2; ARMCX3; ARPP19; ARX; ASB11; ASB4; ASGR1; ATF1; ATP2A2; ATP2C2; ATXN10; ATXN7L1; AZI2; B3GALT5; B3GNT1; BAIAP2; BBS9; BHLHB9; BICD1; BIVM; BLNK; BMP2KL; BNIP1; BNIP3; BOLA3; BRIP1; BRP44; BTBD1; BTF3; BXDC5; BYSL; C10orf25; C10orf33; C10orf40; C10orf83; C11orf2; C11orf40; C11orf47; C11orf70; C12orf54; C13orf27; C14orf124; C14orf145; C14orf37; C15orf48; C17orf64; C17orf71; C18orf18; C18orf2; C18orf23; C19orf40; C19orf61; C1orf112; C1orf124; C1orf129; C1orf131; C1orf192; C1orf213; C1orf26; C1orf77; C2; C20orf157; C20orf173; C20orf19; C20orf26; C22orf33; C2orf29; C3orf17; C5orf3; C6orf115; C6orf153; C6orf159; C6orf204; C6orf72; C7orf10; C9orf105; C9orf85; CA2; CABYR; CACHD1; CACNA1G; CADM1; CAPN7; CAPZA3; CARD9; CASP1; CAST; CBWD6; CCBL2; CCDC108; CCDC129; CCDC24; CCDC50; CCDC6; CCDC74A; CCDC75; CCL20; CCNA1; CCNE2; CCNU; CCR10; CCT3; CCT6B; CD164L2; CD1C; CD274; CD2BP2; CDC2L5; CDC37L1; CDCA2; CDCP2; CDKL5; CDSN; CENPA; CENPN; CENTA2; CEP110; CER1; CFTR; CGA; CGAT1_HUMAN; CHCHD1; CHCHD4; CHCHD8; CHD1L; CHIT1; CHODL; CHP2_HUMAN; CHRNA5; CHST12; CHST5; CIITA; CKAP5; CLDN1; CLEC4D; CLPB; CMBL; CMYA1; CNDP1; CNKSR2; CNN3; COL16A1; COL4A3BP; COL6A3; COX3; CR1; CRIP3; CRISP2; CRNKL1; CRYGC; CSRP2; CTBS; CTC1; CTXN3; CUL2; CUL4B; CXXC5; CXorf34; CXorf38; CXorf39; CXorf43; CYB5B; CYFIP1; CYP2C19; CYP2C9; CYP4B1; DACT3; DAK; DCHS2; DCK; DDHD2; DEAF1; DET1; DHX16; DHX38; DIP2B; DKK3; DLGAP4; DNAJB11; DNMT1; DOCK10; DPY19L4; DPY30_HUMAN; DRAXIN; DRD3; DSCR1L1; DSTN; DTNB; DTWD2; DZIP1L; EBAG9; EBP; EFEMP1; EHMT1; EIF2B3; EIF4ENIF1; EIF4G2; ELOVL5; EMX1; ENPP2; ENSA; EPS15L2; ERCC4; ESRRB; ETV2; EVI1; EXOC6B; EXPH5; F13A1; F5; FAM114A1; FAM122C; FAM26B; FAM49B; FAM55B; FAM82C; FAS; FBXW10; FGL2; FHL2; FLT3; FNBP1; FRMD4A; FRMPD2; FUSIP1; GABBR1; GALR3; GAP43; GAPVD1; GAS2; GATA5; GCET2; GCKR; GDA; GGNB1_HUMAN; GHR; GHRHR; GHRL; GIMAP2; GJA3; GKN1; GLT25D2; GLYATL2; GNG2; GNMT; GOT1L1; GPR113; GPR161; GPR173; GRIK2; GRM3; GRM5; GSG1; GSG2; GTF2H2; GUCA2B; GUCY1B3; HBE1; HDAC1; HDAC7A; HDAC8; HDC; HEBP2; HELLS; HES3; HGSNAT; HIC2; HIF3A; HIST1H2AH; HIST1H2BA; HIST1H2BJ; HIST1H4G; HK2; HMGCL; HMGN3; HNMT; HOXA2; HOXC10; HOXD3; HSD17B11; HSFY2; HSP90AB1; HSPA9; HSPB8; HTN1; HTN3; IDS; IFI44; IFLTD1; IFRD1; IFT80; IGHV3-53; IL17RB; IL5RA; ILF3; INHBA; INHBC; INPP5E; INPP5F; INSL4; INTS2; INTS8; INVS; ISLR2; ITGA7; ITGB3BP; JAK3; KCNA2; KCNH2; KCNK5; KCTD3; KHDRBS3; KIAA0146; KIAA0372; KIAA0802; KIAA1143; KIAA1239; KIAA1429; KIAA1462; KIAA1632; KIAA1794; KIAA1958; KIF5B; KLHDC1; KLHL4; KLK5; KLKB1; KLRB1; KRT6B; KRT9; KRTAP10-10; KRTAP5-5; KRTAP6-1; KRTAP6-2; KYNU; LACE1; LAGE3; LAMP2; LARP7; LATH_HUMAN; LAX1; LCAT; LCT; LIAS; LILRA1; LILRA2; LMAN1; LMO7; LOC390299; LOC402120; LOC440055; LOC643751; LOC645864; LOC646836; LOC646871; LOC729317; LOC730602; LOH11CR2A; LOR; LPAL2; LPL; LRFN2; LRRC10; LRRC17; LRRC29; LRRC36; LSM10; LTB4DH; LY6G5B; LYPD5; LYPLAL1; MAD2L2; MAGEF1; MAGI2; MAML2; MARCH6; MCTS1; MEP1A; METTL8; MFAP1; MFSDF7; MGAT4C; |
|---------------|--|

| |
|---|
| <p>MKRN3; MLH3; MMP1; MMS19L; MNT; MPP3; MRPL17; MRPL4; MRPS14; MSI2; MTHFD2; MTRNR2L1; MUS81; MX2; MXD1; MYBPC1; MYL2; MYOM3; NAALADL1; NAB2; NARS2; NBPF20; NCAPD3; NCOA2; NFKBIZ; NFRKB; NFYB; NIPSNAP3A; NLRC5; NME1; NME5; NME6; NM_001040457.1; NM_014187.2; NM_022659.2; NONO; NOX3; NPTN; NPY5R; NP_001006948.1; NP_001010977.1; NP_001013648.1; NP_001014364.1; NP_001015890.1; NP_001017370.1; NP_001017927.1; NP_001017964.1; NP_001019848.1; NP_001025045.1; NP_001034851.1; NP_001035955.1; NP_001073944.1; NP_055304.1; NP_056350.1; NP_060887.1; NP_077001.1; NP_079178.2; NP_112203.1; NP_115813.1; NP_631912.2; NP_659410.3; NP_660325.2; NP_775734.1; NP_775835.2; NP_872403.1; NP_997313.1; NRBF2; NRGN; NR_001278.1; NSF; NSUN3; NT5C1B; NT5DC3; NTNG2; NUDT5; NUP62CL; NXF1; NXF5; OBFC1; ODF2; OFD1; OLFM4; OR10K1; OR10R3P; OR11A1; OR13J1; OR2D3; OR5D16; OR5H14; OR5L2; OR8B12; OR8G1; PAFAH1B2; PAK2; PARL; PARP14; PARP8; PASD1; PAX3; PAX9; PCBP1; PCBP2; PCDHB4; PCMT1; PCNA; PCNXL2; PCP4L1; PDCL; PDE3A; PDZD5A; PDZD5B; PELI3; PER1; PEX14; PGAM1; PGAM1_HUMAN; PGAM4; PHF8; PHYH; PI3; PIGO; PIK3CG; PIP5K1B; PKIB; PKP4; PLA2G2C; PLA2G4D; PLA2G5; PLCD3; PLEKHA4; PNLIP; PNPLA3; POLB; POLL; POLM; POLR2C; POLR2G; POLR3E; POM121L2; POP4; POU2F2; PPIB; PPM1L; PPP1CA; PPP1R14D; PPP2R2B; PRAMEF16; PRAMEF17; PRELID1; PRKAG1; PRPF19; PRR7; PRRX2; PTBP1; PTCH2; PTK2; PTPRD; PTPRH; PTPRK; PVRL2; PXMP2; PYGL; Q0P633_HUMAN; Q4G0J5_HUMAN; Q5JXA8_HUMAN; Q5JZ71_HUMAN; Q5SRD2_HUMAN; Q5SZB1_HUMAN; Q5TDR7_HUMAN; Q5VSD8_HUMAN; Q5VZ27_HUMAN; Q6UY24_HUMAN; Q6ZNX4_HUMAN; Q6ZRX0_HUMAN; Q6ZSP9_HUMAN; Q6ZUG1_HUMAN; Q6ZW02_HUMAN; Q6ZW91_HUMAN; Q7L8T7_HUMAN; Q86TS2_HUMAN; Q8IUR1_HUMAN; Q8IVW1-4; Q8IVY7_HUMAN; Q8IYX2_HUMAN; Q8N4V4_HUMAN; Q8N896_HUMAN; Q8NAY4_HUMAN; Q8NF67_HUMAN; Q8NH80_HUMAN; Q96KT8_HUMAN; Q96NB7_HUMAN; Q96NU5_HUMAN; Q99543-2; Q9BX60_HUMAN; Q9BXD7_HUMAN; Q9GZQ9_HUMAN; Q9H378_HUMAN; Q9NQ15_HUMAN; Q9P136_HUMAN; Q9P171_HUMAN; R3HCC1; RAD9B; RAP2C; RAPGEF4; RASA2; RBM23; RBM39; RBM5; RBMS3; RBP4; RFC1; RFX1; RGN; RNASE8; RNASE9; RNF103; RNF138; RNF146; RNF168; RNF190; RNF212; RNF38; RNF40; RNF6; ROR1; RP1; RPL34; RPL9; RPS27L; RPS6KA3; RPSAP15; RRS1; SALL1; SAMD13; SAMSUN1; SAP130; SAP18; SARDH; SCAMP3; SCEL; SCN8A; SCTR; SCUBE2; SCYL1BP1; SCYL3; SEC61A2; SELPLG; SEP15_HUMAN; SERINC2; SERPINA12; SETD5; SF3B3; SFRS1; SFRS12; SFRS2; SFRS2IP; SFRS4; SFRS9; SFXN1; SGPP2; SH3GLB2; SH3YL1; SHQ1; SIRT5; SLC17A2; SLC23A3; SLC25A2; SLC26A3; SLC26A7; SLC27A1; SLC2A13; SLC2A5; SLC2A6; SLC2A8; SLC31A2; SLC35E3; SLC38A1; SLC39A9; SLC44A1; SLC4A1AP; SLC6A4; SLC7A7; SMARCAL1; SMC5; SMIM18; SMS; SNAPC3; SNX1; SNX5; SOS1; SPAM1; SPATA7; SPCS1; SPIC; SPP2; SPR; SQLE; SRP14; ST4S6_HUMAN; ST6GALNAC1; SUGT1; SUSD3; SUSD4; SYCP2; SYF2; SYTL4; TADA2L; TANK; TARP; TBC1D19; TBX18; TBX21; TBX4; TCEB3; TCL1B; TGIF1; TGM5; THRAP1; TIAL1; TICAM1; TIMELESS; TIMM8A; TLE1; TLE6; TM6SF1; TMC05A; TMEM150; TMEM2; TMEM30A; TMEM33; TMEM59; TMEM61; TMIGD1; TMOD3; TNFRSF21; TNFSF5IP1; TNK1; TNXB; TOP3A; TPM4; TPO; TRAV13-2; TRAV4; TRBV13; TRBV9; TREML1; TRIM17; TRIP13; TRPC3; TRPM3; TRPS1; TRUB1; TSGA13; TSGA2; TSHB; TSPAN17; TSSK4; TTC12; TTC15; TTC32; TULP1; TXNL2; TYK2; UBAP2; UBE4A; UCHL5; UFC1; UHMK1; UHRF1BP1; ULK2; UNC5D;</p> |
|---|

| | |
|-----------------------|--|
| | <p>USP19; USP4; USP50; VAV3; VCY2_HUMAN; VDAC1; VDAC2; VGLL1; VIM; VPS11; VPS36; VPS52; VPS53; VSX1; WBP4; WDR49; WDR6; WDSUB1; WFDC2; WFDC9; WNT2; XKR6; XPC; XRCC1; XRCC6BP1; XR_016233.1; XR_016668.1; YBX2; YDJC; YN004_HUMAN; YPEL1; YRDC; YV007_HUMAN; YWHAH; ZBTB8; ZCCHC13; ZCCHC6; ZFAND2A; ZFP2; ZFP91; ZFYVE21; ZHX3; ZKSCAN4; ZNF136; ZNF177; ZNF184; ZNF227; ZNF259; ZNF3; ZNF403; ZNF462; ZNF503; ZNF565; ZNF585B; ZNF608; ZNF642; ZNF664; ZNF676; ZNF682; ZNF791; ZSCAN21; ZSCAN4; ZYX; hCG_2015269</p> |
| <p>hsa-miR-143-3p</p> | <p>A4D0Y5_HUMAN; AADAC; AASS; ABAT; ABCA4; ABHD14A; ACAT1; ACOT9; ACTC1; ACTL7B; ACTN1; ADAMTS4; ADAMTS6; ADAMTSL1; ADFP; ADH5; ADHFE1; AFG3L2; AGXT2L2; AICDA; AKAP4; AKT1; ALG5; ALLC; ALS2; ALS2CR11; AMICA1; AMY2B; ANKRD37; ANKRD46; ANKRD9; ANXA4; AOC2; APBB1IP; APLP1; APP; ARAF; ARD1B; ARHGAP15; ARHGAP21; ARHGAP9; ARL6IP2; ARPC5; ARV1; ASB4; ASCL1; ASPH; ASS1; ASXL1; ATF2; ATG10; ATG3; ATP10A; ATP12A; ATP13A2; ATP2C2; ATP5B; ATP5S; ATP8A1; ATXN2L; AZGP1; BAG2; BAG3; BAGE; BBC3; BCAP31; BCCIP; BCL2; BEXL1; BICD1; BIRC2; BLMH; BPIL1; BRAF; BRD2; BTF3; BTF3L4; Bcl-2; C10orf137; C10orf90; C10orf91; C10orf99; C12orf52; C12orf60; C14orf103; C14orf8; C15orf23; C15orf48; C16orf61; C16orf73; C18orf20; C18orf34; C19orf10; C1orf162; C1orf19; C1orf49; C1orf50; C1orf53; C1orf61; C1orf74; C1orf80; C20orf112; C20orf4; C20orf57; C20orf67; C21orf77; C2orf15; C2orf17; C3orf25; C3orf47; C4orf21; C5AR1; C5orf14; C6orf130; C6orf15; C6orf162; C6orf65; C7orf28A; C7orf28B; C7orf34; C7orf38; C8B; C8orf45; C9orf163; C9orf41; C9orf53; C9orf58; C9orf86; CA8; CAB39L; CACNA1A; CALM3; CALML3; CALN1; CASC1; CASP5; CASP8; CCBL1; CCDC110; CCDC114; CCDC50; CCDC58; CCDC60; CCDC64; CCDC74A; CCDC74B; CCDC94; CCDC96; CCL20; CCL23; CCL7; CCNG2; CCR2; CCR6; CCT2; CCT7; CD1C; CD244; CD33; CD44; CD53; CD79A; CDC2; CDC20B; CDC27; CDC6; CDH10; CDH15; CDK2AP1; CDK4; CDK5RAP2; CDKL3; CDRT1; CENPI; CENPP; CENTG1; CER1; CERS4; CHEK2; CHKA; CHST10; CIDEA; CIR_HUMAN; CKM; CLCN5; CLDN10; CLDN15; CLEC4M; CLGN; CLRN3; CMPK1; CNTNAP3; CNTNAP3B; COL1A1; COL25A1; COL3A1; COL5A1; COL5A2; COL6A3; COMMD2; COPB2; COX2; COX7A2L; CPB1; CPB2; CPNE9; CREG2; CRELD1; CRNN; CRYM; CSH2; CSMD1; CSRNP2; CSTF2; CTBP2; CTNNA3; CTNND1; CTR9; CTRC; CTSD; CWF19L1; CYP1A2; CYP2C19; CYP2C9; CYP2F1; CYP4Z1; DBT; DCP1A; DCPS; DCTN3; DCTN6; DDC; DDX46; DDX59; DDX6; DEC1; DECR1; DEFA3; DEFA6; DEGS1; DENND1A; DENND1B; DGKA; DHRS1; DHX37; DHX8; DIAPH1; DKK1; DLEU1; DNAJC5B; DNMT3A; DOCK2; DPM1; DPY19L4; DQX1; DRD1IP; DRG1; DTNB; DUSP22; DUXA; DYRK1B; DYT10; EAPP; EBNA1BP2; ECSIT; EDF1; EDG4; EFCAB5; EIF2AK3; EIF4ENIF1; ELAC2; ELK4; ELMOD1; ELP2; EME1; EMID1; ENO1; ENO4; ENSA; ENTPD1; EPB41L5; EPC1; ERBB3; ERK5; ETV2; EXDL2; EYA3; F12; FABP3; FADS6; FAIM; FAM117A; FAM120AOS; FAM21B; FAM25A; FAM25_HUMAN; FAM26D; FAM71F2; FAM83G; FAT; FAXC; FBXO16; FBXW12; FCN3; FCRL1;</p> |

| |
|--|
| <p> FER1L3; FGD6; FGF7P2; FGL1; FHAD1; FHIT; FKBP3; FKHL18; FLJ16369; FLOT1; FLOT2; FMO1; FMO4; FMO5; FMR1NB; FNDC1; FNDC3B; FNDC3b; FPR1; FRY; FSCN1; FSD2; FTSJ2; FXYD3; GABARAPL3; GABBR1; GABRR2; GALNT6; GARS; GBE1; GBGT1; GCS1_HUMAN; GDF10; GEMIN5; GEMIN8; GGA2; GIMAP4; GIYD2; GJD2; GKN2; GLDC; GLI3; GLO1; GLRA3; GLUL; GMPR; GNAS; GNG11; GNL3; GOLGA4; GOLGA6; GOT2; GPD2; GPR141; GPR161; GPR177; GPR18; GPR31; GPR77; GRIA1; GRIK3; GRIPAP1; GRM7; GRPR; GRTP1; GSN; GTF2H5; GXYLT1; GZMK; H2BFS; HAAO; HCCS; HCK; HDAC2; HERC5; HES2; HEXIM2; HGS; HHLA2; HIST1H1E; HIST1H2AL; HIST1H2BC; HK2; HLA-DRB1; HLA-DRB5; HMBS; HMGN3; HNF4A; HNRPR; HOXA5; HPS4; HPS6; HRAS; HS2ST1; HS3ST2; HSD17B4; HSD17B7; HTR2B; HTR3A; HVCN1; HYPK; IAG2_HUMAN; IBRDC3; ICA1; IER5; IFIT1; IFIT3; IFNA16; IFNA17; IFNA4; IFNG; IFNWP18; IGF1R; IGF2R; IGFBP3; IGFBP5; IGLV1-44; IGLV3-9; IGLV5-52; IGSF21; IKZF3; IL10RB; IL11RA; IL12RB2; IL13RA1; IL18; IL1F9; IL3; INSL5; ISLR2; ITGB3BP; ITM2B; IZUMO1; JAG1; JAM2; K0256_HUMAN; KAT7; KBTBD10; KCNK18; KIAA0274; KIAA0372; KIAA0748; KIAA0930; KIAA1012; KIAA1815; KIF4A; KIF9; KIR2DL1; KLC3; KLF5; KLHL12; KLHL6; KLK10; KLK5; KLK8; KRAS; KRT15; KRT2; KRT28; KRT4; KRT76; KRTAP9-3; KYNU; LAD1; LENE; LHX2; LHX4; LIG1; LILRA2; LIMK1; LMAN1; LMO4; LOC647839; LOC653075; LOC653125; LOC653698; LOC653720; LOH12CR1; LRAT; LRFN2; LRIT3; LRRC2; LRRC30; LRRC8D; LRRN2; M6PR; MACC1; MAGEA9; MAGEA9B; MAP3K7; MAPK1; MAPK13; MAPK7; MAPKAPK5; MBNL2; MBOAT5; MCCC2; MCF2; MDM2; ME2; MERTK; MFSD11; MIER3; MLLT10; MLNR; MLSTD1; MLXIPL; MMP13; MND1; MOGAT3; MORN3; MOSC2; MRO; MRPL32; MRPL36; MRPL41; MRPL52; MRPS2; MRPS24; MRPS33; MRRF; MSI2; MST1; MTHFSD; MUSK; MYBL2; MYCBP; MYL2; MYL3; MYO1E; MYO3A; MYO6; MYOZ1; MYPN; NAPEPLD; NCKAP1; NCL; NDEL1; NDUFA10; NECAP2; NEDD9; NEIL2; NES; NFATC1; NFATC2; NFIC; NFIL3; NFYB; NIPSNAP1; NLRP6; NM_018652.4; NM_203423; NPL; NPPA; NPPB; NPR1; NP_001010859.1; NP_001017987.1; NP_001032302.1; NP_001067.2; NP_056263.1; NP_060358.2; NP_060761.2; NP_061122.4; NP_064597.1; NP_071353.4; NP_071395.1; NP_079189.3; NP_116012.2; NP_689579.3; NP_694583.1; NP_775734.1; NP_775813.1; NP_775898.2; NP_775906.1; NP_849155.2; NP_955369.1; NP_955373.2; NR2C2; NSMAF; NUAK2; NUBPL; NUDT3; NUDT8; NUMBL; NUP88; NXF1; NXT1; O52L2_HUMAN; OAS3; OAT; OAZ1; OC90; OMA1; OPN3; OPN4; OPTC; OR10R2; OR2T29; OR2T5; OR7A17; OR7C1; OR7D2; ORAI2; P2RY4; PAN3; PAOX; PAPP; PARC_HUMAN; PARP6; PC; PCDH15; PCM1; PCMT1; PDGFRA; PDLIM5; PENK; PFKP; PGLS; PGLYRP4; PGS1; PHACTR1; PHAX; PIK3CA; PKHD1L1; PLA1A; PLA2G1B; PLAU; PLAUR; PLCG2; PLEKHA1; PLEKHM3; PLEKHO1; PNPO; POLDIP3; POLH; PPA1; PPIA_HUMAN; PPIL4; PPP2CB; PPP2R2A; PPP2R5E; PRDM7; PRIM2A; PRKD2; PROZ; PRPF18; PRPF19; PRPS1; PRPS2; PRR23A; PRRC2B; PRTG; PRUNE2; PSG2; PSMD5; PSMD7; PSTPIP1; PTGS2; PTPN23; PTPN4; PTPRD; PXMP3; Q2TVT3_HUMAN; Q2TVT4_HUMAN; Q2VIK4_HUMAN; Q2VIQ3_HUMAN; Q4G0P5_HUMAN; Q53S57_HUMAN; Q5JPQ1_HUMAN; Q5JXA8_HUMAN; Q6H1K9_HUMAN; Q6IEE8_HUMAN; Q6PJF6_HUMAN; Q6ZLNQ2_HUMAN; Q6ZP14_HUMAN; Q6ZRI9_HUMAN; Q6ZRL6_HUMAN; Q6ZS29_HUMAN; Q6ZS33_HUMAN; Q6ZSQ7_HUMAN; Q6ZU57_HUMAN; Q6ZU72_HUMAN; Q6ZWH7_HUMAN; Q71RC1_HUMAN; Q8N1W0_HUMAN; Q8N287_HUMAN; Q8N793_HUMAN; Q8NFD4_HUMAN; Q8NGG1_HUMAN; Q8NH96_HUMAN; </p> |
|--|

| |
|--|
| <p>Q8WYN8_HUMAN; Q96FU4_HUMAN; Q96HG1_HUMAN; Q96HM8_HUMAN; Q96IR2_HUMAN; Q96J93_HUMAN; Q9H1T4_HUMAN; Q9H383_HUMAN; Q9HAC4_HUMAN; Q9HAI8_HUMAN; Q9P1L8_HUMAN; Q9P1L9_HUMAN; Q9UHT8_HUMAN; Q9UHZ6_HUMAN; Q9Y2A2_HUMAN; QDPR; QPRT; RAB22A; RAB33B; RAB9A; RABGAP1L; RABL4; RAD1; RAD17; RAD51L3; RAE1; RAPIGDS1; RAPGEF4; RARRES1; RASEF; RASGEF1B; RB1; RBM27; RDBP; RDH10; RECQL5; REG3G; RER1; RFPL3; RIC8A; RMND1; RND2; RNF126; RNF17; RNF170; RNF175; RNF6; RNMT; RPGR; RPS19; RPS24; RPS27; RQCD1; RREB1; RRH; RRP7A; RSPO3; RSRC2; RTN4; RUFY2; RUNDC1; RWDD2; RXFP2; S100A11; S100A14; SAKS1_HUMAN; SALL4; SAMD1; SAMD8; SARS; SBDS; SCARA5; SCEL; SCGN; SCIN; SCN2B; SCN8A; SDC1; SEC61G; SECISBP2L; SELK_HUMAN; SERF2; SERPINE1; SERPINI2; SETDB2; SFRS11; SFRS16; SFT2D2; SGPL1; SH2B1; SH2D3A; SH3BGR; SH3YL1; SHANK1; SHC3; SIRT2; SKAP2; SKIL; SLC12A6; SLC17A1; SLC22A16; SLC22A7; SLC25A14; SLC25A15; SLC25A16; SLC25A25; SLC25A33; SLC2A14; SLC30A9; SLC35A4; SLC35F6; SLC38A3; SLC5A6; SLFNL1; SLITRK4; SMAD3; SMAD9; SMARCA2; SMARCD3; SMC2; SMNDC1; SMPDL3A; SNIP_HUMAN; SNRPB; SNX11; SNX6; SOHLH2; SORCS1; SPCS1; SPDYC; SPINT3; SPTLC2; SQRDL; SS18L1; SSBP1; STIP1; STK16; STOX2; SULT1A3; SVEP1; SYN2; SYT7; SYTL3; TAC1; TACR1; TACR2; TAF1D; TAL2; TAOK2; TBC1D20; TBCB; TBCK_HUMAN; TBRG1; TCEAL4; TCF4; TCF4; TDO2; TESC; TFF3; TFPI; TGIF2LY; TH1L; THAP1; THEM5; TIGD5; TIMM8A; TINAG; TJP2; TKTL1; TLR2; TM7SF4; TMBIM4; TMEM106C; TMEM108; TMEM121; TMEM126B; TMEM134; TMEM16B; TMEM16G; TMEM45A; TMEM60; TMEM69; TMEM77; TMOD3; TMPRSS3; TNF; TNFAIP8L3; TNNI1; TP53; TRAPPC3; TRBV18; TRDC; TREH; TRIM67; TRIM71; TRNT1; TSGA13; TTC12; TTC19; TTC38; TTY11_HUMAN; TUBB2A; TUBB4; TUBG2; TUSC3; TXNDC6; TXNDC8; UBAC2; UBE2E1; UBE2E4P; UBE2T; UBE2V2; UCK2; UGP2; UNC50; URM1; USE1_HUMAN; USMG5P1; USP42; USP44; UTP18; VAX1; VBP1; VHL; VOPP1; VPS72; WBSCR17; WDR16; WDR25; WDR27; WDR63; WDR64; WDR69; WDR90; WNK4; WRNIP1; WWC1; XIAP; XR_017721.1; XR_017783.1; XR_017846.1; XR_017872.1; YARS; YIF1B; YWHAB; ZBTB38; ZBTB41; ZBTB44; ZC3HAV1L; ZCCHC7; ZDHHC11; ZF36_HUMAN; ZMYM2; ZMYND12; ZMYND19; ZNF143; ZNF264; ZNF277; ZNF277P; ZNF394; ZNF429; ZNF440; ZNF441; ZNF474; ZNF514; ZNF545; ZNF570; ZNF573; ZNF597; ZNF607; ZP1; ZRANB2; ZSCAN2; ZSCAN20; ZUBR1; ZWINT; hCG_1790474; hCG_18385</p> |
|--|