

Εύρεση γονιδιακών βιοδεικτών ακτινοευαισθησίας σε ασθενείς με καρκίνο μέσω ανάλυσης δεδομένων μικροσυστοιχιών

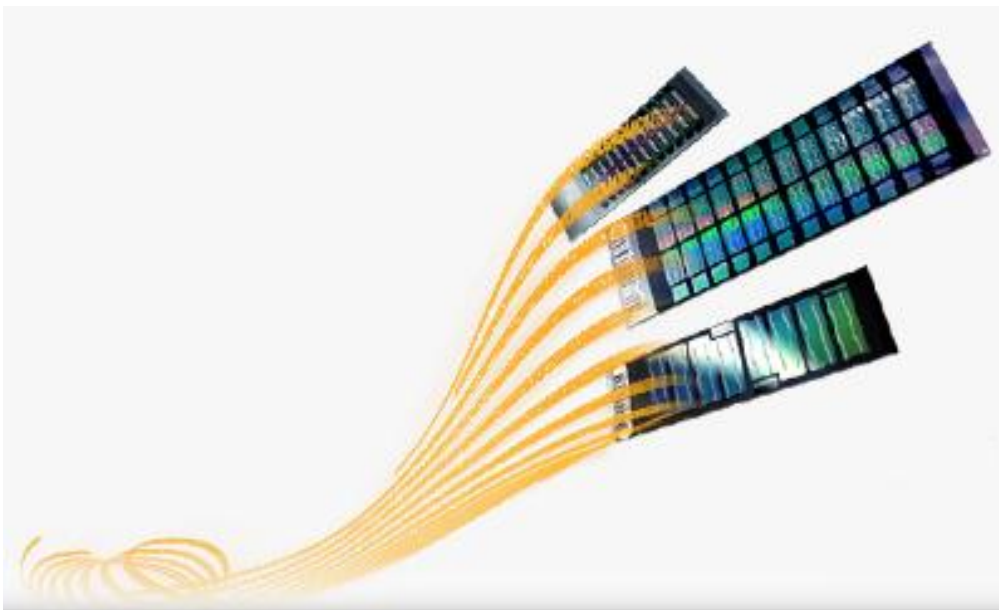
Βασιλική Κουτσανδρέα

A.M.: 09108093

Επιβλέποντες: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ιωάννης Μιχαλόπουλος, Ε.Λ.Ε. Β' Ι.Ι.Β.Ε.Α.Α

**Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών
Επιστημών**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αθήνα 2015

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΤΗΣ
ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ ΚΟΥΤΣΑΝΔΡΕΑ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27η Φεβρουαρίου 2015.

Α. Γεωργακίλας
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Π. Μπάγκος
Αν. Καθηγητής Π.Θ.

Ι. Μιχαλόπουλος
Ε. Λ. Ε. Β'

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Ειδικότερα, ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή κ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα για την επίβλεψη αυτής της διπλωματικής εργασίας, για την πολύτιμη βοήθειά του καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Στη συνέχεια, ευχαριστώ ιδιαίτερα τον ερευνητή του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, κ. Ιωάννη Μιχαλόπουλο για την συνεργασία που είχαμε και τη βοήθεια που μου προσέφερε, παρέχοντας μου τα απαραίτητα γνωστικά εργαλεία. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον κ. Παντελή Μπάγκο για την αποδοχή της πρόσκλησης να συμμετέχει στην τριμελή επιτροπή εξέτασης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Στη μητέρα μου, Μαρία

ABSTRACT

Introduction

Ionizing Radiation (IR) is currently one of the most common treatments for all types of cancer patients i.e. 60-70% of all cancer cases will be treated with a type of radiation treatment within the time course of therapy. A significant proportion of patients treated with radiation will exhibit a variety of adverse toxic effects ranging from mild ones like fatigue up to severe ones like pneumonitis and even death or secondary primary cancer. One of the most current challenges in radiation therapy is to secure effective tumor treatment and at the same time increase disease-free survival for the patients with minimum side effects from radiation. Different lines of evidence suggest the involvement of inflammation and oxidative stress to be the main contributors of radiation late effects.

Our hypothesis is that the radiosensitivity of human cancer patients undergoing radiation therapy may be predicted by the study of specific genes involved in radiation response. Therefore, the main goal of this project is the identification of such genes, so that we can create a library of prognostic biomarkers for patients treated with radiation therapy and optimize clinical protocols to achieve personalized therapeutic regime.

Materials and Methods

Patients with breast or head and neck cancer were categorized as normal reactive or sensitive after being irradiated for the first time. Blood samples of these patients were collected two to three years after their first irradiation session. Immortalized cell lines were produced from every blood sample. The cell lines were irradiated (non-irradiated cells were used as controls) and the gene expression of both irradiated and non-irradiated cells was determined using microarrays.

Genome-wide expression analyses were performed on whole blood samples from breast cancer survivors classified according to fibrosis, chronic fatigue and depression status, 2–6 years after diagnosis. Survivors with no fibrosis, fatigue or depression served as controls.

Raw data from the aforementioned projects were downloaded from GEO public microarray database. Data from GSE40640 and GSE14786 GEO series were background-corrected, log₂ transformed and quantile normalized, using packages (such as limma) from Bioconductor suite (an open source, open development software project to provide tools for the analysis and comprehension of high-throughput genomic data, based primarily on the R programming language). Empirical Bayesian statistics was used for the identification of statistically significant differentially expressed genes between various patient categories.

WebGestalt (WEB-based GENE SeT Analysis Toolkit) was used for the interpretation of the lists of the differentially expressed genes, which were derived from our analyses. The tool employs hypergeometric distribution analysis and FDR multiple testing adjustments to identify over-represented gene terms from GO, KEGG, WikiPathways, TransFac, Pathway Commons, etc, in gene lists.

Results

The first analysis indicated that there were no noticeable differences between the blood samples of sensitive or normal reactive patients. Nevertheless, 41 genes were differentially expressed between treated and untreated blood samples.

Term enrichment analysis indicated many over-represented terms, such as: “response to DNA damage stimulus”, “p53 signaling pathway”, “p53 pathway”, “miRNA regulation of DNA Damage Response” and NF- κ B.

The second one produced no significant results.

Discussion

The way blood samples were treated in the first dataset (they were taken 2-3 years after patients had received radio treatment and subsequently white cells were immortalized and cultured prior to experimental irradiation) resulted in the disappearance of any differentially expressed genes in the blood of normal reactive and sensitive patients before and after treatment. On the other hand, 41 genes were differentially expressed in the derived cell lines upon irradiation, irrespective of the sensitivity status of the patients. Biological term enrichment showed that these genes play important roles in the p53-guided DNA damage response and the activation of T-cells via NF- κ B activation.

Keywords: radiosensitivity, radiation side effects, radiation late effects, bioinformatics, microarray analysis, biomarkers.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι σήμερα μία από τις πιο κοινές θεραπείες για όλους τους τύπους ασθενών με καρκίνο, δηλαδή 60-70% όλων των περιπτώσεων καρκίνου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κάποιο είδος ακτινοθεραπείας εντός του χρόνου της θεραπείας. Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών που ακολούθησε ακτινοθεραπεία παρουσιάζεται μια ποικιλία δυσμενών τοξικών αποτελεσμάτων που κυμαίνονται από ήπια, όπως κόπωση, μέχρι σοβαρά, όπως πνευμονίτιδα, ακόμα και θάνατο ή δευτεροβάθμιο πρωτοπαθή καρκίνο. Μία από τις πιο πρόσφατες προκλήσεις στην ακτινοθεραπεία είναι να εξασφαλίσει την αποτελεσματική εξάλειψη του όγκου και ταυτόχρονα να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών, απαλλαγμένων από τον καρκίνο και με ελάχιστες παρενέργειες από την ακτινοβολία. Διάφορες επιστημονικές έρευνες υποστηρίζουν ότι η συμμετοχή της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες είναι οι κύριοι συντελεστές στην πρόκληση χρόνιων αποτελεσμάτων λόγω ακτινοβολίας.

Η υπόθεσή μας είναι ότι η ακτινοευαισθησία των ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μπορεί να προβλεφθεί από τη μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στην αντίδραση σε ακτινοβολία. Ως εκ τούτου, ο κύριος στόχος της εργασίας αυτής είναι ο προσδιορισμός των γονιδίων αυτών, έτσι ώστε να δημιουργηθεί μια βιβλιοθήκη προγνωστικών βιοδεικτών για τους ασθενείς στους οποίους έγινε θεραπεία με ακτινοβολία και να βελτιστοποιηθούν τα κλινικά πρωτοκόλλα για την επίτευξη εξατομικευμένης θεραπείας.

Μέθοδος

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή καρκίνου κεφαλής και λαιμού ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικοί ή ευαίσθητοι μετά την ακτινοβολή τους για πρώτη φορά. Τα δείγματα αίματος των ασθενών αυτών συλλέχθηκαν δύο με τρία χρόνια μετά την πρώτη συνεδρία ακτινοβολία. Έπειτα, αθανатоποιημένες κυτταρικές σειρές παρήχθησαν από κάθε δείγμα αίματος. Οι κυτταρικές σειρές ακτινοβολήθηκαν (τα μη ακτινοβολημένα κύτταρα χρησιμοποιήθηκαν ως «controls») και η γονιδιακή έκφραση των ακτινοβολημένων και μη-ακτινοβολημένων κυττάρων προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες.

Ακόμη, έγιναν αναλύσεις έκφρασης του γονιδιώματος σε δείγματα αίματος από ασθενείς με καρκίνο του μαστού που ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την κυστική ίνωση, την χρόνια κόπωση και την κατάσταση της κατάθλιψης, 2-6 χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι επιζώντες χωρίς κυστική ίνωση, κόπωση ή κατάθλιψη, χρησιμοποιήθηκαν ως «controls».

Τα πρωτογενή δεδομένα από τις προαναφερθέντες έρευνες πάρθηκαν από τη δημόσια βάση δεδομένων μικροσυστοιχιών GEO. Τα δεδομένα από τις GEO σειρές, GSE40640 και GSE14786, επεξεργάστηκαν με τις εξής διαδικασίες: διόρθωση υποβάθρου, \log_2 μετασχηματισμός, στατιστική quantile ομαλοποίηση, χρησιμοποιώντας τα πακέτα (όπως limma) από τη σουίτα Bioconductor, βασιζόμενοι κυρίως στη γλώσσα προγραμματισμού R. Χρησιμοποιήθηκαν οι Empirical Bayesian στατιστικές μέθοδοι για την ταυτοποίηση των στατιστικά σημαντικών διαφορικά εκφραζόμενων γονιδίων μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών ασθενών

Τέλος, το WebGestalt (WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit) χρησιμοποιήθηκε για την ερμηνεία των λιστών των διαφορικά εκφρασμένων γονιδίων, τα οποία προέκυψαν από τις αναλύσεις μας. Το WebGestalt μέσω εκθετικών κατανομών και FDR (False Discovery Rate) μεθόδων ταυτοποιεί τους υπερεκπροσωπημένους όρους από γονιδιακές λίστες όπως: GO, KEGG, WikiPathways, TransFac και Pathway Commons.

Αποτελέσματα

Η πρώτη ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των δειγμάτων αίματος των ευαίσθητων ή φυσιολογικών ασθενών. Παρ'όλα αυτά, 41 γονίδια εκφράστηκαν διαφορικά μεταξύ ακτινοβολημένων και μη δειγμάτων αίματος.

Η ανάλυση εμπλουτισμού υπέδειξε πολλούς υπερεκπροσωπημένους όρους, όπως: «απόκριση στο ερέθισμα λόγω βλαβών στο DNA», "p53 οδός σηματοδότησης», «p53 οδός", "ρύθμιση miRNA της αντίδρασης σε βλάβη του DNA " και NF-κB.

Η δεύτερη ανάλυση δεν παρήγαγε σημαντικά αποτελέσματα.

Συζήτηση

Ο τρόπος με τον οποίο επεξεργάστηκαν τα δείγματα αίματος (ελήφθησαν 2-3 χρόνια μετά την λήξη των συνεδριών ακτινοθεραπείας των ασθενών και αθανατοποιημένα λευκά κύτταρα καλλιεργήθηκαν πριν από την πειραματική ακτινοβολία) είχε ως

αποτέλεσμα την εξαφάνιση όλων των διαφορεικά εκφρασμένων γονιδίων στο αίμα τόσο των φυσιολογικών όσο και των ευαίσθητων ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, 41 γονίδια εκφράστηκαν διαφορεικά σε κυτταρικές σειρές μετά την ακτινοβόληση, ανεξαρτήτως της κατάστασης ευαισθησίας των ασθενών. Η διαδικασία του βιολογικού εμπλουτισμού έδειξε ότι αυτά τα γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθοδηγούμενη βλάβη του DNA από την p53 οδό και στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του NF-κB.

Λέξεις-κλειδιά:

ακτινοευαισθησία, ανεπιθύμητες παρενέργειες λόγω ακτινοβολίας, μακροχρόνια αποτελέσματα λόγω ακτινοβολίας, Βιοπληροφορική, ανάλυση μικροσυστοιχιών, βιοδείκτες.

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.1 Καρκίνος	11
1.2 Το κυτταρικό περιεχόμενο του μικροπεριβάλλοντος του όγκου	21
1.3 Ακτινοθεραπεία	23
1.4 Βιολογικές συνέπειες της ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR)	27
1.5 Είδη αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας	29
1.6 Ομαδοποιημένες βλάβες DNA	29
1.7 Η συνεισφορά της φλεγμονής στις χρόνιες επιδράσεις της ακτινοβολίας	32
1.8 Μη στοχευμένα αποτελέσματα που προκαλούνται από φλεγμονές ή ακτινοβολία	34
1.9 Ακτινοευαισθησία	37
1.10 Μικροσυστοιχίες (microarrays)	41
1.11 Gene Expression Omnibus (GEO)	42
1.12 Η σημασία της Βιοπληροφορικής	43
2. ΜΕΘΟΔΟΣ	46
2.1 GSE40640	46
2.2 GSE14786	50
2.3 Γονίδια σχετικά με ακτινοευαισθησία βάσει βιβλιογραφίας	57
2.4 Κοινός γεωμετρικός τύπος αποτελεσμάτων	57
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
3.1 GSE40640	58
3.1.1 Gene Ontology (GO)	60
3.1.2 Kegg Pathway	103
3.1.3 Wiki Pathways Analysis	112
3.1.4 Pathway Commons Analysis	117
3.1.5 Transcription Factor Analysis	170
3.1.6 Protein Interaction Network Module Analysis	171
3.1.7 Cytogenetic Band Analysis	175
3.1.8 Disease Association Analysis	176
3.1.9 Drug Association Analysis	227
3.1.10 Phenotype Analysis	229
3.1.11 PheWAS Analysis	236
3.2 GSE14786	246
3.3 Γονίδια που σχετίζονται με ακτινοευαισθησία βάσει βιβλιογραφίας	248
3.4 Κοινός γεωμετρικός τύπος των αποτελεσμάτων	260
4. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	264
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	271

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι μία από τις ασθένειες που γνωρίζουμε την ύπαρξή του από τότε που άρχισαν να καταγράφονται οι δραστηριότητες των ανθρωπίνων κοινωνιών. Σήμερα θεωρείται ότι 1 στους 4 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση οφείλεται σε καρκίνο σύμφωνα με στοιχεία της Eurostat¹. Από το 2002 έως το 2011 σημειώθηκε αύξηση κατά 6,3% στο ποσοστό των θανάτων που οφείλονται σε καρκίνο. Συγκεκριμένα το 2011 ο καρκίνος προκάλεσε 1,28 εκατομμύρια θανάτους στην «ΕΕ των 28», αριθμός που αντιστοιχεί στο 26,3% του συνόλου των θανάτων.

Οι πιο κοινές μορφές θανατηφόρου καρκίνου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (20,8% των θανάτων από καρκίνο), του παχέος εντέρου (11,9%), του μαστού (7,2%), του παγκρέατος (6,1%) και του προστάτη (10,2% των ανδρών).

Η πιθανότητα θανάτου από καρκίνο είναι υψηλότερη για τα άτομα κάτω των 65 ετών (37,1%) και χαμηλότερη για τα άτομα άνω των 65 ετών και (23,8%).

Τα υψηλότερα ποσοστά θανάτου από καρκίνο στους πνεύμονες καταγράφονται στην Ουγγαρία (26%), στην Ολλανδία (24,6%), στο Βέλγιο (24,5%) και στην Πολωνία και την Ελλάδα (24,1%). Στην Ελλάδα, οι θάνατοι από καρκίνο το 2011 αντιστοιχούσαν στο 24,6% του συνόλου των θανάτων (37,7% για τα άτομα κάτω των 65 ετών και 22,2% άνω των 65 ετών). Μετά τον καρκίνο στους πνεύμονες (24,1% των θανάτων από καρκίνο), η πιο κοινή μορφή θανατηφόρου καρκίνου στην Ελλάδα είναι ο καρκίνος του παχέος εντέρου (8,9%), του μαστού (6,9% έναντι 7,2% στην ΕΕ), του παγκρέατος (5,7%) και του προστάτη (5,6%).

Ο καρκίνος αποτελεί πολλαπλή διαταραχή των κυττάρων και μολονότι συνήθως εμφανίζεται ως όγκος (δίογκωση-υπερπλασία) που απαρτίζεται από μια μάζα κυττάρων, ο ορατός όγκος είναι το αποτέλεσμα μιας ολόκληρης σειράς κυτταρικών αλλαγών σε γονίδια που μπορεί να έχουν πάρει πολλά χρόνια για να γίνουν.

Ο τρόπος με τον οποίο τα κύτταρα αυξάνονται σε αριθμό είναι παρόμοιος για όλα τα σωματικά κύτταρα και περιλαμβάνει την ανάπτυξη όλων των συστατικών των

¹ <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/6131615/3-25112014-BP-EN/aab2c2d3-aed9-430a-a561-e188b8ef49d8>

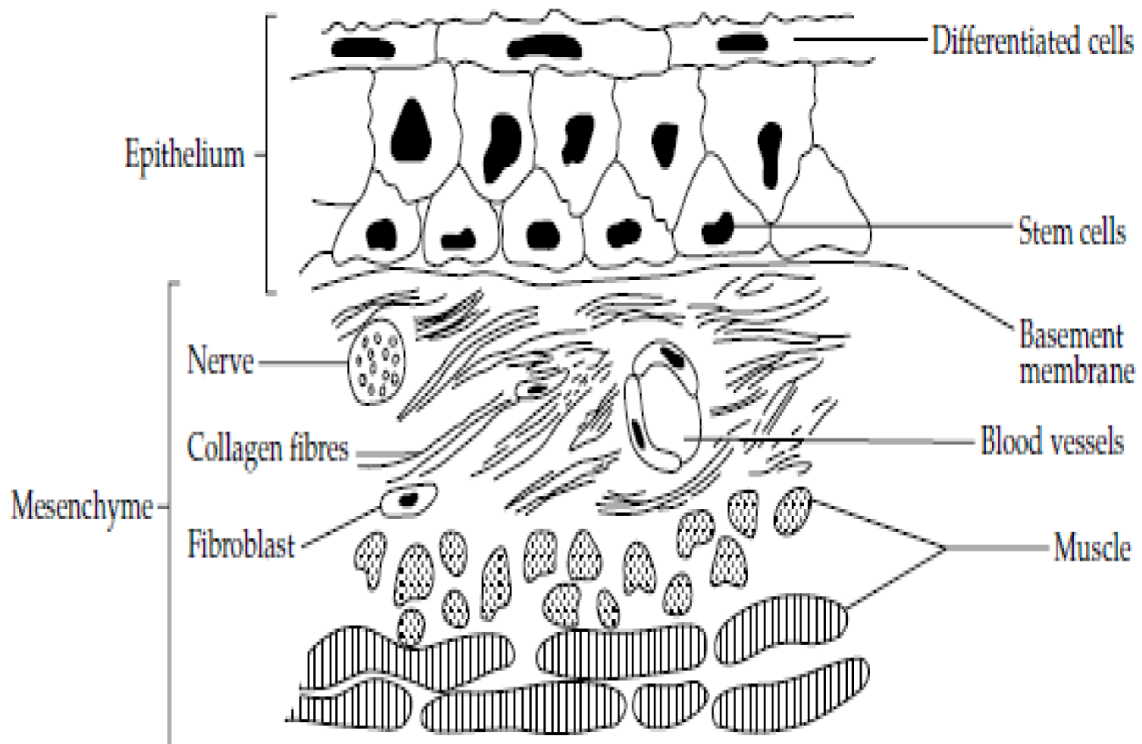
κυττάρων (αύξηση της μάζας των κυττάρων) που ακολουθείται από τη διαίρεση για τη δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων.

Οι όγκοι συνήθως αναγνωρίζονται από το γεγονός ότι τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανώμαλα κάτω από ένα καθεστώς γενωμικής αστάθειας και ειδικά μεταλλάξεων σε γονίδια καταστολής ογκογένεσης (*tumor suppressor genes*). Έτσι μία λογικά αποδεκτή εξήγηση είναι ότι τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά λόγω της μη αντίδρασής τους σε κανονικούς μηχανισμούς ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης και αποπτωτικού θανάτου. Μιας και υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί παράγοντες που συμμετέχουν, τα αλλοιωμένα κύτταρα μπορούν να εξακολουθήσουν να ανταποκρίνονται σε ορισμένους μηχανισμούς αλλά όχι σε άλλους. Μια περαιτέρω επιπλοκή είναι ότι ορισμένοι κυτταρικοί όγκοι, αμέσως μετά το μετασχηματισμό τους πιθανόν να μην διαιρούνται καθόλου. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά ταξινομούμε τους όγκους σε τρεις κύριες ομάδες:

1) Οι **καλοήθεις όγκοι** μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε ιστό, αναπτύσσονται τοπικά και προκαλούν βλάβες εξαιτίας της τοπικής πίεσης που ασκούν. Ωστόσο, το βασικό χαρακτηριστικό τους είναι ότι δεν εξαπλώνονται σε μακρινές περιοχές.

(2) Οι ***in situ* όγκοι** αναπτύσσονται συνήθως στο επιθήλιο (**Εικόνα 1**) και είναι σχεδόν πάντα μικροί. Τα κύτταρα έχουν τη μορφολογική εμφάνιση των καρκινικών κυττάρων αλλά παραμένουν στο επιθηλιακό στρώμα. Δεν διασπούν τη βασική μεμβράνη και υποστηρίζουν το μεσέγγυμα (**Εικόνα 1**). Διάφοροι βαθμοί δυσπλασίας μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο.

(3) Οι **καρκίνοι** είναι πλήρως ανεπτυγμένοι κακοήθεις όγκοι με μια ειδική ικανότητα να διασπούν και να καταστρέφουν το υποκείμενο μεσέγγυμα (*in situ* εισβολή). Τα καρκινικά κύτταρα χρειάζονται θρεπτικές ουσίες μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και παράγουν μια σειρά από πρωτεΐνες που διεγείρουν την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων εντός του όγκου, επιτρέποντας έτσι μία συνεχή ανάπτυξη. Τα νέα αγγεία δεν είναι καλά σχηματισμένα και είναι εύκολο να καταστραφούν, με αποτέλεσμα οι όγκοι να μπορούν να διεισδύσουν τόσο σε αυτά, όσο και στα λεμφικά αγγεία. Θραύσματα όγκων μπορεί να μεταφερθούν από αυτά σε τοπικούς λεμφαδένες ή σε όργανα που βρίσκονται σε άλλες περιοχές και εκεί μπορεί να παραχθούν και δευτερογενείς όγκοι (μεταστάσεις) (**Εικόνα 1**).

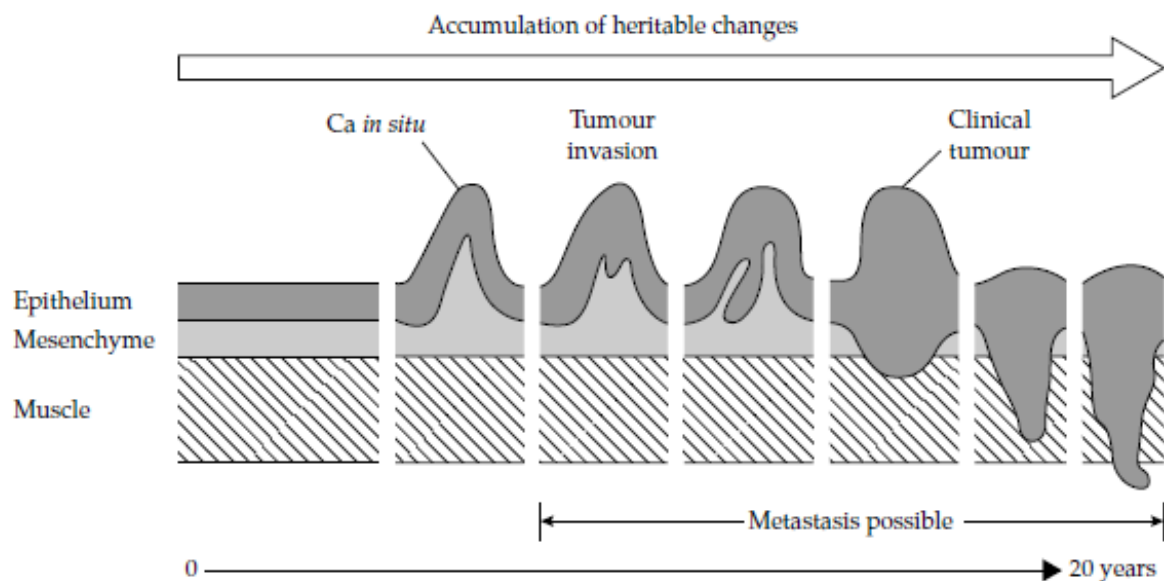


Εικόνα 1: Τυπικός ιστός που δείχνει τις επιθηλιακές και μεσεγχυματικές συνιστώσες.

Οι καρκίνοι μπορεί να προκύψουν σε οποιοδήποτε ιστό. Μπορεί να υπάρξει μετασχηματισμός από καλοήθεις σε κακοήθεις (**Εικόνα 2**), αλλά αυτό δεν ισχύει πάντα. Πολλοί καλοήθεις όγκοι δεν γίνονται κακοήθεις. Αυτό εξαρτάται από την όλη διαδικασία επαγωγής και ανάπτυξης του όγκου (καρκινογένεση) (Gudjonsson and Magnusson, 2005). Η διαδικασία αυτή, είναι πολυδιάστατη. Βάσει αυτής, θεωρείται ότι οι καρκίνοι προκύπτουν μετά από μια μακρά λανθάνουσα περίοδο και είναι πιο αποτελεσματικές οι πολλαπλές συνεδρίες στην εφαρμογή της καρκινοθεραπείας από μία μόνο εφαρμογή.

Θεωρείται ότι υπάρχουν τουλάχιστον τρία βασικά στάδια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση (Pitot, 1993). Το πρώτο είναι το **στάδιο έναρξης** και περιλαμβάνει μεταλλαξογόνες επιδράσεις του καρκινογόνου παράγοντα π.χ στα βλαστοκύτταρα του δέρματος. Το δεύτερο στάδιο, το οποίο μπορεί να προκληθεί από ποικιλία παραγόντων που δεν είναι άμεσα καρκινογόνοι από μόνοι τους, είναι η **προαγωγή**. Χρόνια έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες προκαλεί προώθηση παραγόντων, τα θηλώματα (καλοήθεις όγκοι του δέρματος). Η κύρια επίδραση του προαγωγέων φαίνεται να είναι η ικανότητά τους να προκαλούν κλωνική επέκταση των αρχικών κυττάρων (Garcia et al., 2000). Τέλος, στο τρίτο στάδιο, την **εξέλιξη**, ορισμένοι από

αυτούς τους καλοήθεις όγκους, είτε αυθόρμητα είτε μετά από περαιτέρω έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, εξελίσσονται σε επιθετικούς όγκους.



Εικόνα 2: Η ανάπτυξη του όγκου δείχνει την εξέλιξη από φυσιολογικό σε επεμβατικό όγκο μέσω της συσσώρευσης κληρονομικών αλλαγών κατά τη διάρκεια μιας μακράς χρονικής περιόδου. Ο βαθμός απόκτησης αυτών των αλλαγών εξαρτάται από τις περιβαλλοντικές εκθέσεις και την αντίδραση του ξενιστή (Hirvonen, 1995).

Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της έναρξης και της εμφάνισης όγκων είναι μεγάλη. Στον άνθρωπο, μετά από έκθεση σε βιομηχανικούς καρκινογόνους παράγοντες, μπορεί να πάρει μέχρι και 20 χρόνια πριν οι όγκοι να αναπτυχθούν.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου. Αυτοί περιλαμβάνουν τόσο ενδογενείς παράγοντες, όπως η κληρονομική προδιάθεση, όσο και εξωγενείς παράγοντες, όπως η έκθεση σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα (carcinogens) όπως διάφορα γενοτοξικά (genotoxic) αλλά και σε μολυσματικούς ιογενείς παράγοντες. Ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι και η ηλικία, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στο είδος καρκίνου που αναπτύσσει ο ασθενής (Krtolica and Campisi, 2003). Συγκεκριμένα μπορούν να διακριθούν τρεις κύριες ομάδες ειδών καρκίνου ανάλογα με την ηλικία:

(1) Εμβρυϊκοί όγκοι, για παράδειγμα, το νευροβλάστωμα (όγκοι των εμβρυϊκών νευρικών κυττάρων), ο εμβρυϊκός όγκος του νεφρού (όγκοι του Wilms), το ρετινοβλάστωμα, κ.λπ.

(2) Όγκοι που εμφανίζονται κυρίως στους νέους, για παράδειγμα, ορισμένες λευχαιμίες, όγκοι στα οστά, στους όρχεις, κλπ.

(3) Όγκοι με συχνότητα εμφάνισης ανάλογη με την αύξηση της ηλικίας, για παράδειγμα, όγκοι του προστάτη, του παχέος εντέρου, της ουροδόχου κύστης, του δέρματος, του μαστού, κ.λπ.

Ορισμένες από τις «νεανικές» μορφές καρκίνου, όπως ορισμένες λευχαιμίες και εκείνες που περιγράφονται ως εμβρυϊκές, πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν έναν περιορισμένο αριθμό αλλοιώσεων (Krtolica and Campisi, 2002). Μερικοί από τους καρκίνους αυτούς, όπως το συγγενές ρετινοβλάστωμα, προέρχονται από κύτταρα που περιέχουν ήδη ένα κληρονομικά γενετικό ελάττωμα και στην περίπτωση που μόνο ένα ή δύο ακόμη γεγονότα απαιτούνται για την ογκογονικότητα ενός κυττάρου-στόχου, η ανάπτυξη του όγκου καθίσταται σχεδόν αναπόφευκτη.

Σχετικά με την τρίτη περίπτωση ένας μέσος άνθρωπος εκτίθεται σε όλη τη ζωή του σε χαμηλά επίπεδα εξωγενών καρκινογόνων και είναι πιθανό ότι τόσο ο χρόνος που απαιτείται για την συσσώρευση πολλαπλών γενετικών αλλαγών όσο και ο χρόνος για τις πολλαπλές φάσεις της κλωνικής επιλογή οδηγούν σε όγκους αργότερα στη ζωή του.

Μια άλλη προσέγγιση για τους όγκους που προκαλούνται λόγω ηλικίας, είναι ότι με την αύξηση της ηλικίας υπάρχουν αλλαγές στο κυτταρικό περιβάλλον (Albertson et al., 2003), που το καθιστούν πιο ανεκτικό ως προς την εξέλιξη αλλοιωμένων κλώνων είτε επιτρέπουν ή ενθαρρύνουν την πραγματοποίηση της νεοπλασματικής αλλοίωσης, για παράδειγμα, μεταβολές στο ανοσοποιητικό ή ορμονικό συστήματα ή αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του ιστού.

Η σχέση της ανάπτυξης του όγκου σε ενδοκρινικά ευαίσθητα όργανα, όπως ο μαστός ή ο προστάτης σε ηλικία που σχετίζεται με ορμονικές αλλαγές στον ασθενή, φαίνεται να εμπλέκεται στο ρυθμό ανάπτυξης αυτών των όγκων. Ένας από τους ρόλους των ορμονών είναι η διέγερση της διαίρεσης των αποκρινόμενων σε ορμόνες κυττάρων, δηλαδή μπορεί να λειτουργήσουν ως παράγοντες προαγωγής.

Η διαδικασία με την οποία τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται και εξαπλώνονται περιλαμβάνει όχι μόνο μετάλλαξη, αλλά και επιλογή των μεταλλαγμένων κλώνων (Oller et al., 1989). Αυτές οι διαδικασίες είναι οι οδηγοί της εξέλιξης των όγκων. Πιστεύεται ότι επανειλημμένοι γύροι μετάλλαξης και επιλογής συμβαίνουν κατά την

διάρκεια των σωματικών εξελίξεων ενός όγκου. Καθώς η γενεαλογία εξελίσσεται, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν αυξημένη αυτονομία και τελικά ικανότητα για μετάσταση. Το χαμηλό ποσοστό της μετάλλαξης, που υπολογίζεται ως $2 \cdot 10^7$ ανά γονίδιο ανά κυτταρική διαίρεση για καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα αποκλείει την απόκτηση πολλαπλών μεταλλάξεων ταυτόχρονα από ένα μόνο κύτταρο. Ακόμα και όταν μεγάλες καρκινογόνες δόσεις εφαρμόζονται, ο μεγάλος αριθμός των δυνητικά θανατηφόρων μεταλλάξεων είναι πιθανό να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο και όχι στιγμιαία σε ογκογονικότητα.

Η ακριβής γνώση του τύπου του κυτταρικού όγκου και η έκταση της εξάπλωσης είναι απαραίτητα στο σχεδιασμό της θεραπείας τους ασθενούς. Ορισμένοι όγκοι είναι ευαίσθητοι σε συγκεκριμένα φάρμακα, ορμόνες ή ακτίνες Χ, αλλά άλλοι είναι ανθεκτικοί. Γνωρίζοντας την έκταση της εξάπλωσης μπορεί να οριστεί η περιοχή θεραπείας με ακτινοβολία ή αν είναι εφικτή, κάποια χειρουργική επέμβαση. Γι' αυτό ο χειρουργός συνήθως αφαιρεί ένα κομμάτι ή το σύνολο του όγκου αν είναι εύκολα προσβάσιμο, για να εξεταστεί από έναν παθολόγο. Ο ιστός αφαιρείται (βιοψία), διατηρείται με παραφίνη και του γίνονται μικρές τομές, ώστε να εξεταστεί κάτω από το μικροσκόπιο (Augsburger and Shields, 1984).

Για την ονομασία των όγκων, υπάρχει μια απλή λογική βάση (Hecker, 1976). Οι όροι όγκος, εξόγκωμα ή νεόπλασμα μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν έναν κακοήγη όγκο. Οι όγκοι περιγράφονται με γενική ονομασία, κάτι που καθορίζει το γενικό ιστό προέλευσης (μεσεγχυματικός, επιθηλιακός, ή αιματολεμφικός) και εάν ο όγκος είναι καλοήγη ή κακοήγη. Αυτή η γενική ονομασία συνοδεύεται από τον ειδικό ιστό προέλευσης, για παράδειγμα, του νεφρού, του μαστού, και ακόμη και αυτό μπορεί να χαρακτηριστεί από περαιτέρω όρους που περιγράφουν το κύτταρο προέλευσης (εάν είναι αναγνωρίσιμο) και το μοτίβο ανάπτυξης.

Τα διάφορα είδη καρκίνου που μπορούμε να συναντήσουμε είναι τα εξής²:

Καρκίνος επινεφριδίων (Adrenal Cancer), **Καρκίνος πρωκτού** (Anal Cancer), **Καρκίνος των χοληφόρων οδών** (Bile Duct Cancer), **Κυστικός καρκίνος** (Bladder Cancer), **Καρκίνος των οστών** (Bone Cancer), **Καρκίνος εγκεφάλου σε ενήλικες** (Brain/CNS Tumors In Adults), **Καρκίνος εγκεφάλου σε παιδιά** (Brain/CNS Tumors In Children), **Καρκίνος του μαστού** (Breast Cancer), **Καρκίνος του μαστού στους**

² <http://www.cancer.org/>

άντρες (Breast Cancer In Men), Εφηβικός καρκίνος (Cancer in Adolescents), Παιδικός καρκίνος (Cancer in Children), Καρκίνος σε νέους ενήλικες (Cancer in Young Adults), Καρκίνος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (Cancer of Unknown Primary), Η ασθένεια του Castleman (Castleman Disease), Καρκίνος της μήτρας (Cervical Cancer), Καρκίνος του παχέος εντέρου/ του ορθού (Colon/Rectum Cancer), Καρκίνος του ενδομητρίου (Endometrial Cancer), Καρκίνος του οισοφάγου (Esophagus Cancer), Οικογένεια όγκων Ewing (Ewing Family Of Tumors), Καρκίνος του οφθαλμού (Eye Cancer), Καρκίνος της χοληδόχου κύστης (Gallbladder Cancer), Καρκινοειδείς όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα (Gastrointestinal Carcinoid Tumors), Στοματικός όγκος του γαστρεντερικού (Gastrointestinal Stromal Tumor) (GIST), Τροφοβλαστική νόσος της κύησης (Gestational Trophoblastic Disease), Νόσος του Hodgkin (Hodgkin Disease), Σάρκωμα Kaposi (Kaposi Sarcoma), Καρκίνος του νεφρού (Kidney Cancer), Καρκίνος του φάρυγγα και του υποφάρυγγα (Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer), Λευχαιμία (Leukemia), Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία ενηλίκων (Leukemia - Acute Lymphocytic (ALL) in Adults), Οξεία μυελογενής λευχαιμία (Leukemia - Acute Myeloid (AML)), Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Leukemia - Chronic Lymphocytic (CLL)), Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Leukemia - Chronic Myeloid (CML)), Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Leukemia - Chronic Myelomonocytic (CMML)), Παιδική λευχαιμία (Leukemia in Children), Καρκίνος του ήπατος (Liver Cancer), Καρκίνος του πνεύμονα (Lung Cancer), Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Lung Cancer - Non-Small Cell), Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Lung Cancer - Small Cell), Καρκινοειδής όγκος του πνεύμονα (Lung Carcinoid Tumor), Λέμφωμα (Lymphoma), Λέμφωμα του δέρματος (Lymphoma of the Skin), Κακοήθες μεσοθηλίωμα (Malignant Mesothelioma), Πολλαπλό μυέλωμα (Multiple Myeloma), Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (Myelodysplastic Syndrome), Καρκίνος της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων (Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer), Ρινοφαρυγγικός καρκίνος (Nasopharyngeal Cancer), Νευροβλάστωμα (Neuroblastoma), Μη - Hodgkin λέμφωμα (Non-Hodgkin Lymphoma), Μη - Hodgkin λέμφωμα σε παιδιά (Non-Hodgkin Lymphoma In Children), Καρκίνος της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα (Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer), Σάρκωμα των οστών (Osteosarcoma), Καρκίνος των ωοθηκών (Ovarian Cancer), Καρκίνος του παγκρέατος (Pancreatic Cancer), Καρκίνος του πέους (Penile Cancer), Όγκοι στην υπόφυση (Pituitary Tumors), Καρκίνος του προστάτη (Prostate Cancer), Ρετινοβλάστωμα (Retinoblastoma), Ραβδομυοσάρκωμα (Rhabdomyosarcoma), Καρκίνος των σιελογόνων αδένων (Salivary Gland Cancer), Σάρκωμα-Καρκίνος των ενηλίκων σε μαλακούς ιστούς (Sarcoma - Adult Soft Tissue Cancer), Καρκίνος του δέρματος (Skin Cancer), Καρκίνος του δέρματος-Βασικών κυττάρων και ακανθοκυττάρων (Skin Cancer - Basal and Squamous Cell), Καρκίνος του δέρματος- Μελάνωμα (Skin Cancer - Melanoma), Καρκίνος δέρματος-Κυττάρων Merkel (Skin Cancer - Merkel Cell), Καρκίνος του λεπτού εντέρου (Small Intestine Cancer), Στομαχικός καρκίνος

(Stomach Cancer), **Καρκίνος των όρχεων** (Testicular Cancer), **Καρκίνος του θύμου αδένος** (Thymus Cancer), **Καρκίνος του θυροειδούς** (Thyroid Cancer), **Καρκίνος της μήτρας** (Uterine Sarcoma), **Κολπικός καρκίνος** (Vaginal Cancer), **Καρκίνος του αιδοίου** (Vulvar Cancer), **Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom** (Waldenstrom Macroglobulinemia), **Όγκος του Wilms** (Wilms Tumor).

Πολλά είδη καρκίνου αναπτύσσονται σε ηλικιωμένους ανθρώπους και ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν πεθαίνει ως συνέπεια της νόσου, αλλά από μερικές άσχετες καταστάσεις, όπως καρδιοπάθεια ή παρεπόμενες λοιμώξεις (Inagaki et al., 1974). Τα σχετιζόμενα με τον όγκο συμβάντα μπορεί να προκαλέσουν θάνατο, άμεσα ή έμμεσα, ανάλογα με τη θέση του όγκου και την έκταση της εξάπλωσης. Ένα κοινό αίτιο θανάτου είναι η πρόκληση βλαβών των ζωτικών οργάνων, είτε με άμεση *in situ* προσβολή ή από μακρινές μεταστάσεις, για παράδειγμα, στον εγκέφαλο, πνεύμονες ή ήπαρ. Σπανιότερα, ο θάνατος μπορεί να οφείλεται σε αιμορραγία, ενώ συχνότερα η αναιμία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αντίσταση σε λοιμώξεις με αποτέλεσμα η τερματική βρογχοπνευμονία ή η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (πυελονεφρίτιδα) να είναι κοινή. Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί η άμεση αιτία θανάτου.

Μαζί με τις κακοήθειες του δέρματος, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το συχνότερο είδος όγκου στις γυναίκες της Δυτικής Ευρώπης (1 γυναίκα στις 10) και είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των θανάτων σε μεσήλικες γυναίκες (Siegel et al., 2014). Ο επιθετικός καρκίνος του μαστού σχεδόν πάντα εξελίσσεται από μη επιθετικές ασθένειες, πορογενές καρκίνωμα *in situ* (DCIS). Στο DCIS οι αγωγοί γεμίζουν με κακοήθη κύτταρα χωρίς παραβίαση της βασικής μεμβράνης. Τα κεντρικά κύτταρα υφίστανται νέκρωση και στη συνέχεια ασβεστοποίηση. Αυτή η μικροεπασβεστωση διαβάζεται στη μαστογραφία και το 20% των περιπτώσεων που εντοπίζονται είναι DCIS. Σχεδόν πάντα οι ασθενείς με DCIS δεν έχουν συμπτώματα, αν και μερικές φορές μπορεί να έχουν κάποιο ογκίδιο στο μαστό ή κάποια έκκριση από τη θηλή (Silverstein et al., 1995). Ανάλογα με το βαθμό ανάπτυξης και τη μορφολογία, το DCIS υποδιαιρείται από παθολόγους σε χαμηλού επιπέδου, ενδιάμεσου και σε υψηλού βαθμού. Αν και δεν είναι απειλή για τη ζωή, αν το DCIS δεν αποκοπεί πλήρως, είναι πολύ πιθανό να επαναληφθεί και να εξελιχθεί σε επιθετικό καρκίνο.

Δοκιμές έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία μειώνει την πιθανότητα επανάληψης του DCIS και της εξέλιξης του σε επιθετικό καρκίνο. Επίσης, σε πολλές περιπτώσεις που ανιχνεύονται εξαπλωμένα DCIS, η μαστεκτομή είναι αναγκαία (Hecker, 1976).

Η συνήθης διαδικασία της συντηρητικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού, είναι η ευρεία εκτομή του όγκου ή θεραπεία με ταμοξιφαίνη (αν έχει διαγνωστεί DCIS που είναι θετικό σε υποδοχείς οιστρογόνων, ER+), ο καθαρισμός των λεμφαδένων της μασχάλης και η ακτινοβολήση του μαστού. Αν δεν ακτινοβοληθεί ο μαστός, ακόμη και μετά από μια πλήρη εκτομή, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής του όγκου, που μπορεί φτάσει μέχρι και 40% (Solin et al., 1993).

Η πρόγνωση για το αν μπορούν να χειρουργηθούν ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες (Elston and Ellis, 1991): το μέγεθος του όγκου, τον τύπο του όγκου και την κατάσταση των λεμφαδένων της μασχάλης.

Ο καρκίνος κεφαλής και λαιμού (head and neck cancer) περιλαμβάνει επιθηλιακές κακοήθειες του ανώτερου αεροπεπτικού σωλήνα (UADT), συμπεριλαμβανομένων και των παραρρινίων κόλπων, της ρινικής κοιλότητας, της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα και ως ο έκτος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως, αντιπροσωπεύει περίπου το 6% των στέρεων όγκων. Περίπου 650.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου της κεφαλής και λαιμού διαγιγνώσκονται ετησίως, ενώ υπάρχουν και 350.000 θάνατοι ετησίως εξαιτίας αυτού (Varelas and Kukuruzinska, 2014).

Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι η έκτη δεκαετία της ζωής και επικρατεί ο αντρικός καρκίνος έναντι του γυναικείου. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση κρουσμάτων με καρκίνο στη βάση της γλώσσας καθώς και καρκίνου των αμυγδαλών.

Η θεραπεία που ακολουθείται για την αντιμετώπιση αυτού του είδους καρκίνου, είτε ως βασική θεραπεία είτε ως επικουρική, είναι συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας και κάποιες φορές κάποιας επεμβατικής διαδικασίας (Forastiere et al., 2001).

Η ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο κεφαλής και λαιμού μπορεί να είναι οριστική (definitive radiation therapy) (Fu et al., 1996), που χρησιμοποιείται συνήθως στο πρώιμο στάδιο των στοματοφαρυγγικών και υποφαρυγγικών καρκινωμάτων, είτε προεγχειρητική (Vandenbrouck et al., 1977), αν και πλέον δεν εφαρμόζεται, είτε συμπληρωματική της επέμβασης (adjuvant radiation therapy) (Lavaf et al., 2008), η

οποία θεωρείται και η πιο κοινή θεραπεία, είτε καταπραϋντική ακτινοβολία (Kasprts et al., 2006), η οποία εφαρμόζεται με τη βοήθεια χημειοθεραπείας, ή θεραπεία διεγχειρητικής-εμβόλιμης ακτινοβολίας (Herpel et al., 2005), που εφαρμόζεται σε καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, σε στοματοφαρυγγικούς καρκίνους καθώς και για καρκίνο στους λεμφαδένες, είτε ακτινοθεραπεία μεταβαλλόμενης δόσης (Wang et al., 1985), όπου επιτρέπει την στοχευμένη καταπολέμηση ενός τοπικού όγκου είτε, τέλος, υψηλά ομογενής ακτινοθεραπεία, την πιο σύγχρονη από τις παραπάνω ακτινοθεραπείες.

1.2 Το κυτταρικό περιεχόμενο του μικροπεριβάλλοντος του όγκου

Το κυτταρικό περιεχόμενο του μικροπεριβάλλοντος (microenvironment) του όγκου περιλαμβάνει καρκινικά κύτταρα και στρωματικά κύτταρα (εμπεριέχει ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, περικύτταρα, και μεσεγχυματικά κύτταρα) μαζί με τα διηθητικά κύτταρα της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας (Grivennikov et al., 2010). Κύτταρα της έμφυτης ανοσίας περιλαμβάνουν μακροφάγα, κατασταλτικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό (MDSCs), ουδετερόφιλα και μαστοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και φυσικά φονικά κύτταρα (NK), ενώ τα κύτταρα της προσαρμοστικής ανοσίας αποτελούνται από T και B λεμφοκύτταρα. Τα MDSCs έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα δενδριτικά κύτταρα και βοηθούν στην αγγειογένεση των όγκων, καθώς και στην καταστολή των ογκογόνων ανοσολογικών αποκρίσεων (Gabrilovich and Nagaraj, 2009). Τα μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAM) και τα T κύτταρα είναι μεταξύ των πιο συχνών κυττάρων εντός του όγκου. Τα TAM είναι ένας ετερογενής πληθυσμός κυττάρων ο οποίος προφανώς ασκεί έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επιβίωση του όγκου, στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη του και θεωρείται ότι υποχρεώνει τους «εταίρους» για μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, εισβολή, και μετάσταση (Condeelis and Pollard, 2006).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων, η οποία περιλαμβάνει το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, ενεργοποιείται από μια τάξη μορίων που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες είναι πρωτεϊνικά μόρια κυτταρικής σηματοδότησης με επιπτώσεις στη μεσοκυττάρια επικοινωνία. Περιλαμβάνουν ιντερλευκίνες, λεμφοκίνες και χημειοκίνες. Οι ιντερλευκίνες παρατηρήθηκε ότι εκφράζονται από λευκοκύτταρα και παρουσιάζουν ανοσορυθμιστική δράση. Οι λεμφοκίνες παράγονται από λεμφοκύτταρα και περιλαμβάνουν τις IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GMC-SF (Κοκκιοκυτταρικά-μακροφάγα, παράγοντας ενεργοποίησης αποικίας), και την INF- γ (ιντερφερόνη- γ). Οι χημειοκίνες είναι κυτοκίνες χημειοπροσελκυστικές και ονομάστηκαν με τον τρόπο αυτό, λόγω της ικανότητάς τους να ελέγχουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στις περιοχές φλεγμονής, μέσω της χημειοταξίας (Aivaliotis et al., 2012).

Σύμφωνα με την αυξημένη έκφραση των προ- ή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και την εξέλιξη του όγκου, τα TAM μπορούν να ταξινομηθούν σε μακροφάγα τύπου M1 και M2. Τα μακροφάγα M1 βρίσκονται κυρίως στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης του

όγκου και μπορούν να απελευθερώσουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) και τις χημειοκίνες CXCL19 και CXCL10. Ο φυσιολογικός τους ρόλος περιλαμβάνει τις κυτταρικές αποκρίσεις Th1 / Th17 και την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων NK. Τα M2 μακροφάγα μπορούν να βρεθούν κυρίως σε πιο καλά εδραιωμένους όγκους, δείχνουν αυξημένη έκφραση της IL-10 και του παράγοντα ανάπτυξης β (TGF- β), καθώς και τις χημειοκίνες CCL17, CCL22, και CCL24, και θεωρούνται ότι προάγουν την αγγειογένεση του όγκου. Αυτός ο υπότυπος των TAM ενθαρρύνει την πρόσληψη των Th2 και των ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs) (Zamarron and Chen, 2011). Σύμφωνα με τις λειτουργίες ενεργοποίησης τα T κύτταρα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε CD8⁺ κυτταροτοξικά T κύτταρα (CTLs) και CD4⁺ βοηθητικά T (Th), συμπεριλαμβανομένων των Th1, Th2 και των T ρυθμιστικών κυττάρων (Treg). Τα T κύτταρα μπορούν να παρουσιάζουν είτε ανοσολογικές αντιδράσεις κατά του όγκου ή προώθηση της ανάπτυξης του όγκου (Swann and Smyth, 2007).

1.3 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι η χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR) ως θεραπεία κακοήθων ασθενειών, με την καταστροφή και τη θανάτωση των κυτταρικών όγκων, για τη θεραπεία όγκων ή για την ανακούφιση κάποιων συμπτωμάτων τους. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες καλοήθεις παθήσεις όπως χηλοειδείς ουλές, υπεροστοειδή σχηματισμό οστών και στον υπερθυρεοειδισμό.

Η θεραπεία με τη χρήση ακτινοβολίας έχει διαφορετικούς στόχους σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Η ριζική ακτινοθεραπεία, όπως σε καρκίνο κεφαλής και λαιμού (Mallik and Waldron, 2009) ή σε καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Jeong et al., 2014), περιλαμβάνει τη χρήση ακτινοθεραπείας για να θεραπεύσει τον όγκο. Αυτό μπορεί να συνδυαστεί με χημειοθεραπεία πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την ακτινοθεραπεία, όπως στην αντιμετώπιση του λεμφώματος (Miller et al., 1998), του καρκίνου του ορθού (Breugom et al., 2014) και του καρκίνου του πρωκτού (Bartelink et al., 1997). Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, για παράδειγμα, μετά από χειρουργική επέμβαση στον καρκίνο του μαστού ή σε μαλακά σαρκώματα ιστού (Strander et al., 2003), εφαρμόζεται για την εξάλειψη υπολειμμάτων συνήθως σε χαμηλότερη δόση από την κανονική. Η απαλυντική ακτινοθεραπεία χορηγείται σε σύντομες συνεδρίες με αρκετά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, για παράδειγμα, σε μεταστάσεις σε οστά για την εξάλειψη πόνου ή τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού, για τη συρρίκνωση μαζών όγκου ή την ανακούφιση από συμπτώματα όπως αυτό της αιμορραγίας.

Η ακτινοθεραπεία είναι μια τοπική θεραπεία με στόχο την επίτευξη τοπικού ελέγχου ή τη θεραπεία τοπικών όγκων. Μπορεί να οδηγήσει σε επιβίωση χωρίς την ύπαρξη δευτερευόντων όγκων εξαιτίας της αύξησης τοπικού ελέγχου, αλλά δε μπορεί να αντιμετωπίσει μικρομεταστάσεις που ήδη υπάρχουν αλλού στο σώμα.

Η ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) είναι ενέργεια μεταδιδόμενη μέσω κοσμικών ακτινών, α-σωματιδίων, β-σωματιδίων, ακτινών-x, ακτινών-γ, νετρονίων, πρωτονίων, άλλων βαρέων ιόντων και γενικά φορτισμένων σωματιδίων κινουμένων με σχετική ταχύτητα. Αυτά τα είδη ακτινοβολίας έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τα ζωντανά κύτταρα ή ιστούς και να μεταφέρουν «ενέργεια ακτινοβολίας ιονισμού» στο βιολογικό υλικό. Ο ιονισμός των ατόμων και των μορίων που προκαλούνται από την απορροφημένη ενέργεια της IR μπορεί να προκαλέσει διάσπαση των χημικών δεσμών των μορίων, όπως το νερό και βιολογικώς απαραίτητων μακρομορίων,

όπως το DNA (Lett, 1992) και τα μεμβρανικά λιπίδια ή πρωτεΐνες (Dainiak and Tan, 1995).

Όταν η IR εκπέμπεται ή απορροφάται από ένα άτομο, μπορεί να ελευθερωθεί ένα υποατομικό σωματίδιο, όπως ένα πρωτόνιο, ένα ηλεκτρόνιο ή ένα νετρόνιο. Τα γεγονότα ακτινοβολίας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει των συστατικών τους (ηλεκτρόνια, πρωτόνια, νετρόνια) αλλά και βάσει της ενέργειάς τους. Η γραμμική μεταφορά ενέργειας (LET-Linear Energy Transfer) dE στη μονάδα μήκους τροχιάς dx (LET= dE/dx) είναι μία φυσική παράμετρος, που χρησιμοποιείται για την περιγραφή είτε της μέση ενέργειας που απελευθερώνεται ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του σωματιδίου, είτε της ποσότητας ενέργειας που εναποτίθεται καθώς τα σωματίδια διασχίζουν ένα τμήμα ιστού. Η υψηλή ακτινοβολία LET (νετρόνια, α-σωματίδια) μπορεί να προκαλέσει πυκνό ιονισμό κατά μήκος της τροχιάς της και υψηλό αριθμό βλαβών DNA, τις λεγόμενες ομαδοποιημένες βλάβες DNA. (Georgakilas et al., 2013). Οι αλληλεπιδράσεις της ακτινοβολίας με ιστούς και κύτταρα απελευθερώνουν ενέργεια στη βιολογική ύλη μέσω διαδικασιών που αυξάνουν την εντροπία του συστήματος, δημιουργούν ελεύθερες ρίζες και πολλαπλές βλάβες στα κύτταρα, συχνά ως ένα σημείο που οι οργανισμοί δεν μπορούν να ανεχθούν, με αποτέλεσμα να έχουμε αρνητικές συνέπειες λόγω ακτινοβολίας καθώς και κυτταρικό θάνατο. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βιολογικές βλάβες, που μπορεί να είναι από τοπικά θεραπεύσιμες ως πολύπλοκες και μη αναστρέψιμες (Zirkle and Tobias, 1953).

Στη σύγχρονη ακτινοθεραπεία οι δέσμες ακτίνων-X παράγονται με ένα γραμμικό επιταχυντή σε επίπεδα megavoltage (Das et al., 1996), ώστε να επιτραπεί βαθύτερη διείσδυση στους ιστούς με σχετική προστασία του δέρματος και των ιστών, ελαχιστοποιώντας έτσι τις παρενέργειες σε αυτούς. Όπου η επιφάνεια του δέρματος ή η υποδόρια δόση του ιστού πρέπει να είναι υψηλότερη από τη δόση μέσα στο σώμα (π.χ: όγκοι δέρματος) χρησιμοποιούνται συμβατικές ακτίνες X ή ηλεκτρόνια.



Εικόνα 3: Γραμμικός επιταχυντής για την εφαρμογή ακτινοθεραπείας.

Το περίβλημα του φυσιολογικού ιστού (περιθώριο) πρέπει επίσης να ακτινοβολείται μαζί με τον όγκο για τους εξής λόγους. Πρώτον, μπορεί να υπάρχουν περιοχές γύρω από τον παχύ όγκο (gross tumour volume), που να περιέχουν μικροσκοπικά θραύσματα όγκου. Δεύτερον, ο ασθενής δεν μπορεί να βρίσκεται ακριβώς στην ίδια θέση κάθε ημέρα και το ίδιο και ο όγκος, αφού μπορεί να μετακινηθεί εντός του ασθενούς (π.χ., ο προστατικός αδένας μπορεί να κινηθεί λόγω πλήρωσης του ορθού με αέρια και κόπρανα). Ως εκ τούτου, η ακριβής θέση του όγκου σε σχέση με τη δέσμη ακτίνων X μπορεί να μεταβληθεί σε καθημερινή βάση.

Η διαδικασία του σχεδιασμού της ριζικής ακτινοθεραπείας (Urie et al., 1991) περιλαμβάνει την απεικόνιση του ασθενούς, συνήθως με CT σάρωση και κάνοντας πολλά μικρά μόνιμα σημάδια αναφοράς, που ονομάζονται τατουάζ, πάνω στον ασθενή. Χρησιμοποιώντας αυτές τις πληροφορίες, ορίζονται τα: GTV, το μέγεθος του όγκου (gross tumour volume), CTV, ο όγκος του κλινικού στόχου (clinical target volume) και PTV, ο όγκος του ιστού που θα ακτινοβοληθεί (planning target volume) και μετά η θεραπεία προγραμματίζεται από τους φυσικούς-δοσομετρητές χρησιμοποιώντας έναν αριθμό ακτίνων X. Αυτές επιλέγονται για να συμπεριλάβουν το PTV με τουλάχιστον 95% της δόσης, αποφεύγοντας την άσκοπη υπερδοσολογία και λαμβάνοντας υπόψη τις φυσιολογικές δομές που περιλαμβάνονται στις δέσμες των ακτίνων X για να ελαχιστοποιηθεί η φυσιολογική τοξικότητα του ιστού. Τα

δεδομένα από τις δέσμες στη συνέχεια μεταφέρονται στο γραμμικό επιταχυντή και στη συνέχεια στον ασθενή με σημεία αναφοράς τα τατουάζ.

Ο ασθενής στη συνέχεια ακτινοβολείται συνήθως μία φορά την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 4-7 εβδομάδες, με δόση ακτινοβολίας προκαθορισμένη από τους ειδικούς. Η δόση προσδιορίζεται από τις προϋπάρχουσες γνώσεις πάνω στη θεραπευσιμότητα του όγκου και στη φυσιολογική ανοχή του ιστού στην ακτινοβολία (Lewanski and Gullick, 2001). Έχει παρατηρηθεί ότι οι όγκοι διαφέρουν στην ακτινοευαισθησία τους. Έτσι, τα λεμφώματα που είναι πολύ ακτινοευαίσθητα απαιτούν σχετικά χαμηλές δόσεις για θεραπεία, ενώ τα σαρκώματα είναι σχετικά ακτινοανθεκτικά απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις. Ορισμένοι φυσιολογικοί ιστοί, όπως οι σιελογόνοι αδένες, είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην ακτινοβολία, κάτι που οφείλεται σε απόπτωση «υγρών» κυττάρων (serous cells), ενώ οι μύες είναι σχετικά ανθεκτικοί.

Οι όγκοι δεν συρρικνώνονται αμέσως μετά την ακτινοθεραπεία, αλλά σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών. Τα αποτελέσματα τη ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR), είτε είναι χαμηλής είτε είναι υψηλής γραμμικής ενεργειακής μεταφοράς, εξαρτώνται από ποικίλες παραμέτρους, όπως: η ενέργεια, η ποσότητα που χορηγείται και η αναλογία αυτής. Όλες αυτές οι παράμετροι συνεισφέρουν στη σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας (RBE) (Paganetti et al., 2002).

1.4 Βιολογικές συνέπειες της ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR)

Οι βιολογικές συνέπειες της IR συχνά σχετίζονται με την ποσότητα της που έχει απορροφηθεί σε ιστούς ή κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη και με άλλους φυσικούς παράγοντες, όπως το είδος της ακτινοβολίας, τη σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα της, τη χωρική και χρονική κατανομή της ενέργειας που έχει μεταφερθεί ή το συνολικό αριθμό των ακτινοβολημένων κυττάρων. Η βλάβη στα κύτταρα που προκαλείται από την ακτινοβολία εξαρτάται επίσης και από την ευαισθησία των κυττάρων σε αυτήν. Τα κύτταρα που διαιρούνται γρήγορα και/ή δεν διαφοροποιούνται φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητα σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας από αυτά που διαφοροποιούνται περισσότερο και από τα κύτταρα που διαιρούνται γρηγορότερα. Οι συνέπειες της ακτινοβολίας στον οργανισμό ξεκινάνε με τον ιονισμό των ατόμων. Η ενέργεια που απελευθερώνεται από την IR σε ανθρώπινο ιστό μπορεί να αφαιρέσει ηλεκτρόνια από τα άτομα που αποτελούν τα μόρια του ιστού. Η IR μπορεί να «εξαρθρώσει» ένα ηλεκτρόνιο, το οποίο μοιράζονται δύο άτομα που σχηματίζουν μοριακό δεσμό και ως αποτέλεσμα ο δεσμός σπάει και το μόριο διαλύεται. Σε μερικές περιπτώσεις, όταν η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα κύτταρα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με σημαντικά μέρη του κυττάρου, όπως DNA και χρωμοσώματα και λειτουργικές πρωτεΐνες. Ωστόσο, τα κύτταρα ίσως μείνουν ανέπαφα από την IR, καθώς ο ιονισμός ίσως προκαλέσει διαφοροποιήσεις στη δομή των κυττάρων, παρόμοιες με εκείνες που προκύπτουν φυσικά στα κύτταρα. Άλλα κύτταρα όταν βλαφθούν, μπορεί να επιδιορθώσουν τη βλάβη και να συνεχίσουν να λειτουργούν κανονικά. Σε αυτή την περίπτωση, ο ιονισμός οδηγεί στην κατάρρευση της δομής του κυττάρου, αλλά τα κύτταρα ίσως να μπορέσουν να επιδιορθώσουν τη βλάβη αν δεν είναι μεγάλη. Διαφορετικά, αν τα κατεστραμμένα κύτταρα δεν έχουν αρκετό χρόνο να αυτοεπιδιορθωθούν πρέπει να επιτελέσουν μία λειτουργία, που είτε θα επιδιορθώσει τη ζημιά, είτε θα εκτελέσει τη διορθωτική λειτουργία λανθασμένα ή μη ολοκληρωμένα. Έτσι, τα τροποποιημένα κύτταρα ίσως να μην είναι πια ικανά να αναπαραχθούν ή αναπαράγονται ανεξέλεγκτα, σχηματίζοντας προκαρκινικούς ιστούς. Ειδικά, τα αποτελέσματα της IR στα κύτταρα των ιστών συνοδεύονται και από μία αύξηση του αριθμού των μη φυσιολογικών κυττάρων. Τέλος, αν η ακτινοβολία έχει βλάψει ανεπανόρθωτα ένα κύτταρο, με τρόπο που να μην μπορεί να ανταποκριθεί πια στα σήματα που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, ίσως να επέλθει σε αυτό κυτταρικός θάνατος.

Ο κυτταρικός θάνατος είναι η χειρότερη κατάληξη της βλάβης των κυττάρων των ιστών, που προκαλείται λόγω ακτινοβολίας. Ο κυτταρικός θάνατος χωρίζεται σε δύο ομάδες που βασίζονται στο χρόνο της αποσύνθεσης των κυττάρων μετά την ακτινοβολία, τον μεσοφασικό θάνατο και τον αναπαραγωγικό ή μιτωτικό θάνατο. Ο μεσοφασικός θάνατος είναι μία μη αναστρέψιμη κατάρρευση του κυτταρικού μεταβολισμού και της δομής προτού εκτελεστεί η πρώτη μίτωση μετά την ακτινοβολία, ενώ ο αναπαραγωγικός συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας ή πολλών διαιρέσεων μετά την ακτινοβολία. Και οι δύο τύποι κυτταρικού θανάτου μπορούν να χαρακτηριστούν και ως απόπτωση ή νέκρωση.

Τα αποτελέσματα από την έκθεση σε υψηλά επίπεδα ακτινοβολίας, που βασίζονται στο πόσο γρήγορα λαμβάνεται αυτή, κατηγοριοποιούνται σε οξέα (acute) και σε χρόνια (chronic). Τα οξέα προέρχονται από ακτινοβόληση σε όλο το σώμα, σε μικρό χρονικό διάστημα, με δόσεις των 100 mGy ή περισσότερο. Τα αποτελέσματα τους είναι ικανά να εκδηλωθούν από λίγες ώρες μέχρι μερικές εβδομάδες και πολλά από αυτά προκαλούν την εμφάνιση συνδρόμων. Οι παρενέργειες αυτές περιλαμβάνουν κοκκίνισμα του δέρματος, πόνο, ακόμη και έλκος, διάρροια και αναιμία αν ακτινοβοληθεί σημαντική ποσότητα μυελού των οστών. Από την άλλη, τα χρόνια αποτελέσματα προέρχονται από σχετικά μικρές δόσεις ακτινοβολίας μέχρι 100 mGy, που εκπέμπονται στο σώμα σε παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Σαν αποτέλεσμα αυτών, ο οργανισμός έχει χρόνο να επιδιορθώσει τη βλάβη που έχει προκληθεί από την ακτινοβολία, εξαιτίας του μικρού ποσοστού των κυττάρων που επηρεάζονται από αυτήν. Οι παρενέργειες αυτές οφείλονται σε βλάβη και σε θάνατο των κυττάρων σε κυτταρικούς κύκλους με μεγάλη διάρκεια, όπως σε κύτταρα των υποδόριων ιστών, νευρών, μυών και αιμοφόρων αγγείων, η διατάραξη στην παροχή αίματος και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που υποκινούνται από την απελευθέρωση κυτοκινών. Αυτές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλαμβάνουν κυστική ίνωση, τελαγγειεκτασία, σχηματισμό καταρράκτη, ατροφία των οργάνων, στείρωση, καθώς επίσης και σχηματισμό καρκίνων εξαιτίας των γενετικών μεταλλάξεων (Wallace, 1998) ακόμη και μη στοχευμένα αποτελέσματα (bystander or non-targeted effects) (Hatzi et al., 2015).

Γενικά, μπορούμε να πούμε πως ενώ τα αποτελέσματα της έκθεσης σε υψηλά επίπεδα ακτινοβολίας σκιαγραφούνται αρκετά ξεκάθαρα, οι χαμηλές δόσεις (<1Gy=100rad) προκαλούν αβέβαια αποτελέσματα που δεν ακολουθούν απαραίτητα κάποιο γραμμικό μοντέλο και γι'αυτό δεν μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν.

1.5 Είδη αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας

Τα αποτελέσματα που έχει η ακτινοβολία στη βιολογική ύλη χωρίζονται σε στοχαστικά (stochastic) και μη στοχαστικά (non-stochastic) (Laskaratou et al., 2014). Τα πρώτα προκαλούνται από μη θανατηφόρες βλάβες και μεταλλάξεις στα κύτταρα, ενώ τα δεύτερα από τον κυτταρικό θάνατο, που οδηγεί σε υπερπληθυσμό νεκρών κυττάρων και αδυναμία αντικατάστασής τους λόγω έλλειψης χωρητικότητας. Επίσης, τα μη στοχαστικά μπορούν να διαγνωσθούν με ιατρική εξέταση μέσα σε λίγες εβδομάδες από την έκθεση σε ακτινοβολία και σ'αυτά ανήκουν καψίματα του δέρματος και η μείωση του ποσοστού των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Για τη διάγνωση μη στοχαστικών αποτελεσμάτων έχει καθιερωθεί ένα κατώφλι, αρκετά υψηλής τιμής, καθώς δεν περιλαμβάνει φυσική ή επαγγελματική ακτινοβολία. Αντίθετα, τα στοχαστικά αποτελέσματα προκαλούνται με έκθεση σε χαμηλή ποσότητα ακτινοβολίας, χωρίς την ύπαρξη κάποιου κατωφλίου (Valentin, 2005). Γενικά, παρότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στη δριμύτητα του φαινομένου και τη δόση της ακτινοβολίας, φαίνεται πως η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται γραμμικά με δόση πάνω από 0.1Gy. Η Διεθνής Επιτροπή Ακτινολογικής Προστασίας (ICRP) το 2007 κατέληξε στο ότι για την πιθανή πρόκληση καρκίνου από χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, ίσως να μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια αναλογική σχέση ανάμεσα στην δόση και στον κίνδυνο (2007).

1.6 Ομαδοποιημένες βλάβες DNA

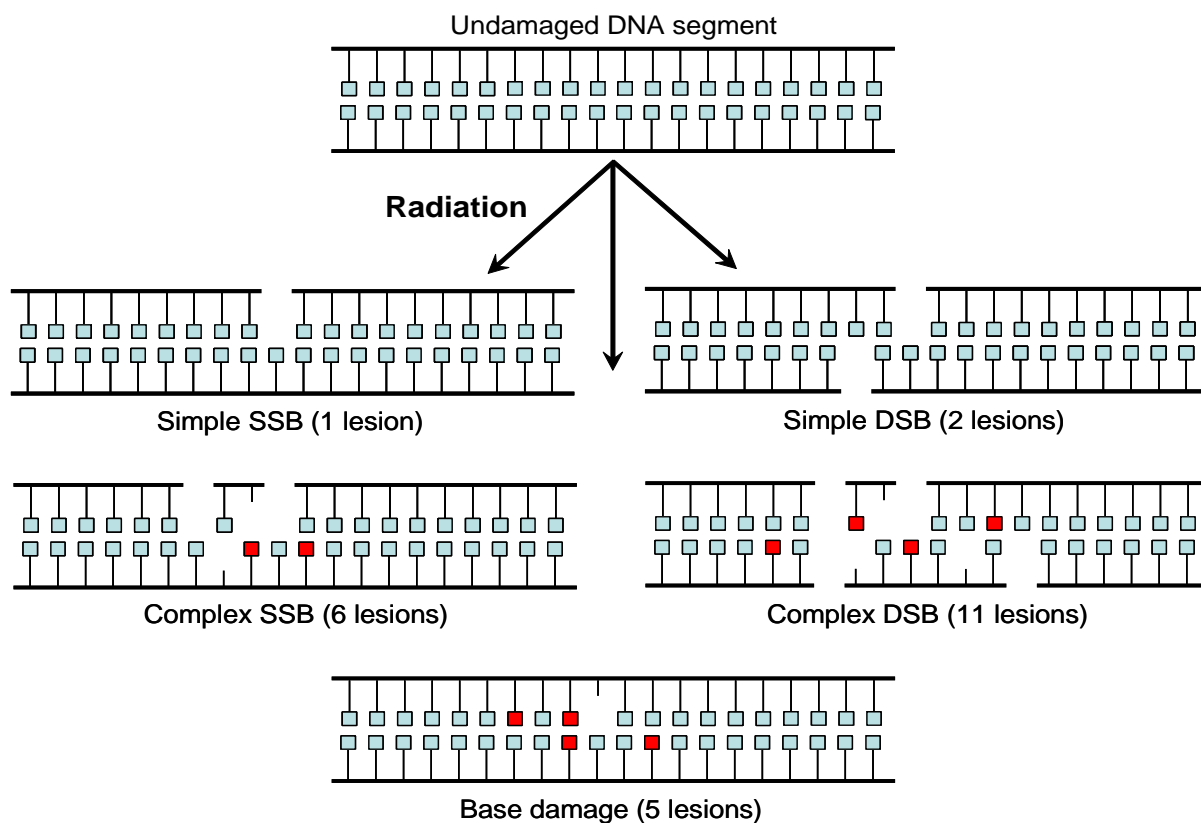
Οι ομαδοποιημένες βλάβες DNA –μονόκλωνων ή δίκλωνων βλαβών (θέσεις χωρίς βάσεις, οξειδωμένες βάσεις) σε αντίθετους κλώνους που παρουσιάζουν μία αξιοσημείωτη πολυπλοκότητα, θεωρούνται κρίσιμες βλάβες, δύσκολες να επιδιορθωθούν (repair resistant), ικανές να προκαλέσουν μεταλλαξογόνες ή ακόμη και θανατηφόρες επιπτώσεις σε ένα κύτταρο. Η έννοια της ομαδοποιημένης βλάβης DNA συλλήφθηκε για πρώτη φορά για να εξηγηθούν τα αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας που παρατηρήθηκαν σε ακτινοβολημένα κύτταρα (Ward, 1981). Είναι ενδιαφέρον, ότι ακόμη και χαμηλές δόσεις (0,1 έως 1 Gy) υψηλής LET ιονίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται να είναι σε θέση να προκαλέσουν ομαδοποιημένες βλάβες στα ανθρώπινα κύτταρα. Η προέλευση αυτών των πολλαπλών βλαμμένων περιοχών στο DNA εντοπίζεται σε ένα μόνο κομμάτι της τροχιάς της ακτινοβολίας, η οποία συνοδεύεται από πολλές εναποθέσεις ενέργειας σε σχετικά μικρό όγκο.

Η πολυπλοκότητα των ομαδοποιημένων βλαβών του DNA θεωρείται ανασταλτικός παράγοντας κατά τη διάρκεια της διόρθωσης βλαβών. Θεωρείται ότι οι επαγόμενες βλάβες από την IR που σχηματίζονται μέσα σε αυτά τα μέρη βλαβών του DNA, θα μπορούσαν να επιδιορθωθούν δυσκολότερα από τα απομονωμένα (Georgakilas et al., 2004). Επιπλέον, οι ομαδοποιημένες βλάβες του DNA φαίνεται να έχουν μια καταστροφική παρουσία, δεδομένου ότι η πειραματική απόδειξη έδειξε ότι οι πρόσθετες DSBs σχηματίζονται από ομαδοποιημένες βλάβες DNA που έχουν προκληθεί από την ακτινοβολία-γ (Singleton et al., 2002).

Το DNA είναι ο βασικός στόχος για τον κυτταρικό θάνατο από την ακτινοβολία (Ward 1981). Ωστόσο, τα γεγονότα ιονισμού δεν περιορίζονται μόνο στο DNA και το άμεσο περιβάλλον του. Οι ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται με ακτινοβολία μπορεί να αλλοιώσουν επίσης τις πρωτεΐνες της μεμβράνης και τα λιπίδια (Wallach, 1972). Οι αλλαγές στα λιπίδια (γεωμετρικός ισομερισμός) συχνά μπορεί να είναι πολύ σημαντικές και να προκαλούν βλάβες στο κύτταρο και κυτταρικές σηματοδοτήσεις (cell signaling) που δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν (Chatgililoglu et al., 2014). Η κατάσταση οξειδωσης των σουλφυδρυλικών ομάδων μεταβάλλεται επίσης από την ακτινοβολία και τα προϊόντα της ακτινολύσης οδηγούν σε λιπιδικά υπεροξειδία.

Παρόλα αυτά, οι δόσεις ακτινοβολίας που μεταβάλλουν τις ιδιότητες διαπερατότητας των μεμβρανών είναι σημαντικά υψηλότερες από ό,τι εκείνες που προκαλούν βλάβες στο DNA (Kankura et al., 1969). Έτσι, η βλάβη στο DNA και οι διαδικασίες που ανταποκρίνονται στη βλάβη που χρησιμεύει για να διατηρήσει την ακεραιότητα του DNA, βρίσκονται στον πυρήνα της κυτταρικής αντίδρασης σε ακτινοβολία. Ένα πιθανό αποτέλεσμα της ελλιπούς επιδιόρθωσης είναι η δημιουργία χρωμοσωμικής αστάθειας (chromosomal instability) και φυσικά καρκινογένεσης.

Η ακεραιότητα του DNA επηρεάζεται από μία ποικιλία βλαβών που προκαλούνται από την ιονίζουσα ακτινοβολία που προκύπτει ως συνέπεια της «άμεσης» και «έμμεσης» βλάβης. Στην πρώτη περίπτωση ακτινοβολίας, η άμεση αλληλεπίδραση με το DNA που παράγει φορτισμένα σωματίδια ή ηλεκτρόνια που φέρουν την κινητική ενέργεια φωτονίων (ακτίνες X, grays), προκαλεί σπάσιμο των φωσφοδιεστέρων της σπονδυλικής στήλης (van der Schans et al., 1973). Αυτό αντιπροσωπεύει περίπου το 30% της βλάβης του DNA (Chapman et al., 1973).



Εικόνα 4: Είδη βλαβών του DNA. Φαίνονται οι μονόκλωνες θραύσεις (Single Strand Break SSB) διπλόκλωνες θραύσεις (Double Strand Break DSB) καθώς και συνδιασμός αυτών με διάφορες άλλες βλάβες όπως οξειδωμένων βάσεων με αποτέλεσμα τις λεγόμενες σύνθετες (complex) βλάβες. Οι βλάβες αυτές αναφέρονται και στη βιβλιογραφία ως ομαδοποιημένες βλάβες DNA (clustered DNA damage) (Georgakilas et al., 2013)

1.7 Η συνεισφορά της φλεγμονής στις χρόνιες επιδράσεις της ακτινοβολίας

Η ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο θεωρείται δίκκοπο μαχαίρι. Από τη μία πλευρά, υπάρχει θεραπευτικό όφελος σε κάποιο βαθμό, δεδομένου ότι στοχεύονται τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα, αλλά από την άλλη πλευρά, αναπόφευκτα ακτινοβολείται υγιής ιστός. Αυτός είναι κυρίως ο λόγος για τον οποίο συχνά προτιμάται μία τμηματική χορήγηση, θεωρώντας ότι τα φυσιολογικά κύτταρα θα έχουν ένα ορισμένο χρονικό διάστημα για να ανακάμψουν. Ακόμα κι αν αυτή η αντίληψη είναι γενικά σωστή, εμφανίζονται ανεπιθύμητες παρενέργειες της ακτινοβολίας (radiation adverse effects) στον φυσιολογικό ιστό που μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξείες ή χρόνιες. Οι ανεπιθύμητες αυτές παρενέργειες σχετίζονται κατά βάση με την επαγωγή φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον οργανισμό που συχνά είναι χρόνιος (radiation late effects) .

Η έρευνα έχει δείξει μία απόκριση στα κύτταρα του εγκεφάλου, του συκωτιού, και του εντέρου σε ακτίνες- Χ μόνο 3 ώρες μετά από ακτινοβολήση σε μοντέλα ποντικού, χρησιμοποιώντας τον πυρηνικό παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) ως αισθητήρα (Chang et al., 2011). Εκτός από τον καλά τεκμηριωμένο ρόλο της στην οργάνωση της ανοσολογικής απόκρισης, ο NF-κΒ εμπλέκεται επίσης στις φλεγμονές και στις ογκογόνες διαδικασίες (Chang et al., 2011).

Η διαμόρφωση μιας υγιούς φυσικής αντίδρασης, όπως η φλεγμονή και της ανάπτυξης της σε μια χρόνια κατάσταση μη θεραπεύσιμη, γίνεται μέσω μιας παρατεταμένης, απορυθμισμένης οξείας φλεγμονής που δεν είναι πλέον αυτοπεριοριζόμενη. Ωστόσο, υπάρχει και μια άλλη μορφή της χρόνιας φλεγμονής που μπορεί να εξελιχθεί με το χρόνο, χωρίς εμφανή συμπτώματα. Μια τέτοια επίμονη αντίδραση, ανεξάρτητα από την προέλευσή της, έχει βρεθεί ότι συνδέεται στενά με την πρόκληση καρκίνου (Balkwill and Mantovani, 2001; Shacter and Weitzman, 2002). Όταν πρόκειται για την ιονίζουσα ακτινοβολία, η διαδικασία μπορεί να θεωρηθεί ως ένας φαύλος κύκλος, αφού η ακτινοβολία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου μπορεί να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή και μετά η χρόνια φλεγμονή μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο καρκίνου (βλαμμένα, μεταλλαγμένα, και ασταθή κύτταρα). Έτσι, η προβληματική κατάσταση διατηρείται ή ακόμα και αναδημιουργείται με επαγωγή δευτερογενούς όγκου (Multhoff and Radons, 2012). Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα φαίνεται να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή. Τα μακροφάγα εκκρίνουν τον αυξητικό παράγοντα μεταμόρφωσης-β (TGF-β), ο οποίος προσελκύει ουδετερόφιλα (Nathan, 2002).

Γενικά οι δύο τύποι κυττάρων που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη απόκριση, έχουν ευεργετική δράση στις διαδικασίες επούλωσης τραυμάτων. Παρόλα αυτά, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν δευτερογενείς βλάβες στο φυσιολογικό ιστό, εφόσον παραμένουν ενεργοποιημένα για μεγάλο χρονικό διάστημα (Wright and Coates, 2006).

Η παρατεταμένη παρουσία των φλεγμονωδών κυττάρων σε ένα όργανο ή ιστό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες που ποικίλουν στην ιστολογική μορφολογία, τη σοβαρότητα και την επιμονή, ανάλογα με την ακτινοβολούμενη περιοχή. Μία από αυτές τις παρενέργειες είναι η κυστική ίνωση και όπου έχει σχέση με τα μακροφάγα/λεμφοκυττάρια που ενεργοποιούνται με συγκεκριμένες χημειοκίνες (Johnston et al., 2002). Μία από τις αρνητικές επιδράσεις της ίνωσης στον οργανισμό είναι η αντικατάσταση του υγιούς ιστού με το δυσλειτουργικό ινώδη ομόλογό του, όπου προκαλεί προβλήματα στην ευλυγισία των ιστών και στη φυσιολογική λειτουργία τους.

Ο αντίκτυπος και η σοβαρότητα της ακτινοβολίας που προκαλείται από τις όψιμες επιδράσεις σχετίζεται με πολλούς παράγοντες. Η προδιάθεση ασθένειας, μόλυνσης ή φλεγμονώδους κατάστασης, έχει ήδη επιβαρύνει το σώμα όταν λαμβάνει χώρα η ακτινοβολία για εξάλειψη των όγκων. Έτσι, ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος κρίνεται απαραίτητος. Ένας άλλος προδιαθεσικός παράγοντας που μπορεί να τροποποιήσει τον κίνδυνο βλάβης που προκαλεί η ακτινοβολία είναι η γενετική ευαισθησία.

Η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από την ακτινοβολία είναι προφανώς μια παρενέργεια τεράστιας σημασίας που απαιτεί θεραπεία όσο το δυνατόν συντομότερα. Καταστάσεις δύσκολες να επιλυθούν, όπως η ίνωση και νεοαγγειογένεση, μπορούν να αποφευχθούν με τον τρόπο αυτό. Ο τρόπος ανάλυσης της φλεγμονής αναστέλλοντας φλεγμονώδεις μεσολαβητές (ιδιαίτερα μετά την ακτινοβολία) είναι ιδιαίτερα δημοφιλής (Deorukhkar and Krishnan, 2010). Αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες, σε συνδυασμό με συμβατικές μεθόδους, όπως η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία, φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση. Επιπλέον, η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών με συμπληρώματα όπως ο λιναρόσπορος έχει δειχθεί να έχει μια προστατευτική και αντι-φλεγμονώδη δράση (Lee et al., 2010).

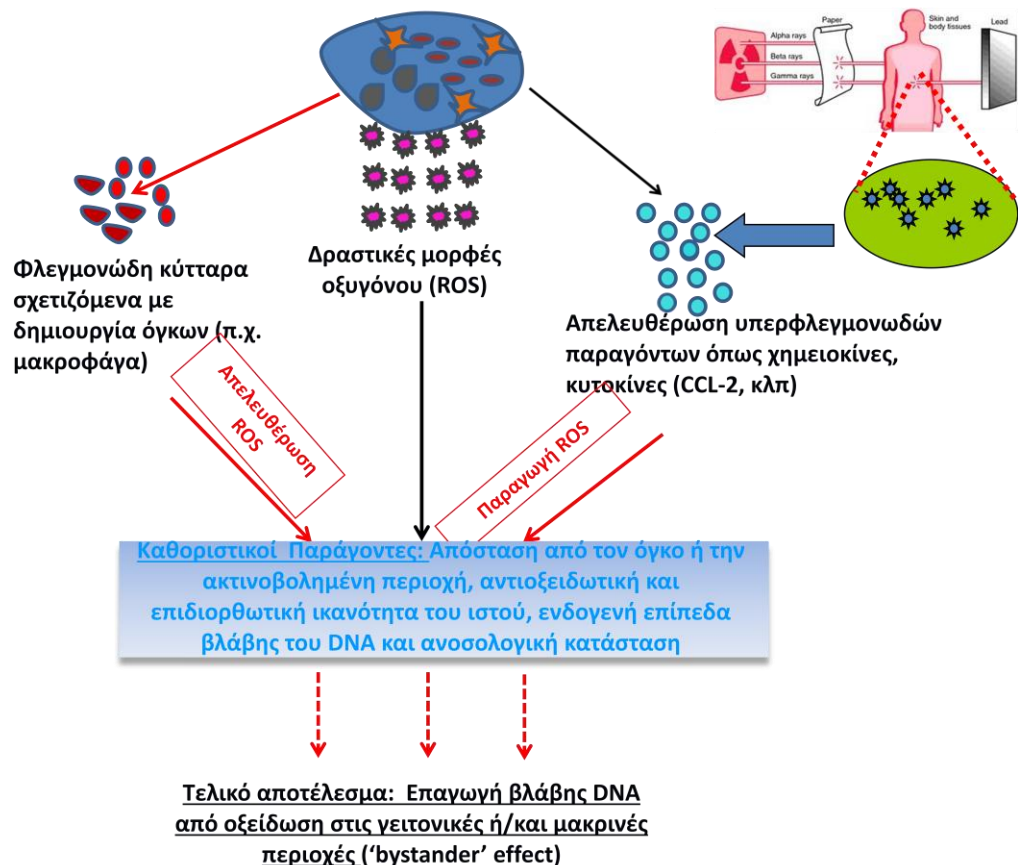
1.8 Μη στοχευμένα αποτελέσματα (non-targeted effects) που προκαλούνται από φλεγμονές ή ακτινοβολία

Όπως φαίνεται, η βλάβη στην οποία υπόκειται το κυτταρόπλασμα και όχι κατ' ανάγκη μόνο ο πυρήνας κατά την ακτινοβόληση α-σωματιδίων *in vitro*, μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση μεταλλάξεων. Στην πραγματικότητα, αυτό το είδος κυτταρικής ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη απειλή από την άμεση διάσχιση του πυρήνα, αφού ένα χτύπημα σωματιδίου προκαλεί επιπτώσεις, αλλά όχι ζητήματα επιβίωσης (Wu et al., 1999). Επιπλέον, η ευαισθησία στην ακτινοβολία των οργανιδίων που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα δείχνεται από μελέτες *in silico* (με χρήση υπολογιστή) και τα αποτελέσματα συμφωνούν με το πείραμα (Kuncic et al., 2012). Δεδομένα που δείχνουν μικρότερη βλάβη να συσσωρεύεται σε κύτταρα *in vivo* από ότι *in vitro* (Watson et al., 2001) μπορούν να εξηγηθούν από την απόκλιση των μηχανισμών της άμυνας εντός και εκτός του οργανισμού (Wright and Coates, 2006).

Τα μη στοχευμένα αποτελέσματα μπορούν να εμφανίζονται σε κύτταρα που δεν έχουν ακτινοβοληθεί άμεσα, αλλά βρίσκονται κοντά σε ακτινοβολημένα (bystander effects) αλλά και σε απόγονους των ακτινοβολημένων προγόνων πολλές κυτταρικές διαιρέσεις. Όλες οι δράσεις της ακτινοβολίας εντάσσονται στη γενικότερη κατηγορία των λεγόμενων συστημικών φαινομένων (systemic effects). Σε αυτή την περίπτωση, η εμφάνιση ενός μη στοχευμένου αποτελέσματος σχετίζεται π.χ. με την εμφάνιση γενετικής ή χρωμοσωμικής αστάθειας που έχει προκληθεί από την ακτινοβολία, δεδομένου ότι οι πρόγονοι των ακτινοβολημένων κυττάρων είναι πιθανό να φέρουν μεταλλάξεις και μια σημαντική συσσώρευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Φυσικά, τα μη στοχευμένα αποτελέσματα είναι παρόντα ακόμα και όταν μη-ακτινοβολημένα κύτταρα δείχνουν μια ποικιλία αποκρίσεων σταθερή με το μοτίβο ακτινοβόλησης. Αυτό είναι τυπικό για τα κύτταρα, στην περιοχή των κυττάρων που έχουν ακτινοβοληθεί άμεσα, και υπάρχει μία οδός μεταφοράς σήματος που καθιστά δυνατή την επικοινωνία μεταξύ τους.

Αυτό το είδος του αποτελέσματος ονομάζεται non-targeted effect (**Εικόνα 5**) και προκύπτει κυρίως κατά την ακτινοβόληση με χαμηλής δόσης ακτινοβολία (Laskaratou et al., 2014).

ΜΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΒΛΑΒΕΣ DNA: Stress (Ανάπτυξη όγκου σε έναν οργανισμό ή ακτινοβολημένη περιοχή)



Εικόνα 5: Μοντέλο δημιουργίας μη στοχευμένης βλάβης DNA. Εδώ παρουσιάζεται η δημιουργία τέτοιων συστημικών δράσεων λόγω ενός τοπικού στρες στον οργανισμό που αυτός μπορεί να είναι ένας όγκος ή όπως φαίνεται στο δεξιό μέρος του σχήματος, μία ακτινοβολήση. Καθοριστικό παίζουν οι φλεγμονικές αντιδράσεις και η συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος (χημειοκίνες, κυτοκίνες, κτλ.). Επίσης στο σχήμα φαίνεται και ο ουσιαστικός ρόλος που παίζουν οι οξειδωτικοί μηχανισμοί, όπως π.χ. οι ελεύθερες ρίζες (ROS).

Η προκαλούμενη από ακτινοβολία γονιδιωματική αστάθεια είναι συνυφασμένη με τη φλεγμονή. Έχει παρατηρηθεί εκτός από την προφανή εξάρτηση από γενετικούς παράγοντες προδιάθεσης, αυξημένη έκφραση του TNF-α και παρουσία οξειδωτικού στρες, ως αποτέλεσμα της προφλεγμονώδους ενεργοποίησης των μακροφάγων. Δηλαδή, τα μακροφάγα μπορούν να επάγουν χρωμοσωμική αστάθεια ως αποτέλεσμα μιας φλεγμονώδους απόκρισης που στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον γονότυπο. Πρόσφατα, αποδείχθηκε η εμπλοκή της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) κατά τη διεργασία και έτσι συνδέθηκε η σηματοδότηση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης με μακροπρόθεσμες συνέπειες από την ακτινοβολία και, κυρίως, με τη γονιδιωματική αστάθεια (Lorimore et al., 2011).

Η γονιδιωματική αστάθεια και τα γενικότερα τα συστημικά φαινόμενα που προκαλούνται κατά την ακτινοθεραπεία φαίνεται να έχουν στενή σχέση, για αυτό δεν

είναι πάντα δυνατό να διακριθεί το ένα από το άλλο. Επιπλέον, οι μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν αυτά τα δύο μη στοχευόμενα αποτελέσματα συμπίπτουν και συνδέονται κατά τρόπο αιτίας-αποτελέσματος, ενώ μερικές φορές είναι ασαφές το ποιο προκαλεί το άλλο (Wright and Coates, 2006).

1.9 Ακτινοευαισθησία

Η ακτινοευαισθησία είναι η σχετική ευαισθησία των κυττάρων, ιστών, οργάνων, οργανισμών ή άλλων ουσιών στη ζημιογόνο δράση της ακτινοβολίας. Σε γενικές γραμμές, έχει βρεθεί ότι η κυτταρική ακτινοευαισθησία είναι ευθέως ανάλογη με τον ρυθμό της κυτταρικής διαίρεσης και αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό της κυτταρικής διαφοροποίησης. Με λίγα λόγια, αυτό σημαίνει ότι τα ενεργώς διαιρούμενα κύτταρα ή αυτά που δεν είναι πλήρως ώριμα βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω ακτινοβολίας. Τα πιο ακτινοευαίσθητα κύτταρα είναι συνήθως εκείνα τα οποία: έχουν υψηλό ποσοστό κυτταρικής διαίρεσης, έχουν υψηλό μεταβολικό ρυθμό, έχουν προβληματικούς ή ελλιπείς μηχανισμούς επιδιόρθωσης, είναι μη-ειδικού τύπου και τρέφονται καλά.

-Υψηλή ραδιοευαισθησία θεωρείται ότι έχουν: τα λεμφοειδή όργανα, ο μυελός των οστών, το αίμα, οι όρχεις, οι ωοθήκες και τα έντερα.

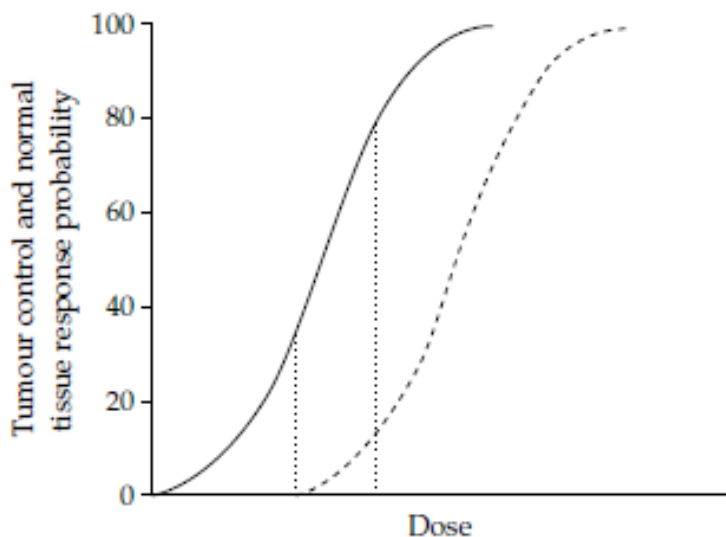
-Λιγότερο υψηλή ραδιοευαισθησία θεωρείται ότι παρουσιάζουν: το δέρμα και άλλα όργανα με επιθηλιακά κύτταρα (κερατοειδής, στοματική κοιλότητα, οισοφάγος, ορθός, ουροδόχος κύστη, κόλπος, τράχηλος της μήτρας, ουρητήρας)

-Μέτρια ραδιοευαισθησία έχει βρεθεί: στους οπτικούς φακούς, στο στομάχι, στον αναπτυσσόμενο χόνδρο, στα λεπτά αγγεία και στο αναπτυσσόμενο οστό.

-Αρκετά χαμηλή ραδιοευαισθησία έχουν: οι ώριμοι χόνδροι ή τα οστά, οι σιελογόνοι αδένες, τα αναπνευστικά όργανα, τα νεφρά, το ήπαρ, το πάγκρεας, ο θυροειδής, τα επινεφρίδια και οι αδένες υπόφυσης.

-Τέλος χαμηλή ραδιοευαισθησία παρουσιάζουν: οι μύες, ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός. (Rubin and Casarett, 1968)

Όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της ακτινοβολίας τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνει έλεγχο του όγκου ως ένα συγκεκριμένο επίπεδο (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 6: Σιγμοειδής καμπύλη δόσης-απόκρισης της δόσης συναρτήσει της πιθανότητας ελέγχου του όγκου.

Για να εξαλειφθεί εντελώς η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών όψιμων επιδράσεων, η δόση θα πρέπει να επιλέγεται ώστε να έχει υψηλή πιθανότητα ελέγχου του όγκου, αφού ένας ανεξέλεγκτος όγκος συνήθως οδηγεί σε θάνατο. Υψηλότερες δόσεις οδηγούν σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών όψιμων επιδράσεων, αλλά αυξάνεται η πιθανότητα τοπικού ελέγχου του όγκου.

Η ακτινοευαισθησία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα πολύπλοκο κληρονομικό χαρακτηριστικό, το οποίο εξαρτάται από τη συνδυαστική επίδραση ποικίλων γενετικών τροποποιήσεων. Με τη συνδρομή της Μοριακής Βιολογίας έχουν μελετηθεί οι παρακάτω τρόποι αντίδρασης του οργανισμού στη βλάβη του DNA (α) η αφαίρεση της βλάβης του DNA και η αποκατάσταση της συνέχειας του διπλού κλώνου, (β) η ενεργοποίηση του σημείου ελέγχου βλάβης του DNA, η οποία αναστέλλει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, έτσι ώστε να επιτρέπεται η επισκευή και η πρόληψη της μετάδοσης των κατεστραμμένων ή ατελώς αναπαραχθέντων χρωμοσωμάτων, (γ) η μεταγραφική απόκριση, η οποία προκαλεί αλλαγές στο προφίλ μεταγραφής που μπορεί να είναι ωφέλιμες στο κύτταρο και (δ) η απόπτωση, η οποία εξαλείφει σε μεγάλο βαθμό τα βλαμμένα κύτταρα. Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA περιλαμβάνουν την άμεση επισκευή, την επιδιόρθωση με εκτομή βάσης, τη νουκλεοτιδική επιδιόρθωση με εκτομή, την επιδιόρθωση του δίκλωνου μορίου και την επισκευή των δεσμών (Sancar et al., 2004).

Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τόσο την ευπάθεια στον καρκίνο όσο και την ακτινοευαισθησία. Στο πλαίσιο αυτό, διερευνώνται όλες οι πιθανές αλλαγές στην πολυνουκλεοτιδική ακολουθία

-υποκατάσταση, απαλοιφή ή προσθήκη μίας μόνο βάσης- που δημιουργούν τις διαφορετικές μορφές ενός νουκλεοτιδίου, γνωστές και ως πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs), οι οποίες συναποτελούν το 90% περίπου των μεταλλάξεων του ανθρώπινου γονιδιώματος (Andreassen et al., 2002).

Με τη βοήθεια της υψηλής ακρίβειας γονοτύπησης και της Βιοπληροφορικής μελετώνται πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων, που καταγράφονται σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη βιολογική αντίδραση της ακτινοβολίας και ενδέχεται να συμβάλλουν στην ανίχνευση ευαισθησίας των ασθενών κατά την ακτινοθεραπεία. Οι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων σε γονίδια που σχετίζονται με την ευπάθεια έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την κυτταρική αντίδραση στην ακτινοβολία. Επιπλέον, το πλήθος των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων που έχουν ως αποτέλεσμα οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί, έχει συνδυαστική επίδραση στην ακτινοευαισθησία. Συνεπώς, ασθενείς με πολλαπλά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα πιθανόν να είναι περισσότερο ευπαθείς στην ακτινοθεραπεία σε σχέση με αυτούς με λιγότερα.

Οι ασθενείς θεωρούνται ακτινοευαίσθητοι, αν πληρούν κάποια από τις ακόλουθες προδιαγραφές (Cox et al., 1995):

Για τους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και λαιμού: οξεία αντίδραση βαθμού 1 μετά από τη συσσωρευμένη δόση των 14 Gy, οξεία αντίδραση βαθμού 2 μετά από τη συσσωρευμένη δόση των 30 Gy ή οξεία αντίδραση βαθμού 3 τουλάχιστον μετά από 3 εβδομάδες που έχει σταματήσει προσωρινά ή οριστικά η ακτινοθεραπεία. Για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού: οξεία αντίδραση βαθμού 1 μετά από τη δόση των 10 Gy, οξεία αντίδραση βαθμού 2 μετά από τη δόση των 20 Gy ή οξεία αντίδραση βαθμού 3 στο μαστό.

Μερικά παραδείγματα βαθμών ακτινοευαισθησίας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					
Βαθμός					
Παρενέργεια	1	2	3	4	5
Αλλεργική αντίδραση	Παροδικές εξάψεις ή εξανθήματα. Πυρετός μικρότερος από 38 °C. Δεν ενδείκνυται παρέμβαση.	Ενδείκνυται παρέμβαση ή διακοπή έγχυσης. Αναπακοκρίνεται άμεσα σε συμπτωματική θεραπεία (π.χ., αντιισταμινικά, NSAIDS, ναρκωτικά). Προφυλακτικά φάρμακα ενδείκνυται για λιγότερο από 24 ώρες.	Δεν ανταποκρίνεται άμεσα σε συμπτωματική θεραπεία και/ή σε σύντομη διακοπή της έγχυσης. Επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την αρχική βελτίωση. Νοσηλεία ενδείκνυται για κλινικές περιπτώσεις	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις. Επείγουσα παρέμβαση	Θάνατος

			(π.χ., νεφρική δυσλειτουργία, διηθητική πνευμονοπάθεια).		
Αναφυλαξία			Συμπτωματικός βρογχόσπασμος, με ή χωρίς κνίδωση. Ενδείκνυται παρεντερική παρέμβαση. Αλλεργία που σχετίζεται με οίδημα ή αγγειοοίδημα. Υπόταση.	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις. Επείγουσα παρέμβαση.	Θάνατος
Αυτοάνοσες διαταραχές	Χωρίς συμπτώματα. Ορολογικά ή άλλα αποδεικτικά στοιχεία από αυτοάνοση αντίδραση, με κανονική λειτουργία των οργάνων. Δεν ενδείκνυται παρέμβαση.	Απόδειξη αυτοάνοσης αντίδρασης που περιλαμβάνει κάποιο επουσιώδες όργανο ή λειτουργία (π.χ. υποθυρεοειδισμός).	Αυτοάνοσες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν κάποιο βασικό όργανο (π.χ. κολίτιδα, ανемία, μυοκαρδίτιδα, νεφρό).	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις. Επείγουσα παρέμβαση.	Θάνατος
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών	Ήπια αντίδραση. Δεν ενδείκνυται διακοπή της έγχυσης ούτε παρέμβαση.	Θεραπεία ή διακοπή έγχυσης ενδείκνυται, αλλά που να ανταποκρίνεται άμεσα σε συμπτωματική θεραπεία (π.χ. αντιισταμινικά, NSAIDS, ναρκωτικά, ενδοφλέβια υγρά). Προφυλακτικά φάρμακα ενδείκνυται για λιγότερο από 24 ώρες.	Δεν ανταποκρίνεται άμεσα σε συμπτωματική θεραπεία και/ή σε σύντομη διακοπή της έγχυσης. Επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την αρχική βελτίωση. Νοσηλεία μόνο σε κλινικές περιπτώσεις (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, διηθητική πνευμονοπάθεια).	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις. Επείγουσα παρέμβαση.	Θάνατος
Ορονοσία	Χωρίς συμπτώματα. Μόνο κλινικές ή προγνωστικές παρατηρήσεις. Δεν ενδείκνυται παρέμβαση.	Μέτρια αρθραλγία. Πυρετός, εξανθήματα, κνίδωση. Ενδείκνυται η χρήση αντιισταμινικών.	Σοβαρή αρθραλγία ή αρθρίτιδα. Εκτεταμένα εξανθήματα. Ενδείκνυται στεροειδή ή ενδοφλέβια υγρά.	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις. Χρειάζεται αγγειοδραστική ή αναπνευστική υποστήριξη.	Θάνατος

1.10 Μικροσυστοιχίες (microarrays)

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών έχει οδηγήσει σε πιο σφαιρικές προσεγγίσεις της κυτταρικής δραστηριότητας, από τις μελέτες μεμονωμένων βιολογικών λειτουργιών λίγων συσχετιζόμενων γονιδίων, πρωτεϊνών ή κυτταρικών μονοπατιών. Ξεκίνησε ως τεχνική χαρτογράφησης DNA μεγάλης κλίμακας και άνοιξε το δρόμο για την κατανόηση των βιολογικών συστημάτων (Schena, 1996).

Οι μικροσυστοιχίες DNA είναι μια διάταξη μεγάλου αριθμού ανιχνευτών DNA που αντιπροσωπεύουν συγκεκριμένους γενετικούς τόπους. Οι ανιχνευτές ακινητοποιούνται με ομοιοπολικούς δεσμούς σε μία στέρεη επιφάνεια (συνήθως γυάλινη), διαστάσεων μικρότερων της ανθρώπινης παλάμης, με τεχνικές της σύγχρονης νανοτεχνολογίας. Στη θέση των ανιχνευτών γονιδίων μπορούν να μπουν ανιχνευτές πρωτεϊνών, τμήματα ιστών, ανιχνευτές μεταβολιτών, κ.ά.

Οι μικροσυστοιχίες επιτρέπουν την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης, της ποικιλότητας, της αλληλουχίας του DNA, των επιπέδων και τροποποιήσεων των πρωτεϊνών κ.λπ., με μαζική και παράλληλη επεξεργασία. Αποτελεί μια τεχνολογία με ευρείες εφαρμογές σε τομείς όπως η γονιδιωματική, η πρωτεωμική, η διαγνωστική, κ.λπ. και δίνει τη δυνατότητα ανάλυσης ολόκληρου του μεταγραφώματος ενός ιστού σε ένα μόνο πείραμα.

Μπορεί κανείς να εξάγει χρήσιμες πληροφορίες για τη βιολογική λειτουργία ενός οργανισμού, βρίσκοντας ποια γονίδια επάγονται ή καταστέλλονται σε κάποια φάση του κυτταρικού κύκλου, σε κάποια αναπτυξιακή στιγμή ή σε απόκριση σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος, όπως η απόκριση σε ορμόνες ή σε υψηλή θερμοκρασία.

Ομάδες γονιδίων των οποίων η έκφραση αυξάνεται ή μειώνεται υπό τις ίδιες συνθήκες, είναι πιθανό να έχουν συσχετιζόμενη βιολογική λειτουργία και, ίσως, κοινό μηχανισμό ρύθμισης (Brown and Botstein, 1999). Η γονιδιακή έκφραση είναι άμεσα συσχετιζόμενη με τις βιολογικές λειτουργίες και οι μικροσυστοιχίες υπόσχονται τεράστιο μέγεθος δεδομένων πάνω σε ανθρώπινες ασθένειες, γήρανση, φαρμακευτική δράση, ορμονική δράση, διανοητικές ασθένειες, μεταβολισμό και αρκετά ακόμα κλινικά θέματα. Ανοίγουν ένα νέο δρόμο σε μεθόδους διάγνωσης καθώς, με την εξέλιξή τους, γίνονται όλο και πιο διαθέσιμα σε χρήση σε εργαστήρια και χώρους διάγνωσης (Schena, 1996).

Τέλος, τα καταθετήρια μικροσυστοιχιών επιτρέπουν την αποθήκευση των σχολιασμένων πρωτογενών και επεξεργασμένων δεδομένων μικροσυστοιχιών, επιτρέποντας την περιήγηση, αναζήτηση και ανάκτηση των δεδομένων αυτών. Τα περισσότερα δημόσια καταθετήρια μικροσυστοιχιών (GEO, ArrayExpress), αποθηκεύουν δεδομένα από όλες τις εμπορικές πλατφόρμες.

1.11 Gene Expression Omnibus (GEO)

Η βάση δεδομένων Gene Expression Omnibus (GEO) (Barrett et al., 2011) του NCBI χρησιμεύει ως δημόσιο καταθετήριο για ένα ευρύ φάσμα πειραματικών δεδομένων υψηλής απόδοσης. Αυτά τα δεδομένα περιλαμβάνουν πειράματα μονοκάναλων και δικάναλων (cDNA) μικροσυστοιχιών mRNA, γονιδιωματικού DNA, πρωτεϊνών, και άλλων τεχνικών, όπως η σειριακή ανάλυση έκφρασης γονιδίων (SAGE) η φασματομετρία μάζας πρωτεϊνικών δεδομένων και η μέθοδος εύρεσης αλληλουχιών επόμενης γενιάς. Επιπλέον, σχεδόν πάντα, μαζί με τα επεξεργασμένα δεδομένα υψηλής απόδοσης, κατατίθενται και τα μη επεξεργασμένα (πρωτογενή) αντίστοιχα δεδομένα τους.

Στο βασικό επίπεδο οργάνωσης του GEO, υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι οντότητας: Οι πρώτοι τρεις (Δείγμα, Πλατφόρμα, και Σειρά) συμπληρώνονται και παρέχονται στο GEO από τους χρήστες. Το προσωπικό του GEO καταρτίζει και επιμελείται τον τέταρτο τύπο, το Σύνολο Δεδομένων, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα που έχουν υποβληθεί από τους χρήστες.

1.11.1 Πλατφόρμες (Platforms)

Μια εγγραφή Πλατφόρμας περιγράφει τα χαρακτηριστικά της μικροσυστοιχίας (π.χ. cDNA, probe sets ολιγονουκλεοτιδίων, ORFs, αντισώματα), τον κατάλογο των στοιχείων που μπορούν να ανιχνευθούν και ποσοτικοποιηθούν σε αυτό το πείραμα (π.χ., υπογραφές SAGE, πεπτίδια), κλπ. Κάθε εγγραφή Πλατφόρμας έχει έναν μοναδικό και σταθερό αριθμό καταχώρησης GEO που ξεκινάει πάντα με τα γράμματα “GPL” και ακολουθείται από αριθμούς. Η Πλατφόρμα μπορεί να παραπέμπει σε πολλά δείγματα που έχουν υποβληθεί από διάφορους χρήστες.

1.11.2 Δείγματα (Samples)

Μια εγγραφή Δείγματος περιγράφει την προέλευση κάθε ξεχωριστού δείγματος, τα πειραματικά πρωτόκολλα συλλογής, εκχύλισης, σήμανσης, υβριδισμού και σάρωσης, την υπολογιστική επεξεργασία των ληφθέντων πρωτογενών δεδομένων καθώς και τη μέτρηση της αφθονίας κάθε στοιχείου που προκύπτει από

το δείγμα. Κάθε εγγραφή Δείγματος έχει έναν μοναδικό και σταθερό αριθμό καταχώρησης GEO που ξεκινάει πάντα με τα γράμματα “GSM” και ακολουθείται από αριθμούς. Κάθε Δείγμα πρέπει να παραπέμπει σε μια μόνο Πλατφόρμα και μπορεί να συμπεριληφθεί σε μία ή περισσότερες Σειρές.

1.11.3. Σειρές (Series)

Μια εγγραφή Σειράς καθορίζει μια συλλογή Δειγμάτων που ανήκουν σε μια ομάδα, εξηγεί πώς σχετίζονται τα δείγματα και πώς διευθετούνται. Η Σειρά είναι το κομβικό σημείο της περιγραφής του πειράματος συνολικά. Οι εγγραφές των Σειρών μπορεί επίσης να περιέχουν πίνακες που περιγράφουν εξαγόμενα δεδομένα, συνοπτικά συμπεράσματα, ή αναλύσεις. Κάθε εγγραφή Σειράς έχει έναν μοναδικό και σταθερό αριθμό GEO που ξεκινάει πάντα με τα γράμματα “GSE” και ακολουθείται από αριθμούς και επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει Δείγματα από διαφορετικές Πλατφόρμες.

1.11.4. Σύνολα Δεδομένων (Datasets)

Τα Σύνολα Δεδομένων GEO είναι επιμελημένες ομάδες Δειγμάτων GEO. Μια εγγραφή Συνόλου Δεδομένων είναι μια συλλογή από βιολογικά και στατιστικά συγκρίσιμα Δείγματα GEO και αποτελεί τη βάση της σουίτας διαδικτυακών εφαρμογών του GEO των εργαλείων ανάλυσης και προβολής δεδομένων. Τα Δείγματα κάθε Συνόλου Δεδομένων ανήκουν αποκλειστικά σε μια Πλατφόρμα. Οι τιμές των μετρήσεων για κάθε Δείγμα που ανήκει σε ένα Σύνολο Δεδομένων υπολογίζονται με ταυτόσημο τρόπο, δηλαδή, παράγοντες όπως η επεξεργασία υποβάθρου και η κανονικοποίηση είναι κοινές σε ολόκληρη την ομάδα δεδομένων. Επιπλέον πληροφορίες που αντανakλούν τον πειραματικό σχεδιασμό, παρέχονται μέσω υποσυνόλων Δειγμάτων. Η κάθε εγγραφή Συνόλου Δεδομένων έχει έναν μοναδικό και σταθερό αριθμό GEO που ξεκινάει πάντα με τα γράμματα “GDS” και ακολουθείται από αριθμούς.

1.12 Η σημασία της Βιοπληροφορικής

Η γονιδιωματική (Genomics) είναι ένας κλάδος της γενετικής που μελετά μεγάλης κλίμακας αλλαγές στα γονιδιώματα των οργανισμών. Η γονιδιωματική και η μεταγραφωματική (transcriptomics), η οποία μελετά ευρείες γονιδιακές αλλαγές στο RNA που μεταγράφεται από το DNA, μελετούν πολλά γονίδια τη φορά. Η γονιδιωματική μπορεί επίσης να περιλαμβάνει την ανάγνωση και την ευθυγράμμιση πολύ μακριών ακολουθιών του DNA ή του RNA. Η ανάλυση και ερμηνεία αυτών των

μεγάλης κλίμακας σύνθετων δεδομένων απαιτεί τη βοήθεια των υπολογιστών. Το ανθρώπινο μυαλό δεν είναι σε θέση να χειριστεί τόσες πολλές πληροφορίες. Η Βιοπληροφορική είναι ένα υβριδικό πεδίο που συνδυάζει τη γνώση της βιολογίας και της επιστήμης της πληροφορικής και αποτελεί ένα υποπεδίο της επιστήμης των υπολογιστών.

Τα γονιδιώματα των οργανισμών είναι πολύ μεγάλα. Το ανθρώπινο γονιδίωμα εκτιμάται ότι έχει τρία δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων που περιέχουν περίπου 25.000 γονίδια. Επιπλέον, η μεταγραφωματική (Transcriptomics) μελετά το ποια γονίδια, μεταξύ των δεκάδων χιλιάδων σε έναν οργανισμό, έχουν ενεργοποιηθεί ή απενεργοποιηθεί σε μια δεδομένη στιγμή, σε πολλαπλές χρονικές στιγμές αλλά και σε πολλαπλές πειραματικές συνθήκες σε κάθε χρονικό σημείο. Με άλλα λόγια, τα δεδομένα «-ωμικής» περιέχουν τεράστιες ποσότητες πληροφοριών που ο ανθρώπινος νους δεν μπορεί να συλλάβει χωρίς τη βοήθεια των υπολογιστικών μεθόδων της Βιοπληροφορικής.

Η Βιοπληροφορική είναι σημαντική για τη γενετική έρευνα, επειδή τα γενετικά δεδομένα έχει ένα πλαίσιο, αυτό της βιολογίας. Όλες οι μορφές ζωής έχουν ορισμένους κανόνες συμπεριφοράς. Το ίδιο ισχύει και για τους ιστούς και τα κύτταρα, τα γονίδια και τις πρωτεΐνες. Αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους τρόπους και ρυθμίζουν το ένα το άλλο με συγκεκριμένους τρόπους. Η μεγάλη κλίμακα, σύνθετων δεδομένων που δημιουργούνται στον τομέα της γονιδιωματικής, δεν θα είχε νόημα χωρίς τη γνώση του πώς λειτουργούν οι μορφές ζωής. Τα δεδομένα που προκύπτουν από τη γονιδιωματική μπορούν να αναλυθούν με τις ίδιες μεθόδους που χρησιμοποιούνται από τους μηχανικούς και τους φυσικούς που μελετούν τις αγορές των χρηματοοικονομικών και των οπτικών ινών, αλλά αναλύοντας δεδομένα με τρόπο που να απαιτεί γνώση της βιολογίας. Έτσι, η Βιοπληροφορική έγινε ένα πολύτιμο υβριδικό πεδίο της γνώσης.

Η Βιοπληροφορική είναι σε θέση να υπολογίσει δεκάδες χιλιάδες αριθμών σε λίγα λεπτά, ανάλογα με το πόσο γρήγορα ο υπολογιστής μπορεί να επεξεργαστεί τις πληροφορίες. Ο τομέας των «-omics» χρησιμοποιεί υπολογιστές για να τρέξουν οι αλγόριθμοι σε μεγάλη κλίμακα ώστε να βρει μοτίβα σε μεγάλα σύνολα δεδομένων. Κοινοί αλγόριθμοι περιλαμβάνουν λειτουργίες όπως η ιεραρχική ομαδοποίηση και ανάλυση σε κύριες συνιστώσες. Και οι δύο είναι οι τεχνικές για να βρεθούν οι σχέσεις μεταξύ των δειγμάτων που έχουν πολλούς παράγοντες σε αυτές (Kitano, 2002).

Η Βιοπληροφορική κατάφερε να μελετήσει τον τρόπο με τον οποίο ένα σύστημα που έχει χιλιάδες κινούμενα μέρη καταφέρνει να προσαρμοστεί στο επίπεδο που όλα τα μέρη κινούνται ταυτόχρονα. Παλιότερα, οι γενετιστές μελετούσαν μόνο ένα γονίδιο τη φορά. Αν και η προσέγγιση αυτή εξακολουθεί να έχει ιδιαίτερη αξία και θα συνεχίσει να έχει, η Βιοπληροφορική άνοιξε το δρόμο για νέες ανακαλύψεις. Η βιολογία συστημάτων ερμηνεύει διάφορα βιολογικά συμβάντα χρησιμοποιώντας τη θεωρία των συστημάτων (Salazar et al., 2006).

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε ο υπολογιστής Notebook Inspiron 3521 Pentium 2117U της Dell, με περιβάλλον Windows 8.1. Σε αυτόν εγκαταστάθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν: Η γλώσσα προγραμματισμού της R (2008) και το R-Studio (RStudio, 2012) καθώς και η σουίτα της R, Bioconductor (Gentleman et al., 2004) όπως και το πακέτο της limma (Smyth, 2005). Επιπλέον εγκαταστάθηκε το πρόγραμμα αποσυμπίεσης αρχείων 7-zip (Pavlov, 1999) και το NotePad++ (Ho, 2010). Κάποια από τα scripts που χρειάστηκε να δημιουργηθούν έγιναν σε PHP (PHP Documentation Group, 1997), μία γενικής χρήσης γλώσσα προγραμματισμού που ειδικεύεται στην ανάπτυξη ιστοσελίδων. Τέλος, εγκαταστάθηκε και το command prompt (Microsoft Corporation, 2013) ώστε να εκτελούνται κάποιες εντολές μέσα από αυτό.

Η μελέτη μας για τον εντοπισμό των διαφορεικά εκφρασμένων γονιδίων στους ευαίσθητους στην ακτινοβολία και μη ασθενείς με καρκίνο, βασίστηκε στη συλλογή δεδομένων από τη δημόσια βάση δεδομένων (Gene Expression Omnibus) GEO (Barrett et al., 2013) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Για τη σωστή διαλογή τους επιλέξαμε τη λέξη «radiosensitivity» (=ακτινοευαισθησία) στην αναζήτηση καθώς και τον περιορισμό να αναφέρονται όλα σε ανθρώπινες μελέτες. Οι δύο μελέτες που ανταποκρίνονταν περισσότερο στα κριτήριά μας ήταν οι: GSE40640 και GSE14786. Η πρώτη μελέτη βασιζόταν στη δημοσίευση με τίτλο: «A radiation -induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy –induced adverse side effects» (Mayer et al., 2011) ενώ η δεύτερη στη μελέτη με τίτλο: «Alterations of gene expression in blood cells associated with chronic fatigue in breast cancer survivors» (Landmark-Hoyvik et al., 2009).

2.1 GSE40640

Ξεκινώντας από το GSE40640, κατεβάσαμε το αρχείο “MINiML formatted family file(s)” που περιείχε όλα τα απαραίτητα στοιχεία για την ανάλυση. Ο τύπος πλατφόρμας της συγκεκριμένης ανάλυσης ήταν Illumina_Human Sentrix-8 BeadChip arrays. Από το αρχείο αυτό, δημιουργήσαμε έναν πίνακα στο excel με το όνομα «design» και άλλο ένα excel αρχείο, το οποίο περιείχε όλα τα probeIDs και τα αντίστοιχα GSM. Το design περιείχε 4 στήλες με τα στοιχεία GSM, Subject, Tolerance και Treatment. Αρχικά η κατηγοριοποίηση των ασθενών με καρκίνο σε ευαίσθητους σε ακτινοβολία και μη έγινε από γιατρούς που συμμετείχαν στην αρχική

μελέτη με την εξής διαδικασία: Σε 12 καρκινοπαθείς(καρκίνος του μαστού και καρκίνοι που αφορούν στην περιοχή άνω του λαιμού-λάρυγγα, στοματικής και ρινικής κοιλότητας κ.ά.) που κρίθηκαν ακτινοευαίσθητοι και σε άλλους 12 που θεωρήθηκαν φυσιολογικοί (βάσει των κριτηρίων που έχουν αναφερθεί στην εισαγωγή) συλλέχθηκε δείγμα αίματος 2-5 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία που τους είχε εφαρμοστεί, όντας πλέον απαλλαγμένοι από τον καρκίνο. Περιφερειακά λεμφοκύτταρα αίματος διαχωρίστηκαν από τα δείγματα αίματος και δημιουργήθηκαν από αυτά κυτταρικές σειρές, αφότου αρχικά αθανατοποιήθηκαν μέσω του ιού EBV (Epstein-Barr Virus)-ένας από τους συνηθέστερους ιούς στον άνθρωπο, αιτία πρόκλησης αδενικού πυρετού καθώς και συσχέτιση με κάποιες μορφές καρκίνου. Οι κυτταρικές σειρές καλλιεργήθηκαν για 10 ημέρες και ακτινοβολήθηκαν με 5Gy. Οι μη ακτινοβολημένες αποτέλεσαν τα controls. Έτσι, λοιπόν, προέκυψαν συνολικά 48 δείγματα ακτινοευαίσθητα ή μη, ακτινοβολημένα ή όχι. Στη συνέχεια εργαστήκαμε στο R-studio όπου με τη βοήθεια του εγχειριδίου του πακέτου limma (Smyth et al., 2014), δημιουργήθηκαν οι παρακάτω εντολές. Μέσω αυτών βρέθηκαν τα σημαντικότερα γονίδια που εκφράζονται διαφορετικά σε ακτινοευαίσθητους και μη ασθενείς με καρκίνο(στα πλαίσια του συγκεκριμένου project).

Εντολές (R-studio)

```
source("http://bioconductor.org/biocLite.R")
library(limma)
library(statmod)
```

Με αυτές τις εντολές εγκαθιστούμε τα πακέτα limma και statmod στον bioconductor

```
setwd("c:\\Users\\fpfi\\Documents\\GSE40640")
```

Με την εντολή setwd οδηγούμε το πρόγραμμα να αντλήσει στοιχεία από το φάκελο στον οποίο είναι αποθηκευμένα τα αρχεία «design» και τα GSM με τα αντίστοιχα ProbeIDs.

```
eset <- as.matrix(read.table("GSE40640.csv", header = TRUE, sep = "\t",
row.names = 1, +as.is = TRUE))
```

Η εντολή αυτή δημιουργεί έναν πίνακα με το όνομα eset χρησιμοποιώντας το αρχείο που περιέχει τα ProbeIDs με τα αντίστοιχα GSM.

```
targets <- read.table("design.txt", header = TRUE, sep = "\t")
```

Έτσι, δημιουργούμε έναν άλλο πίνακα με το όνομα targets, όπου δημιουργείται χρησιμοποιώντας το αρχείο design που είχαμε φτιάξει εμείς στο excel από τα δεδομένα που είχαμε σχετικά με τους ασθενείς.


```
Treat <- factor(paste(targets$Tolerance,targets$Treatment,sep="."))
```

Δημιουργείται πίνακας που συγκρίνει τις παραμέτρους Tolerance (ανεκτικότητα ασθενούς-ευαίσθητος ή φυσιολογικός) και Treatment (είδος θεραπείας-ακτινοβολήση με 5Gy ή μη)

```
design <- model.matrix(~0+Treat)
colnames(design) <- levels(Treat)
```

Δημιουργείται πίνακας σε binary μορφή για τα 48 δείγματα και τις συσχετίσεις Treatnormalreactive.0Gy, Treatnormalreactive.5Gy, Treatsensitive.0Gy, Treatsensitive.5Gy)

```
corfit <- duplicateCorrelation(eset,design,block=targets$Subject)
corfit$consensus
```

Η εντολή corfit εκτιμά το συσχετισμό ανάμεσα στους ίδιους ασθενείς (subjects) που βρίσκονται στον ίδιο πίνακα. Αντίστοιχα η εντολή consensus, δίνει τη μέση τιμή που προκύπτει από τους συσχετισμούς.

```
fit <-
lmFit(eset,design,block=targets$Subject,correlation=corfit$consensus)
```

Η συνάρτηση lmFit εφαρμόζει ένα γραμμικό μοντέλο (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων) στην έκφραση του κάθε γονιδίου και επίσης υπολογίζει το πιθανό σφάλμα.

```
cm <-
makeContrasts(SensitivevsNormalreactiveForTreatment0Gy=sensitive.0Gy-
+normalreactive.0Gy,
SensitivevsNormalreactiveForTreatment5Gy=sensitive.5Gy-
+normalreactive.5Gy,
Treatment0GyvsTreatment5GyForNormalreactive=normalreactive.0Gy-
+normalreactive.5Gy, Treatment0GyvsTreatment5GyForSensitive=sensitive.0Gy-
+sensitive.5Gy, Interaction=normalreactive.0Gy-normalreactive.5Gy-
+sensitive.0Gy+sensitive.5Gy, levels=design)
```

Γίνονται συγκρίσεις μεταξύ των παραμέτρων της ευαισθησίας ή όχι του καρκινοπαθούς και των Gy ακτινοβολήσης.

```
fit2 <- contrasts.fit(fit, cm)
fit2 <- eBayes(fit2)
```

Η συνάρτηση eBayes υπολογίζει την πιθανότητα το ποσοστό σφάλματος να είναι τυχαίο αλλά και την πιθανότητα το γονίδιο να είναι διαφορεικά εκφρασμένο.

```
topTable(fit2,coef="SensitivevsNormalreactiveForTreatment0Gy",adjust.metho
d="BH",
+p.value=0.05,lfc=1, number=100)
topTable(fit2,coef="SensitivevsNormalReactiveForTreatment5Gy",adjust.metho
d="BH",
+p.value=0.05,lfc=1, number=100)
topTable(fit2,coef="Treatment0GyvsTreatment5GyForNormalReactive",adjust.me
thod="BH",
```

```
+p.value=0.05,lfc=1, number=100)
topTable(fit2,coef="Treatment0GyvsTreatment5GyForSensitive",adjust.method=
"BH",
+p.value=0.05,lfc=1, number=100)
topTable(fit2,coef="Interaction")
```

Η συνάρτηση topTable παράγει έναν πίνακα από 100 γονίδια (αν δεν είχε οριστεί θα έδινε τα πρώτα δέκα) που φαίνονται να είναι διαφορετικά εκφρασμένα.

```
results<-
decideTests(fit2,method="separate",adjust.method="BH",p.value=0.05,lfc=1)
vennDiagram(results)
```

Τα decideTests συνοψίζουν τα παραπάνω αποτελέσματα ενώ το VennDiagram δίνει και μια αναπαράσταση των αποτελεσμάτων και της σχέσης μεταξύ αυτών.

Στη συνέχεια, έχοντας βρει σε ποια probes βρίσκονται τα γονίδια που μας ενδιαφέρουν, έπρεπε να βρούμε ποια είναι αυτά τα γονίδια καθώς και το ρόλο τους. Για να γίνει αυτή η αντιστοιχία χρησιμοποιήθηκε το WebGestalt³ (WEB-based Gene SeT AnaLysis Toolkit) (Zhang et al., 2005). Αυτό το εργαλείο έχει σχεδιαστεί για λειτουργικές γονιδιωματικές και μεγάλης κλίμακας γενετικές μελέτες, από τις οποίες παράγεται συνεχώς ένας μεγάλος αριθμός λιστών γονιδίων (π.χ.: διαφορετικά εκφρασμένα σύνολα γονιδίων, συνεκφρασμένα σύνολα γονιδίων. κ.ά.). Τα αποτελέσματα δίνονται συνδυάζοντας πληροφορίες από διαφορετικές δημόσιες πηγές.

Αρχικά, επιλέξαμε ότι τα δεδομένα μας αφορούν σε ανθρώπους (HomoSapiens) ,τον τύπο της πλατφόρμας (hsapiens_illumina_humanref_8_v2) και μετά ανεβάσαμε την λίστα των 41 διαφορετικά εκφρασμένων γονιδίων σε μορφή txt. Επίσης επιλέξαμε ως στατική μέθοδο την Hypergeometric Distribution (Chvátal, 1979) και ως μέθοδο προσαρμογής την μέθοδο BH (Benjamini Hochberg) ή αλλιώς FDR (False Discovery Rate) (Yoan Benjamini, 1995). Για αυτά τα 41 γονίδια επιλέχθηκαν οι παρακάτω enrichment analyses (αναλύσεις εμπλουτισμού): την Gene Ontology (GO) (Harris et al., 2004), στην οποία το αποτέλεσμα οπτικοποιείται μέσω ενός DAG γραφήματος που διατηρεί τη σχέση μεταξύ των εμπλουτισμένων GO κατηγοριών, την KEGG (Kanehisa et al., 2004), που αντιστοιχίζει μοριακά δεδομένα στους χάρτες του KEGG pathway για την ερμηνεία υψηλού επιπέδου βιολογικών λειτουργιών, την WikiPathways (Kelder et al., 2012), που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις άμεσες εξαρτήσεις ανάμεσα σε μία ομάδα μεταβλητών, την Pathway Commons (Cerami et al., 2011), που αποτελεί μία βάση βιολογικών pathways και

³ <http://bioinfo.vanderbilt.edu/webgestalt/>

αλληλεπιδράσεων, την Transcription Factor (TRANSFAC) (Wingender et al., 1996), η οποία είναι μία βάση δεδομένων με δημοσιευμένα δεδομένα πάνω στους ευκαρυωτικούς μεταγραφικούς παράγοντες και στα miRNAs, τα πειραματικώς αποδεδειγμένα σημεία πρόσδεσης τους και ρυθμισμένα γονίδια (regulated genes), την MicroRNA Target (Wang, 2008), που αποτελεί μια βάση δεδομένων που ασχολείται με MicroRNA Target αλληλεπιδράσεις, την Protein Interaction Network Module (Stelzl et al., 2005), που επικεντρώνεται στον εντοπισμό ζευγών πρωτεϊνών που συνεργάζονται συστηματικά, την Cytogenic Band (Zhang et al., 1999b), που μελετά τη δομή και τη λειτουργία του κυττάρου και ειδικά των χρωμοσωμάτων, την Disease Association, που συσχετίζει τα γονίδια με πρόκληση συγκεκριμένων ασθενειών, την Drug Association Analysis, την Phenotype Analysis (Carter et al., 2013) και τέλος την PheWas Analysis (Denny et al., 2010).

2.2 GSE14786

Για την επόμενη ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το GSE14786. Σε αυτή τη μελέτη έλαβαν μέρος 403 γυναίκες στις οποίες είχε γίνει χειρουργείο πρώτου ή δευτέρου βαθμού καρκίνου του μαστού και οι οποίες ακτινοβολήθηκαν για ολοκλήρωση της θεραπείας τους το χρονικό διάστημα 1998-2002. Το 2004 κλήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη την οποία και χρησιμοποιήσαμε στην ανάλυσή μας. Για τη συμμετοχή τους έπρεπε να πληρούν τις εξής προϋποθέσεις: ηλικία μικρότερη των 75 χρόνων (το 2004), μη επανεμφάνιση καρκίνου του μαστού και οποιαδήποτε άλλης μορφής καρκίνου εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τοπικό καρκίνωμα στην ουρήθρα της μήτρας, πριν ή ταυτόχρονα με τον καρκίνου του μαστού πρώτου σταδίου, χωρίς συμπληρωματική θεραπεία.

Από το σύνολο των ασθενών απάντησε το 76%(=315 ασθενείς) στο ερωτηματολόγιο που τους στάλθηκε, ενώ ταυτόχρονα τους ζητήθηκε δείγμα αίματος, ώστε να πραγματοποιηθούν DNA και RNA αναλύσεις.

Το 2007, σε 308 επιζώντες του καρκίνου του μαστού από την ακτινοβόλησή τους το 2004, ζητήθηκε να συμπληρώσουν ερωτηματολόγιο σωματικής και ψυχικής κοπώσεως (fatigue questionnaire) και ένα HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ερωτηματολόγιο, σχετικό με τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης του ασθενή. Επιπλέον, 145 επιζώντες που δεν ταυτοποιήθηκαν το 2004, το 2007 τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν τα παραπάνω ερωτηματολόγια και να δώσουν δείγμα αίματος.

Από τους 453 επιζώντες, οι 336(74%) ήταν μόνο πρόθυμοι να απαντήσουν τα ερωτηματολόγια που τους στάλθηκαν και να δώσουν και δείγμα αίματος.

Έτσι, η τελικός αριθμός των επιζώντων που λήφθηκε υπόψιν στη μελέτη ήταν 403 (67 με δείγματα αίματος και ερωτηματολόγια μόνο το 2004, 248 με δείγματα αίματος το 2004 και ερωτηματολόγια το 2004 και το 2007 και 88 με ερωτηματολόγια και δείγματα αίματος μόνο το 2007, οι οποίοι όμως δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις εξαιτίας του μεγάλου χρονικού διαστήματος που έκαναν για να δώσουν δείγμα αίματος σε σχέση με αυτούς από το 2004.)

Η λίστα των γονιδίων φιλτραρίστηκε για να μη συμπεριληφθούν όλα εκείνα τα γονίδια που η τιμή έκφρασής τους δεν ήταν τουλάχιστον το 80% των δειγμάτων, δίνοντας το αποτέλεσμα 11942 probes.

Για τη δική μας ανάλυση, κατεβάσαμε το αρχείο "GSE14786_family.soft" και με κώδικα γραμμένο στην php απομονώσαμε τα GSM και τις ταυτότητες των probes (Probe_IDs). Έτσι, προέκυψε ένα αρχείο (soft.txt), το οποίο περιείχε μόνο τα στοιχεία που μας ενδιέφεραν για την ανάλυση (GSMs και Probe_IDs).

Κώδικας GSE14786_family.php

```
<?php
//php -d memory_limit=1G GSE14786_family.php
$line=file("GSE14786_family.soft");
$linenum=count($line);
$j=-1;
$flag=0;
for($i=0;$i<$linenum;$i++){
    $line[$i]=rtrim($line[$i]);

    if(!strncmp($line[$i],"^SAMPLE = ",10)){
        $j++;
        //echo "$line[$i]\n";
        $arr=explode(" = ",$line[$i]);
        //echo "$arr[1]\n";
        $GSM[$j]=$arr[1];
        //echo "$GSM[$j]\n";
    }
    else if(!strcmp($line[$i],"!sample_table_begin")) {
        $flag=1;
        $i++;
        $k=0;
    }
    else if (!strcmp($line[$i],"!sample_table_end")) {
        $flag=0;
    }
    else if($flag) {
        //echo "$line[$i]\n";
        $arr=explode("\t",$line[$i]);
        if(!$j) {
            $illu[$k]=$arr[0];
        }
        $exprs[$j][$k]=$arr[1];
    }
}
```

```

        //echo "$j\t$k\t".$exprs[$j][$k]."\n";
        $k++;
    }
}
//print_r($illu);
$samples=count($GSM);
$probes=count($illu);
//echo "probes $probes\n";
for($i=0;$i<$samples;$i++) {
    echo "\t$GSM[$i]";
}
echo "\n";
for($i=0;$i<$probes;$i++){
    echo $illu[$i];
    for($j=0;$j<$samples;$j++){
        echo "\t".$exprs[$j][$i];
    }
    echo "\n";
}
?>

```

Ακόμη κατεβάσαμε το αρχείο “GSE14786_RAW.tar” από τα συμπληρωματικά αρχεία της μελέτης, το οποίο περιέχει όλα τα array names και τις τιμές τους συναρτήσει κάποιων ακολουθιών.

Πατώντας την επιλογή custom κατεβάσαμε το αρχείο “GPL6102_Illumina_HumanWG-6_V2_0_R1_11223189_A.bgx”, από όπου με τον παρακάτω κώδικα σε php γλώσσα απομονώσαμε τα probe_IDs και τις αντίστοιχες ακολουθίες βάσεων που τους αναλογούν, δημιουργώντας ένα καινούργιο αρχείο όπου περιέχει μόνο τις πληροφορίες που απομονώσαμε (probes.txt)

Κώδικας probes.php

```

<?php
//print_r(seq2probe());
function seq2probe() {
    $line=file("GPL6102_Illumina_HumanWG-6_V2_0_R1_11223189_A.bgx");
    for($i=9;$i<48711;$i++){
        //echo "$line[$i]";
        $arr=explode("\t",$line[$i]);
        $probe[strtoupper($arr[17])]=$arr[13];
    }
    return $probe;
}
?>

```

Στη συνέχεια, μέσω ενός καινούργιου κώδικα, βασιζόμενου στην εντολή id2seq μετατρέψαμε τις ακολουθίες του αρχείου “GSE14786_RAW.tar”.

Κώδικας id2seq.php

```
<?php
/*
$seq=id2seq("x6AAVE2K4SxUXQOuFA");

echo $seq;
*/

function id2seq($id) {
    for($i=65;$i<91;$i++) {
        $j=$i-65;
        $code[$j]=chr($i);
    }
    for($i=97;$i<123;$i++) {
        $j=$i-97+26;
        $code[$j]=chr($i);
    }
    for($i=48;$i<58;$i++) {
        $j=$i-48+26+26;
        $code[$j]=chr($i);
    }
    $code[62]="-";
    $code[63]=".";
    //print_r($code);

    for($i=0;$i<64;$i++) {
        $ind[$code[$i]]= $i;
    }
    //print_r($ind);

    /*
    for($i=0;$i<64;$i++) {
        $names[$ind[$i]]=;
    }
    */
    //print_r($names);

    for($i=0;$i<strlen($id);$i++) {
        $num[$i]=$ind[$id[$i]];
    }
    //print_r($num);
    $checkCode=$num[0];
    //echo "$checkCode\n";

    $cutLen = $checkCode % 3;
    //echo "$cutLen\n";

    $res =floor($checkCode/3);
    //echo "$res\n";

    //> codon <- rbind(floor(num / 4^2), floor((num %% 4^2) / 4), num %%
4)

    for($i=1;$i<strlen($id);$i++) {
        $j=$i-1;
        $codon[$j][0]=floor($num[$i] / 16);
        $codon[$j][1]=floor(($num[$i] % 16)/4);
        $codon[$j][2]=floor($num[$i] % 4);
    }
    //print_r($codon);
    $checkSum=0;
    for($i=0;$i<strlen($id)-1;$i++) {
        for($j=0;$j<3;$j++) {
            $checkSum+=$codon[$i][$j];
        }
    }
    //echo $checkSum;
    $nucleotide =array('A', 'C', 'G', 'T');
    //print_r($nucleotide);
```

```

    $seq="";
    for($i=0;$i<strlen($id)-2;$i++) {
        for($j=0;$j<3;$j++) {
            $seq.=$nucleotide[$codon[$i][$j]];
        }
    }
    $i=strlen($id)-2;
    for($j=0;$j<3-$cutLen;$j++) {
        $seq.=$nucleotide[$codon[$i][$j]];
    }
    return $seq;
}
?>

```

Με τη βοήθεια του παρακάτω κώδικα και της εντολής seq2probe, δημιουργήσαμε το τελικό αρχείο (kouts.txt) που περιείχε τα GSM συναρτήσεϊ των αντίστοιχων τιμών των probes.

Κώδικας parser.php

```

<?php
//php -d memory_limit=512M parser.php
include("id2seq.php");
include("probes.php");
include("GSM.php");

$probe=seq2probe();
$GSM=GSM();

$line=file("GSE14786_raw_data.txt");
$linenum=count($line);

$str=rtrim($line[0]);
$str=str_replace("\'", "", $str);
$arr=explode("\t", $str);
$arrnum=count($arr);
$str="";
for($i=1;$i<$arrnum;$i++){
    $str.="\t".$GSM[$arr[$i]];
}
echo "$str\n";

for($i=1;$i<$linenum;$i++) {
    $line[$i]=rtrim($line[$i]);
    //echo "$line[$i]\n";
    $arr=explode("\t", $line[$i]);
    $arrnum=count($arr);
    //echo "$arr[0]\n";
    $id=str_replace("\'", "", $arr[0]);
    $seq=id2seq($id);
    //echo "$id\t$seq\n";
    echo $probe[$seq]."";
    for($j=1;$j<$arrnum;$j++){
        echo "\t$arr[$j]";
    }
    echo "\n";
}
?>

```

Στη συνέχεια δημιουργήσαμε ένα αρχείο με όλα τα δεδομένα που προέκυψαν από τα ερωτηματολόγια και τα δείγματα αίματος για τους 319 ασθενείς (GSM, FibrosisStatus, ArrayName, PatientID, Fatigued, Depressed). Από τις πληροφορίες αυτές όμως, κάποιες ήταν ελλιπείς και τις αφαιρέσαμε ώστε να υπάρχουν πλήρη

στοιχεία για όσους λάβαμε υπόψιν. Επιπλέον, όσοι ασθενείς εκδήλωσαν κόπωση το 2004 ή το 2007 καθώς αντίστοιχα και κατάθλιψη, θεωρήθηκε ότι τους εμφανίστηκε κόπωση ή κατάθλιψη γενικά, χωρίς διαφοροποίηση στις χρονολογίες. Έτσι ο τελικός αριθμός ασθενών που λάβαμε υπόψιν στη μελέτη μας ήταν 247. Για να υπάρχει συμφωνία, αφαιρέσαμε τα στοιχεία των ασθενών που αποκλείσαμε και από το αρχείο που περιείχε τα GSM και τα probe IDs.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών έγιναν σε τρία μέρη. Πρώτα συγκρίθηκαν οι έχοντες ή όχι κυστική ίνωση με αυτούς που παρουσίασαν ή όχι κόπωση και μετά με τους ασθενείς που εμφάνισαν κατάθλιψη ή όχι. Ακόμη συγκρίναμε και τους ασθενείς με κατάθλιψη ή όχι με αυτούς που εμφάνισαν κόπωση ή όχι.

Η επεξεργασία συνεχίστηκε στο R studio με τις παρακάτω εντολές:

1^η σύγκριση (FibrosisStatus-Fatigued)

```
source("http://bioconductor.org/biocLite.R")
library(limma)
setwd("c:\\Users\\fpfi\\Documents\\adjuvant radiotherapy")

targets <- read.table("FSDtransformation.txt", header = TRUE, sep = "\t",
+row.names = 1, as.is = TRUE)
FSD <- paste(targets$FibrosisStatus, targets$Depression, sep=".")
FSD <- factor(FSD, levels=c("FS.D", "NFS.ND", "FS.ND", "NFS.D"))
design <- model.matrix(~0+FSD)
colnames(design) <- levels(FSD)

eset <- as.matrix(read.table("koutsnew.txt", header = TRUE, sep = "\t",
row.names = 1, +as.is = TRUE))
```

Τα δεδομένα που κατεβάσαμε δεν ήταν επεξεργασμένα, οπότε τα λογαριθμούμε για να σταθεροποιήσουμε τις μεταβλητές και μετά κάνουμε το quantile normalization (Ritchie et al., 2011)

```
logeset = log(eset, 2)
norm = normalizeBetweenArrays(logeset, method="quantile")
fit <- lmFit(norm, design)
```

Οι συγκρίσεις γίνονται ανάμεσα σε αυτούς που έχουν (FS) ή όχι (NFS) FibrosisStatus και στους Depressed (D), NotDepressed (ND)

```
cont.matrix <- makeContrasts (FSvsNFSinD=FS.D-NFS.D, FSvsNFSinND=FS.ND-
NFS.ND, +DvsNDinFS=FS.D-FS.ND, DvsNDinNFS=NFS.D-NFS.ND, Interaction=(FS.D-
NFS.D)-(FS.ND-+NFS.ND), levels=design)

fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
fit2 <- eBayes(fit2)

results <- decideTests(fit2)
vennDiagram(results)
```


2^η σύγκριση (FibrosisStatus-Depressed)

```
source("http://bioconductor.org/biocLite.R")
library(limma)

setwd("c:\\Users\\fppi\\Documents\\adjuvant radiotherapy")

targets <- read.table("FSFtransformation.txt", header = TRUE, sep = "\t",
+row.names = 1, as.is = TRUE)
SF <- paste(targets$FibrosisStatus, targets$Fatigue, sep=".")
SF <- factor(SF, levels=c("FS.F", "FS.NF", "NFS.F", "NFS.NF"))

design <- model.matrix(~0+SF)
colnames(design) <- levels(SF)

eset <- as.matrix(read.table("koutsnewwithoutdepression.txt", header =
TRUE,
+sep = "\t", row.names = 1, as.is = TRUE))

logeset = log(eset, 2)
norm = normalizeBetweenArrays(logeset, method="quantile")

fit <- lmFit(norm, design)

Οι συγκρίσεις γίνονται μεταξύ των ασθενών με κυστική ίνωση (FS) ή όχι (NFS) και
των ασθενών που εμφανίζουν κόπωση (F) ή όχι (NF).

cont.matrix <- makeContrasts(FSvsNFSinF=FS.F-NFS.F, FSvsNFSinNF=FS.NF-
NFS.NF, +FvsNFinFS=FS.F-FS.NF, FvsNFinNFS=NFS.F-NFS.NF, Interaction=(FS.F-
NFS.F)-(FS.NF+NFS.NF), levels=design)
fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
fit2 <- eBayes(fit2)

results <- decideTests(fit2)
vennDiagram(results)
```

2^η σύγκριση (Fatigued-Depressed)

```
source("http://bioconductor.org/biocLite.R")
Bioconductor version 2.14 (BiocInstaller 1.14.2), ?biocLite for help

library(limma)

setwd("c:\\Users\\fppi\\Documents\\adjuvant radiotherapy")
targets <- read.table("transformationwithoutfibrosis.txt", header = TRUE,
sep = "\t", row.names = 1, as.is = TRUE)

FD <- paste(targets$Fatigued, targets$Depressed, sep=".")
FD <- factor(FD, levels=c("F.D", "F.ND", "NF.D", "NF.ND"))

design <- model.matrix(~0+FD)
colnames(design) <- levels(FD)

eset <- as.matrix(read.table("koutsnew.txt", header = TRUE, sep = "\t",
row.names = 1, +as.is = TRUE))

logeset = log(eset, 2)

norm = normalizeBetweenArrays(logeset, method="quantile")

fit <- lmFit(norm, design)
```

Οι συγκρίσεις γίνονται ανάμεσα σε ασθενείς που παρουσίασαν (F) ή όχι (NF) κόπωση και σε ασθενείς που παρουσίασαν κατάθλιψη (D) ή όχι (ND).

```
cont.matrix <- makeContrasts(FvsNFinD=F.D-NF.D, FvsNFinND=F.ND-NF.ND,  
DvsNDinF=F.D-+F.ND, DvsNDinNF=NF.D-NF.ND, Interaction=(F.D-NF.D)-(F.ND-  
NF.ND), levels=design)
```

```
fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
```

```
fit2 <- eBayes(fit2)
```

```
results <- decideTests(fit2)
```

```
vennDiagram(results)
```

```
topTable(fit2, coef="Interaction", number=50)
```

2.3 Γονίδια σχετικά με ακτινοευαισθησία βάσει βιβλιογραφίας

Για τη σύγκριση των πειραματικών αποτελεσμάτων με την υπάρχουσα βιβλιογραφία πάνω στο θέμα που μελετάμε, χρησιμοποιήθηκαν και τα γονίδια που βρήκαμε στο www.genecards.org (Safran et al., 2010) χρησιμοποιώντας τη λέξη radiosensitivity σαν keyword. Από τη γονιδιωματική λίστα που βρέθηκε, αφαιρέθηκαν τα γονίδια που σχετίζονται με miR καθώς δεν είχαμε στη δικιά μας ανάλυση.

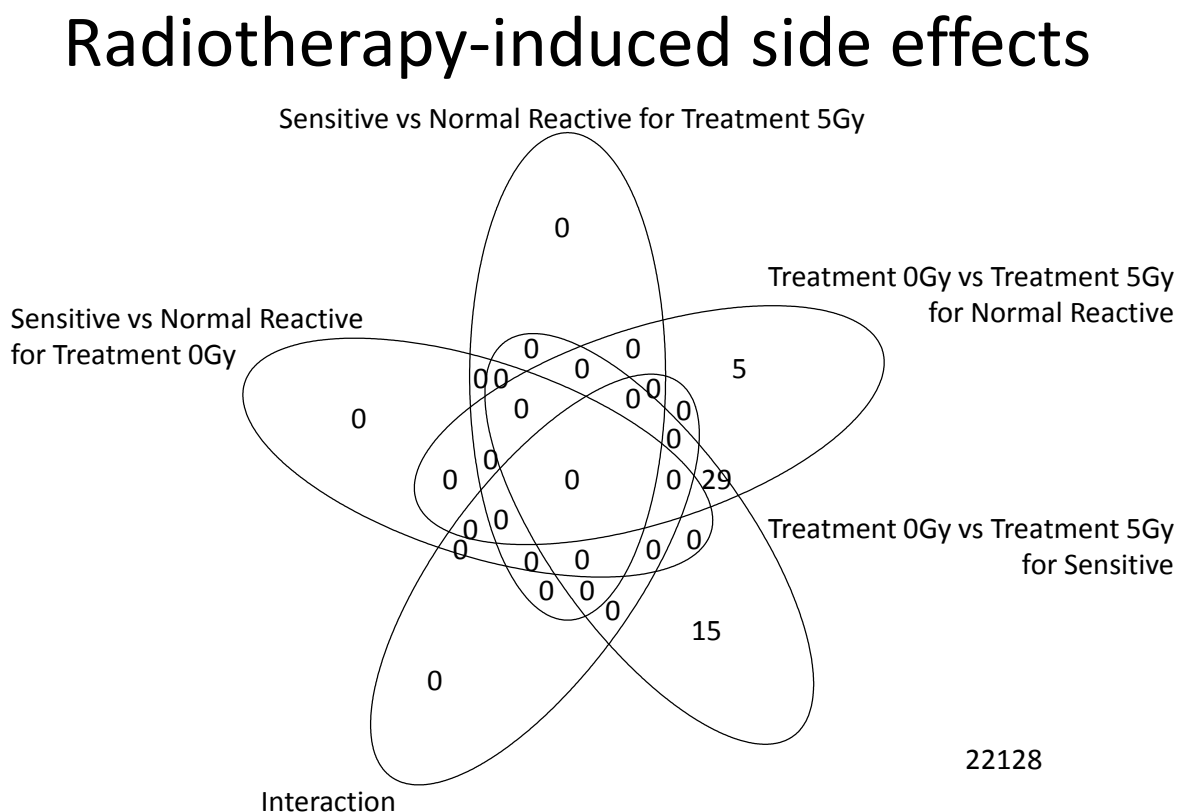
2.4 Κοινός γεωμετρικός τύπος αποτελεσμάτων

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας το online εργαλείο σχεδιασμού διαγραμμάτων Venn, από το site: <http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/> σχεδιάσαμε ένα Venn διάγραμμα, ανεβάζοντας τόσο τη λίστα μας με τα γονίδια στα οποία καταλήξαμε, όσο και τη λίστα με τα γονίδια από το [genecards](http://www.genecards.org) που αναφέρθηκε παραπάνω. Έτσι, προέκυψε ένα διάγραμμα που κατέληξε στα κοινά γονίδια από τις δύο αυτές λίστες.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 GSE40640

Με τις εντολές στο R studio που παρουσιάστηκαν στις μεθόδους, για τη μελέτη GSE40640 προέκυψε το παρακάτω VennDiagram:



Εικόνα 7: Διάγραμμα Venn

Πέντε γονίδια βρέθηκαν ότι σχετίζονται με την πρόκληση παρενεργειών κατά την ακτινοβολήση με 5 Gy, σε μη ακτινοευαίσθητους ασθενείς (**Εικόνα 7**).

Είκοσι εννέα γονίδια βρέθηκαν να σχετίζονται με παρενέργειες τόσο σε ακτινοευαίσθητους, όσο και σε μη κατά την ακτινοβολήσή τους με 5 Gy (**Εικόνα 7**).

Δεκαπέντε γονίδια βρέθηκαν να εκφράζονται διαφορεικά στους ακτινοευαίσθητους ασθενείς, κατά την ακτινοβολήσή τους με 5 Gy (**Εικόνα 7**).

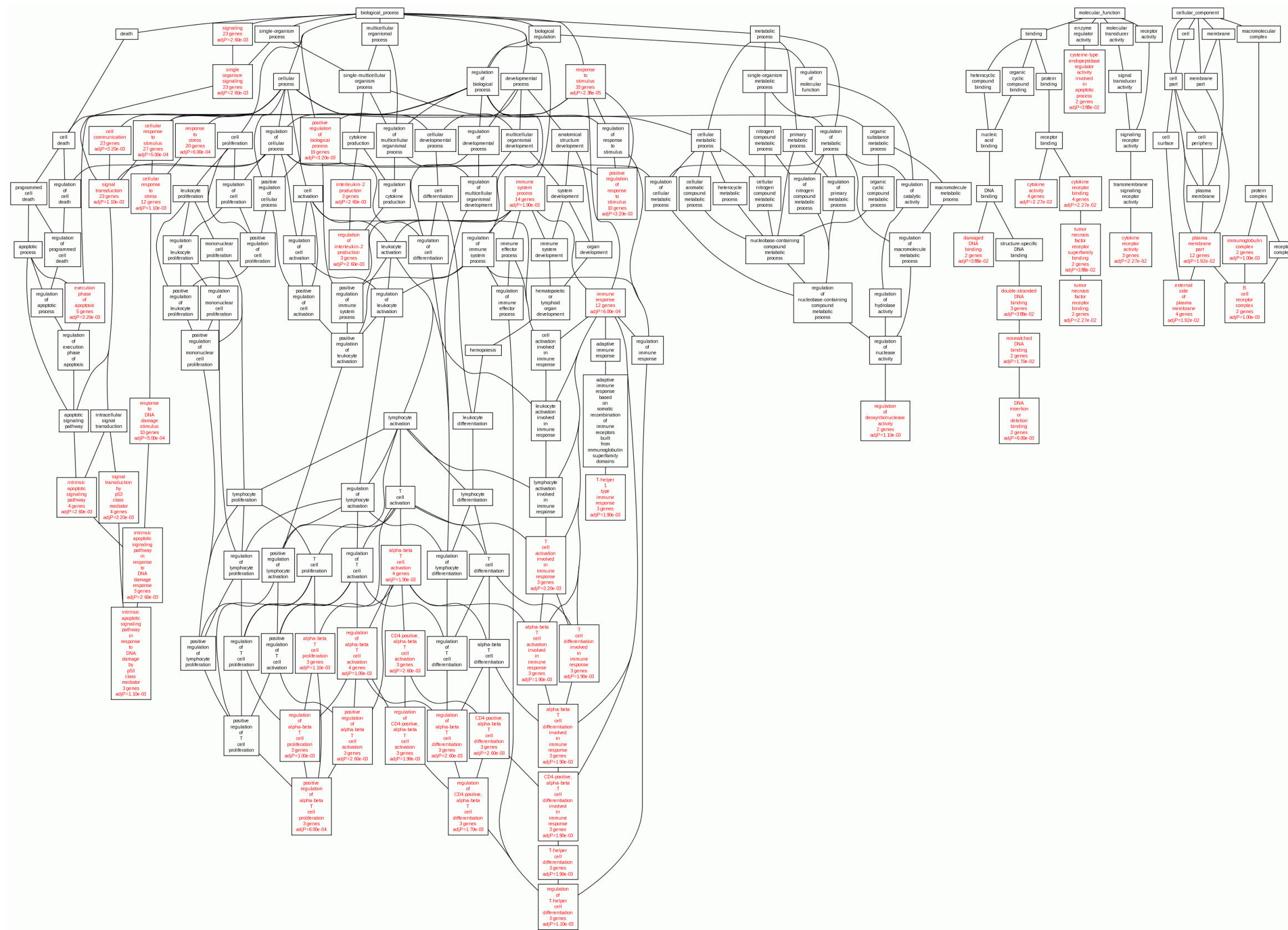
Με βάση τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στην ανάλυση του GSE40640 (όπως αυτή περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα) καταλήξαμε σε 44 γονίδια, από τα οποία τα 3 ήταν κοινά μεταξύ τους. Έτσι, ουσιαστικά βρήκαμε 41 διαφορεκώς εκφρασμένα γονίδια και τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω (**Πίνακας 1**):

IRF4	interferon regulatory factor 4
AEN	apoptosis enhancing nuclease
SLC7A6	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 6
SLC2A5	solute carrier family 2 (facilitated glucose/fructose transporter), member 5
EBI3	Epstein-Barr virus induced 3
RPS27L	ribosomal protein S27-like
PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3
VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains
ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3
PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D
ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3
CD70	CD70 molecule
GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7
AFF3	AF4/FMR2 family, member 3
XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C
TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b
CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6
HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta
TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4
S100A4	S100 calcium binding protein A4
CD80	CD80 molecule
RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2
IER5	immediate early response 5
MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like
FDXR	ferredoxin reductase
TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1
VPREB3	pre-B lymphocyte 3
LINC00158	long intergenic non-protein coding RNA 158
CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9
GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)
TRAF4	TNF receptor-associated factor 4
PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1
IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4
ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta
CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta
CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha
SESN1	sestrin 1
IL21R	interleukin 21 receptor
DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha

Πίνακας 1: Γονίδια στα οποία καταλήξαμε από την ανάλυση του GSE40640 και η αντίστοιχη περιγραφή τους.

Τα γονίδια κατατάσσονται στους παρακάτω πίνακες, ανάλογα με το pathway που έχει επιλεγεί. Για κάθε γονίδιο, υπάρχει αντίστοιχα το ID του, το Ensembl Gene Stable ID (που συνδέεται με τη βάση δεδομένων Ensembl), το σύμβολο του γονιδίου και η περιγραφή του.

3.1.1 Gene Ontology (GO)



Εικόνα 8: Δίκτυο από υπερεκπροσωπήσεις όρων γονιδιακής οντολογίας (GO), λόγω ακτινοβολίας, καθώς και η σχέση που έχουν μεταξύ τους οι όροι αυτοί.

Database:biological process Name:response to stimulus ID:GO:0050896			
C=6326; O=33; E=17.12; R=1.93; rawP=5.35e-08; adjP=2.38e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1812559	SLC7A6	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 6	ENSG00000103064
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 1: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) αντίδρασης σε ερέθισμα (response to stimulus).

Database:biological process Name:cellular response to stimulus ID:GO:0051716			
C=4845; O=27; E=13.12; R=2.06; rawP=3.62e-06; adjP=0.0005			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753

Database:biological process Name:cellular response to stimulus ID:GO:0051716			
C=4845; O=27; E=13.12; R=2.06; rawP=3.62e-06; adjP=0.0005			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 2: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) κυτταρικής αντίδρασης σε ερέθισμα (cellular response to stimulus).

Database:biological process Name:response to DNA damage stimulus ID:GO:0006974			
C=582; O=10; E=1.58; R=6.35; rawP=2.23e-06; adjP=0.0005			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 3: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ανταπόκρισης στο ερέθισμα βλάβης του DNA.(response to DNA damage stimulus).

Database:biological process Name:immune response ID:GO:0006955			
C=1006; O=12; E=2.72; R=4.41; rawP=7.81e-06; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246

Database:biological process Name:immune response ID:GO:0006955			
C=1006; O=12; E=2.72; R=4.41; rawP=7.81e-06; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148

Πίνακας 1 4: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας αντίδρασης ανοσοποιητικού (immune response).

Database:biological process Name:positive regulation of alpha-beta T cell proliferation ID:GO:0046641			
C=14; O=3; E=0.04; R=79.16; rawP=6.51e-06; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand)	ENSG00000117586

Πίνακας 1 5: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας θετικής ρύθμισης του α β T κυτταρικού πολλαπλασιασμού (positive regulation of alpha beta T cell proliferation).

Database:biological process Name:response to stress ID:GO:0006950			
C=2825; O=20; E=7.65; R=2.62; rawP=7.66e-06; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1812559	SLC7A6	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 6	ENSG00000103064
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Database:biological process Name:response to stress ID:GO:0006950			
C=2825; O=20; E=7.65; R=2.62; rawP=7.66e-06; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 6: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας αντίδρασης σε άγχος (response to stress).

Database:biological process Name:regulation of alpha-beta T cell activation ID:GO:0046634			
C=58; O=4; E=0.16; R=25.48; rawP=1.74e-05; adjP=0.0010			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 7: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ρύθμισης κυτταρικής ενεργοποίησης alpha beta T

Database:biological process Name:regulation of alpha-beta T cell proliferation ID:GO:0046640			
C=19; O=3; E=0.05; R=58.33; rawP=1.72e-05; adjP=0.0010			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 8: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού α β T.

Database:biological process Name:intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage by p53 class mediator ID:GO:0042771			
C=24; O=3; E=0.06; R=46.18; rawP=3.55e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 9: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας σηματοδότησης ενδογενούς αποπτωτικής οδού στην απόκριση βλαβών του DNA από το p53 (intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage by p53).

Database:biological process Name:signal transduction ID:GO:0007165			
C=3974; O=23; E=10.76; R=2.14; rawP=2.89e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369

Database:biological process Name:signal transduction ID:GO:0007165			
C=3974; O=23; E=10.76; R=2.14; rawP=2.89e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 10: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας σηματοδότησης μετάλλαξης (signal transduction).

Database:biological process Name:cellular response to stress ID:GO:0033554			
C=1162; O=12; E=3.15; R=3.81; rawP=3.36e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 11: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας κυτταρικής αντίδρασης στο stress.

Database:biological process Name:regulation of T-helper cell differentiation ID:GO:0045622			
C=22; O=3; E=0.06; R=50.37; rawP=2.71e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 12: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ρύθμισης της T βοηθητικής κυτταρικής διαφοροποίησης (regulation of T-helper cell differentiation).

Database:biological process Name:alpha-beta T cell proliferation ID:GO:0046633			
C=22; O=3; E=0.06; R=50.37; rawP=2.71e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 13: Υπερεκπροσώπηση του όρου T κυτταρικού πολλαπλασιασμού α β (alpha-beta T cell proliferation).

Database:biological process Name:regulation of deoxyribonuclease activity ID:GO:0032070			
C=3; O=2; E=0.01; R=246.27; rawP=2.14e-05; adjP=0.0011			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649

Πίνακας 1 14: Υπερεκπροσώπηση του όρου ρύθμισης της δεοξυριβονουκλεοτιδικής δραστηριότητας (regulation of deoxyribonuclease activity).

Database:biological process Name:regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation ID:GO:0043370			
C=28; O=3; E=0.08; R=39.58; rawP=5.71e-05; adjP=0.0017			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 15: Υπερεκπροσώπηση του όρου ρύθμισης του CD4 θετικού, κυτταρικής διαφοροποίησης α β T (regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation).

Database:biological process Name:immune system process ID:GO:0002376			
C=1711; O=14; E=4.63; R=3.02; rawP=8.09e-05; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1812559	SLC7A6	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 6	ENSG00000103064

Πίνακας 1 16: Υπερεκπροώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας διαδικασίας ανασοποιητικού συστήματος (immune system process).

Database:biological process Name:alpha-beta T cell activation involved in immune response ID:GO:0002287			
C=34; O=3; E=0.09; R=32.59; rawP=0.0001; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 17: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας της κυτταρικής ενεργοποίησης α β T που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού (alpha-beta T cell activation involved in immune response).

Database:biological process Name:alpha-beta T cell differentiation involved in immune response ID:GO:0002293			
C=34; O=3; E=0.09; R=32.59; rawP=0.0001; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 18: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας της κυτταρικής διαφοροποίησης α β T που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού (alpha-beta T cell differentiation involved in immune response).

Database:biological process Name:CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation involved in immune response ID:GO:0002294			
C=32; O=3; E=0.09; R=34.63; rawP=8.58e-05; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 19: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας της CD4 α β T θετικής κυτταρικής διαφοροποίησης που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού (CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation involved in immune response).

Database:biological process Name:alpha-beta T cell activation ID:GO:0046631			
C=87; O=4; E=0.24; R=16.98; rawP=8.62e-05; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 20: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας α β T κυτταρικής ενεργοποίησης (alpha-beta T cell activation).

Database:biological process Name:T-helper 1 type immune response ID:GO:0042088			
C=35; O=3; E=0.09; R=31.66; rawP=0.0001; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 21: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ανοσοποιητικής αντίδρασης του T helper 1 είδους (T-helper 1 type immune response).

Database:biological process Name:regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell activation ID:GO:2000514			
C=30; O=3; E=0.08; R=36.94; rawP=7.05e-05; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 22: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας ρύθμισης της CD4 θετικής, α β T κυτταρικής ενεργοποίησης (regulation of CD4-positive, alpha-beta T cell activation).

Database:biological process Name:T-helper cell differentiation ID:GO:0042093			
C=32; O=3; E=0.09; R=34.63; rawP=8.58e-05; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 23: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας T βοηθητικής κυτταρικής διαφοροποίησης (T-helper cell differentiation).

Database:biological process Name:T cell differentiation involved in immune response ID:GO:0002292			
C=35; O=3; E=0.09; R=31.66; rawP=0.0001; adjP=0.0019			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 24: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας T κυτταρικής διαφοροποίησης που εμπλέκεται στην ανοσολογική αντίδραση (T cell differentiation involved in immune response).

Database:biological process Name:intrinsic apoptotic signaling pathway ID:GO:0097193			
C=104; O=4; E=0.28; R=14.21; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 1 25: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) εγγενούς αποπτωτικού μηχανισμού σηματοδότησης (intrinsic apoptotic signaling pathway)

Database:biological process Name:regulation of interleukin-2 production ID:GO:0032663			
C=39; O=3; E=0.11; R=28.42; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 26: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) ρύθμισης παραγωγής interleukin 2 (regulation of interleukin 2 production).

Database:biological process Name:interleukin-2 production ID:GO:0032623			
C=45; O=3; E=0.12; R=24.63; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 27: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) παραγωγής interleukin 2 (interleukin 2 production)

Database:biological process Name:regulation of alpha-beta T cell differentiation ID:GO:0046637			
C=41; O=3; E=0.11; R=27.03; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 28: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) ρύθμισης α β T κυτταρικής διαφοροποίησης (regulation of alpha beta T cell differentiation).

Database:biological process Name:single organism signaling ID:GO:0044700			
C=4473; O=23; E=12.11; R=1.90; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369

Database:biological process Name:single organism signaling ID:GO:0044700			
C=4473; O=23; E=12.11; R=1.90; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 29: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) διαδικασίας σηματοδότησης μέσα σε έναν μόνο οργανισμό (single organism signaling).

Database:biological process Name:intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage response ID:GO:0008630			
C=41; O=3; E=0.11; R=27.03; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 30: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) εγγενούς αποπτωτικού μηχανισμού αντίδρασης στη βλάβη του DNA (intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage response).

Database:biological process Name:positive regulation of alpha-beta T cell activation ID:GO:0046635			
C=43; O=3; E=0.12; R=25.77; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 31: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) θετικής ρύθμισης της α β T κυτταρικής ενεργοποίησης (positive regulation of alpha beta T cell activation).

Database:biological process Name:signaling ID:GO:0023052			
C=4473; O=23; E=12.11; R=1.90; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369

Database:biological process Name:signaling ID:GO:0023052			
C=4473; O=23; E=12.11; R=1.90; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 32: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) σηματοδότησης (signaling).

Database:biological process Name:CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation ID:GO:0043367			
C=43; O=3; E=0.12; R=25.77; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 33: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) CD4 θετικής α β T κυτταρικής διαφοροποίησης (CD4 positive, alpha beta T cell differentiation).

Database:biological process Name:CD4-positive, alpha-beta T cell activation ID:GO:0035710			
C=45; O=3; E=0.12; R=24.63; rawP=0.0002; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 34: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) CD4 θετικής, α β T κυτταρικής ενεργοποίησης (CD4 positive, alpha beta T cell activation).

Database:biological process Name:execution phase of apoptosis ID:GO:0097194			
C=222; O=5; E=0.60; R=8.32; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 1 35: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) φάσης εκτέλεσης της απόπτωσης (execution phase of apoptosis).

Database:biological process Name:T cell activation involved in immune response ID:GO:0002286			
C=47; O=3; E=0.13; R=23.58; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 36: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) Τ κυτταρικής ενεργοποίησης που εμπλέκεται στην ανοσολογική αντίδραση (T cell activation involved in immune response).

Database:biological process Name:positive regulation of response to stimulus ID:GO:0048584			
C=1037; O=10; E=2.81; R=3.56; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148

Πίνακας 1 37: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) θετικής ρύθμισης αντίδρασης σε ερέθισμα (positive regulation of response to stimulus).

Database:biological process Name:positive regulation of biological process ID:GO:0048518			
C=3298; O=19; E=8.93; R=2.13; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1771264	ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3	ENSG00000128886
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726

Database:biological process Name:positive regulation of biological process ID:GO:0048518			
C=3298; O=19; E=8.93; R=2.13; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 38: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) θετικής ρύθμισης της βιολογικής διαδικασίας (positive regulation of biological process).

Database:biological process Name:cell communication ID:GO:0007154			
C=4590; O=23; E=12.43; R=1.85; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Database:biological process Name:cell communication ID:GO:0007154			
C=4590; O=23; E=12.43; R=1.85; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026

Database:biological process Name:cell communication ID:GO:0007154			
C=4590; O=23; E=12.43; R=1.85; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1676611	PHPT1	phosphohistidine phosphatase 1	ENSG00000054148
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307

Πίνακας 1 39: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) κυτταρικής επικοινωνίας (cell communication).

Database:biological process Name:signal transduction by p53 class mediator ID:GO:0072331			
C=125; O=4; E=0.34; R=11.82; rawP=0.0003; adjP=0.0032			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1659106	PHLDA3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	ENSG00000174307
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855

Πίνακας 1 40: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) σηματοδότησης μετάλλαξης από το p53 (signal transduction by p53 class mediator).

Database:molecular function Name:DNA insertion or deletion binding ID:GO:0032135			
C=6; O=2; E=0.01; R=134.96; rawP=8.83e-05; adjP=0.0060			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 1 41: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) πρόσθεσης DNA ή εξάλειψης δεσμών (iDNA insertion or deletion binding).

Database:molecular function Name:mismatched DNA binding ID:GO:0030983			
C=13; O=2; E=0.03; R=62.29; rawP=0.0005; adjP=0.0170			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 1 42: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) αταίριαστων δεσμών DNA (mismatched DNA binding).

Database:molecular function Name:cytokine receptor binding ID:GO:0005126			
C=210; O=4; E=0.52; R=7.71; rawP=0.0017; adjP=0.0227			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 43: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) πρόσδεση κυτοκινών (cytokine receptor binding).

Database:molecular function Name:cytokine activity ID:GO:0005125			
C=203; O=4; E=0.50; R=7.98; rawP=0.0015; adjP=0.0227			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 44: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) δραστηριότητας κυτοκινών (cytokine activity).

Database:molecular function Name:cytokine receptor activity ID:GO:0004896			
C=79; O=3; E=0.20; R=15.38; rawP=0.0010; adjP=0.0227			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 1 45: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) δραστηριότητας υποδοχέα κυτοκινών (cytokine receptor activity).

Database:molecular function Name:tumor necrosis factor receptor binding ID:GO:0005164			
C=27; O=2; E=0.07; R=29.99; rawP=0.0020; adjP=0.0227			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 46: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) υποδοχέα πρόσδεσης παραγόντων νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor receptor binding).

Database:molecular function Name:damaged DNA binding ID:GO:0003684			
C=46; O=2; E=0.11; R=17.60; rawP=0.0057; adjP=0.0388			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 1 47: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) πρόσδεσης βλαβών DNA (damaged DNA binding).

Database:molecular function Name:double-stranded DNA binding ID:GO:0003690			
C=143; O=3; E=0.35; R=8.49; rawP=0.0052; adjP=0.0388			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 1 48: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) πρόσδεσης δίκλωνου DNA (double-stranded DNA binding).

Database:molecular function Name:tumor necrosis factor receptor superfamily binding ID:GO:0032813			
C=39; O=2; E=0.10; R=20.76; rawP=0.0041; adjP=0.0388			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 1 49: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) υποδοχέα υπεροικογένειας πρόσδεσης παραγόντων νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor receptor superfamily binding).

Database:molecular function Name:cysteine-type endopeptidase regulator activity involved in apoptotic process ID:GO:0043028			
C=44; O=2; E=0.11; R=18.40; rawP=0.0053; adjP=0.0388			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855

Πίνακας 1 50: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) ρυθμιστικής δραστηριότητας ενδοπεπτιδίων τύπου κυστεΐνης που εμπλέκεται στον κυτταρικό θάνατο (cysteine type endopeptidase regulator activity involved in apoptotic process).

Database:cellular component Name:B cell receptor complex ID:GO:0019815			
C=4; O=2; E=0.01; R=200.37; rawP=3.63e-05; adjP=0.0010			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

πίνακας 1 51: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) συμπλέγματος αισθητήρων B κυττάρων (B cell receptor complex).

Database:cellular component Name:immunoglobulin complex ID:GO:0019814			
C=4; O=2; E=0.01; R=200.37; rawP=3.63e-05; adjP=0.0010			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 1 52: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) συμπλόκου αντισωμάτων (immunoglobulin complex).

Database:cellular component Name:plasma membrane part ID:GO:0044459			
C=1865; O=12; E=4.65; R=2.58; rawP=0.0014; adjP=0.0192			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1812559	SLC7A6	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 6	ENSG00000103064
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831

Πίνακας 1 53: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) των μεριών της πλασματικής μεμβράνης (plasma membrane part).

Database:cellular component Name:external side of plasma membrane ID:GO:0009897			
C=193; O=4; E=0.48; R=8.31; rawP=0.0013; adjP=0.0192			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 1 54: Υπερεκπροσώπηση του όρου γονιδιακής οντολογίας (GO) εξωτερικού μέρους της πλασματικής μεμβράνης (external side of plasma membrane).

3.1.2 Kegg Pathway

Ο παρακάτω πίνακας περιέχει τα εμπλουτισμένα Kegg Pathways, τον αριθμό της ταυτότητας των probes στα οποία καταλήξαμε, το σύμβολο και το όνομα του γονιδίου στο οποίο αντιστοιχούν, τον αριθμό που τους αντιστοιχεί στη βάση δεδομένων Ensembl και τα στατιστικά στοιχεία για το εμπλουτισμένο pathway. Συγκεκριμένα το C αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των γονιδίων στην κατηγορία, το O τον αριθμό των γονιδίων της κατηγορίας, που βρίσκονται στο δικό μας δείγμα, το E τον αριθμό που περιμέναμε να βγει, το R τον λόγο συχνότητας εμφάνισης, το rawP το p value (όσο χαμηλότερο, τόσο ισχυρότερο το εύρημα μας) από το hypergeometric test και το adjP, όπου προσαρμόζει το p value για τα πολλαπλά χαρακτηριστικά που κοιτάει (multiple test adjustment).

Database:KEGG pathway Name:p53 signaling pathway ID:04115			
C=68; O=6; E=0.16; R=38.57; rawP=9.64e-09; adjP=1.64e-07			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 2 1: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) οδοί σηματοδότησης του p53 (p53 signaling pathways).

Database:KEGG pathway Name:Cytokine-cytokine receptor interaction ID:04060			
C=257; O=6; E=0.59; R=10.21; rawP=2.42e-05; adjP=0.0002			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 2 2: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) υποδοχέα αλληλεπιδράσεων κυτοκίνης με κυτοκίνη (cytokine-cytokine receptor interaction).

Database:KEGG pathway Name:Nucleotide excision repair ID:03420			
C=44; O=3; E=0.10; R=29.81; rawP=0.0001; adjP=0.0006			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 2 3: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) επιδιόρθωσης με αφαίρεση νουκλεοτιδίων (nucleotide excision repair).

Database:KEGG pathway Name:Chemokine signaling pathway ID:04062			
C=182; O=4; E=0.42; R=9.61; rawP=0.0008; adjP=0.0034			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831

Πίνακας 2 4: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) οδών σηματοδότησης χημειοκινών (chemokine signaling pathway).

Database:KEGG pathway Name:Graft-versus-host disease ID:05332			
C=40; O=2; E=0.09; R=21.86; rawP=0.0038; adjP=0.0100			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 5: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) ασθένειας μοσχεύματος ξενιστή (graft versus host disease).

Database:KEGG pathway Name:Allograft rejection ID:05330			
C=36; O=2; E=0.08; R=24.29; rawP=0.0031; adjP=0.0100			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 6: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) απόρριψης μοσχεύματος (allograft rejection).

Database:KEGG pathway Name:Type I diabetes mellitus ID:04940			
C=42; O=2; E=0.10; R=20.82; rawP=0.0041; adjP=0.0100			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 7: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) πρώτου είδους σακχαρώδη διαβήτη (type I diabetes mellitus).

Database:KEGG pathway Name:Intestinal immune network for IgA production ID:04672			
C=47; O=2; E=0.11; R=18.60; rawP=0.0052; adjP=0.0111			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 8: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) εντερικού ανασοποιητικού δικτύου για παραγωγή IgA (intestinal immune network for IgA production).

Database:KEGG pathway Name:Autoimmune thyroid disease ID:05320			
C=51; O=2; E=0.12; R=17.14; rawP=0.0061; adjP=0.0115			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 9: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) αυτοάνοσης ασθένειας του θυροειδούς (autoimmune thyroid disease).

Database:KEGG pathway Name:Viral myocarditis ID:05416			
C=68; O=2; E=0.16; R=12.86; rawP=0.0106; adjP=0.0180			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 10: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) ιογενούς μυοκαρδίτιδας (viral myocarditis).

Database:KEGG pathway Name:B cell receptor signaling pathway ID:04662			
C=75; O=2; E=0.17; R=11.66; rawP=0.0127; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 2 11: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) Β κυτταρικού υποδοχέα (B cell receptor signaling pathway).

Database:KEGG pathway Name:Rheumatoid arthritis ID:05323			
C=88; O=2; E=0.20; R=9.94; rawP=0.0173; adjP=0.0245			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 12: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) ρευματοειδούς αρθρίτιδας (rheumatoid arthritis).

Database:KEGG pathway Name:Toll-like receptor signaling pathway ID:04620			
C=102; O=2; E=0.23; R=8.57; rawP=0.0228; adjP=0.0298			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594

Πίνακας 2 13: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) υποδοχέα οδού σηματοδότησης που μοιάζει με υποδοχέα Toll (toll-like receptor signaling pathway).

Database:KEGG pathway Name:Cell cycle ID:04110			
C=123; O=2; E=0.28; R=7.11; rawP=0.0322; adjP=0.0365			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717

Πίνακας 2 14: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) κυτταρικού κύκλου (cell cycle).

Database:KEGG pathway Name:Systemic lupus erythematosus ID:05322			
C=123; O=2; E=0.28; R=7.11; rawP=0.0322; adjP=0.0365			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 15: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) συστημικού ερυθματώδους λύκου (systemic lupus erythematosus).

Database:KEGG pathway Name:Cell adhesion molecules (CAMs) ID:04514			
C=131; O=2; E=0.30; R=6.67; rawP=0.0361; adjP=0.0384			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 2 16: Υπερεκπροσώπηση του όρου της KEGG οδού (KEGG pathway) μορίων κυτταρικής προσκόλλησης- CAMs (cell adhesion molecules).

3.1.3 Wiki Pathways Analysis

Database:Wikipathways pathway Name:miRNA regulation of DNA Damage Response ID:WP1530			
C=72; O=4; E=0.16; R=24.29; rawP=2.17e-05; adjP=0.0001			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 3 1: Υπερεκπροσώπηση του όρου της οδού Wikipathways, ρύθμισης miRNA από αντίδραση σε βλάβη DNA (miRNA regulation of DNA Damage Response).

Database:Wikipathways pathway Name:DNA damage response ID:WP707			
C=69; O=4; E=0.16; R=25.34; rawP=1.83e-05; adjP=0.0001			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 3 2: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways βλάβης DNA (DNA damage response).

Database:Wikipathways pathway Name:Myometrial Relaxation and Contraction Pathways ID:WP289			
C=161; O=3; E=0.37; R=8.15; rawP=0.0059; adjP=0.0236			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753
ILMN_1728107	GNG7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	ENSG00000176533

Πίνακας 3 3: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways χαλάρωσης και σύσπασης του μυομητρίου (Myometrial Relaxation and Contraction Pathways).

Database:Wikipathways pathway Name:Type II interferon signaling (IFNG) ID:WP619			
C=79; O=2; E=0.18; R=11.07; rawP=0.0141; adjP=0.0338			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 3 4: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways σηματοδότησης του δεύτερου είδους ιντερφερόνης (Type II interferon signaling-IFNG).

Database:Wikipathways pathway Name:G1 to S cell cycle control ID:WP45			
C=77; O=2; E=0.18; R=11.36; rawP=0.0134; adjP=0.0338			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717

Πίνακας 3 5: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways ελέγχος του κυτταρικού κύκλου κατά τη διάρκεια των φάσεων G1 και S (G1 to S cell cycle control).

Database:Wikipathways pathway Name:Apoptosis ID:WP254			
C=91; O=2; E=0.21; R=9.61; rawP=0.0184; adjP=0.0368			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 3 6: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways κυτταρικού θανάτου (Apoptosis).

Database:Wikipathways pathway Name:Cell cycle ID:WP179			
C=108; O=2; E=0.25; R=8.10; rawP=0.0253; adjP=0.0385			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717

Πίνακας 3 7: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways κυτταρικού κύκλου (cell cycle).

Database:Wikipathways pathway Name:Toll-like receptor signaling pathway ID:WP75			
C=116; O=2; E=0.27; R=7.54; rawP=0.0289; adjP=0.0385			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594

Πίνακας 3 8: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways υποδοχέα που μοιάζει με Toll υποδοχέα (Toll-like receptor signaling pathway).

Database:Wikipathways pathway Name:Allograft rejection ID:WP2328			
C=114; O=2; E=0.26; R=7.67; rawP=0.0280; adjP=0.0385			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 3 9: Υπερεκπροσώπηση του όρου Wikipathways απόρριψη αλλογενούς μοσχεύματος (allograft rejection).

3.1.4 Pathway Commons Analysis

Database:Pathway Commons pathway Name:p53 pathway ID:DB_ID:1601			
C=188; O=9; E=0.43; R=20.93; rawP=3.33e-10; adjP=2.60e-08			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 1: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού p53 δίοδος (p53 pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Direct p53 effectors ID:DB_ID:1629			
C=137; O=8; E=0.31; R=25.53; rawP=7.32e-10; adjP=2.85e-08			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 2: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons άμεσων ενεργοποιητών p53 (direct p53 effectors).

Database:Pathway Commons pathway Name:ATR signaling pathway ID:DB_ID:1609			
C=245; O=9; E=0.56; R=16.06; rawP=3.44e-09; adjP=8.94e-08			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 3 : Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού ATR δίοδος(ATR signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:ATM pathway ID:DB_ID:1599			
C=301; O=9; E=0.69; R=13.07; rawP=2.06e-08; adjP=4.02e-07			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 4: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού διόδου ATM (ATM pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Signaling events mediated by focal adhesion kinase ID:DB_ID:1574			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 5: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την κεντρική πρόσφυση κινάσης (signaling events mediated by focal adhesion kinase).

Database:Pathway Commons pathway Name:PDGFR-beta signaling pathway ID:DB_ID:1540			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075		growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 6: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού PDGFR β οδού σηματοδότησης (PDGFR beta signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Signaling events mediated by Hepatocyte Growth Factor Receptor (c-Met) ID:DB_ID:1491			
C=1270; O=13; E=2.91; R=4.47; rawP=2.89e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 7 : Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από τον υποδοχέα παραγόντων ανάπτυξης hepatocyte (signaling events mediated by Hepatocyte growth factor receptor).

Database:Pathway Commons pathway Name:Glypican pathway ID:DB_ID:1459			
C=1315; O=14; E=3.01; R=4.65; rawP=6.55e-07; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Database:Pathway Commons pathway Name:Glypican pathway ID:DB_ID:1459			
C=1315; O=14; E=3.01; R=4.65; rawP=6.55e-07; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1665865	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753

Πίνακας 4 8 Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού Glypican (glypican pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Signaling events mediated by VEGFR1 and VEGFR2 ID:DB_ID:1516			
C=1273; O=13; E=2.91; R=4.46; rawP=2.96e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 9: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από τους VEGFR1 και VEGFR2 (signaling events mediated by VEGFR1 and VEGFR2).

Database:Pathway Commons pathway Name:Endothelins ID:DB_ID:1619			
C=1284; O=13; E=2.94; R=4.43; rawP=3.26e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 10: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού ενδοθηλίων (andothelins).

Database:Pathway Commons pathway Name:Plasma membrane estrogen receptor signaling ID:DB_ID:1556			
C=1278; O=13; E=2.92; R=4.45; rawP=3.09e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 11: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού σηματοδότησης του υποδοχέα ειστρογόνων της πλασματικής μεμβράνης (plasma membrane estrogen receptor signaling).

Database:Pathway Commons pathway Name:ErbB1 downstream signaling ID:DB_ID:1602			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 12: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού δευτερογενούς σηματοδότησης ErbB1 (ErbB1 downstream signaling).

Database:Pathway Commons pathway Name:LKB1 signaling events ID:DB_ID:1649			
C=1285; O=13; E=2.94; R=4.42; rawP=3.29e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 13: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού LKB1 γεγονότων σηματοδότησης (LKB1 signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and uPAR-mediated signaling ID:DB_ID:1519			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 14: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού σηματοδότησης που προωθείται από τον πλασμινογόνο ενεργοποιητή τύπου ουρακινάσης μPA και τον υποδεχέα του uPAR (urokinase type plasminogen activator μPA and uPAR mediated signaling).

Database:Pathway Commons pathway Name:ErbB receptor signaling network ID:DB_ID:1573			
C=1288; O=13; E=2.95; R=4.41; rawP=3.37e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 15: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού δικτύου σηματοδότησης του υποδοχέα ErbB (ErbB receptor signaling network).

Database:Pathway Commons pathway Name:VEGF and VEGFR signaling network ID:DB_ID:1575			
C=1281; O=13; E=2.93; R=4.44; rawP=3.18e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 16: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού δικτύου σηματοδότησης των VEGF και VEGFR (VEGF and VEGFR signaling network).

Database:Pathway Commons pathway Name:Arf6 trafficking events ID:DB_ID:1615			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 17: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων μετακίνησης Arf6 πρωτεϊνών (Arf6 trafficking events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Alpha9 beta1 integrin signaling events ID:DB_ID:1578			
C=1282; O=13; E=2.93; R=4.43; rawP=3.20e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 18: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης της πρωτεΐνης ITGA9 (Alpha9 beta 1 integrin signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:EGFR-dependent Endothelin signaling events ID:DB_ID:1603			
C=1266; O=13; E=2.90; R=4.49; rawP=2.79e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Database:Pathway Commons pathway Name:EGFR-dependent Endothelin signaling events ID:DB_ID:1603			
C=1266; O=13; E=2.90; R=4.49; rawP=2.79e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 19: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης ενδοθηλίνων που εξαρτώνται από τον υποδοχέα EGFR (EGFR dependent Endothelin signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Internalization of ErbB1 ID:DB_ID:1509			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855

Database:Pathway Commons pathway Name:Internalization of ErbB1 ID:DB_ID:1509			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 20: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού εσωτερίκευσης της ErbB1 πρωτεΐνης (intemalization of ErbB1).

Database:Pathway Commons pathway Name:IL3-mediated signaling events ID:DB_ID:1564			
C=1272; O=13; E=2.91; R=4.47; rawP=2.94e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 21: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη IL3 (IL3- mediated signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Nectin adhesion pathway ID:DB_ID:1472			
C=1272; O=13; E=2.91; R=4.47; rawP=2.94e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 22: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού πρωτεϊνών προσκόλλησης σε κύτταρα (nectin adhesion pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:PDGF receptor signaling network ID:DB_ID:1497			
C=1269; O=13; E=2.90; R=4.48; rawP=2.86e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 23: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού δικτύου σηματοδότησης του υποδοχέα PDGF (PDGF receptor signaling network).

Database:Pathway Commons pathway Name:Class I PI3K signaling events mediated by Akt ID:DB_ID:1648			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 24: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης του ενζύμου πρώτης τάξης PI3K που προωθούνται από την πρωτεΐνη κινάση Akt (Class I-PI3K signaling events mediated by Akt).

Database:Pathway Commons pathway Name:GMCSF-mediated signaling events ID:DB_ID:1461			
C=1269; O=13; E=2.90; R=4.48; rawP=2.86e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 25: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη GMCSF (GMCSF mediate signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Arf6 signaling events ID:DB_ID:1554			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 26: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης της πρωτεΐνης Arf6 (Arf6 signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:IGF1 pathway ID:DB_ID:1482			
C=1268; O=13; E=2.90; R=4.48; rawP=2.84e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 27: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού πρωτεΐνης IGF1 (IGFI pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:IL5-mediated signaling events ID:DB_ID:1627			
C=1269; O=13; E=2.90; R=4.48; rawP=2.86e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 28: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την ILS (IL5-mediated signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Class I PI3K signaling events ID:DB_ID:1553			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Database:Pathway Commons pathway Name:Class I PI3K signaling events ID:DB_ID:1553			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 29: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης του ενζύμου πρώτης τάξης PI3K(class I-PI3K signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Sphingosine 1-phosphate (S1P) pathway ID:DB_ID:1635			
C=1287; O=13; E=2.94; R=4.42; rawP=3.34e-06; adjP=6.57e-06			

UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 30: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού του λιπιδίου Sphingosine 1-phosphate (S1P) (sphingosine 1-phosphate S1P pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Arf6 downstream pathway ID:DB_ID:1585

C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 31: Υπερεκπροώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού του δευτερογενούς παράγοντα Arf6 (Arf6 downstream pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:EGF receptor (ErbB1) signaling pathway ID:DB_ID:1550			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 32: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού σηματοδότησης του υποδοχέα EGF (EGF receptor -ErbB1 signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Glypican 1 network ID:DB_ID:1492			
C=1276; O=13; E=2.92; R=4.45; rawP=3.04e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 33: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού του δικτύου Glypican 1 (Glypican 1 network).

Database:Pathway Commons pathway Name:S1P1 pathway ID:DB_ID:1594			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 34: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού πρωτεΐνης S1P1 (S1P1 pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Syndecan-1-mediated signaling events ID:DB_ID:1454			
C=1277; O=13; E=2.92; R=4.45; rawP=3.07e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 35: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη Syndecan 1 (syndecan 1- mediated signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:IFN-gamma pathway ID:DB_ID:1529			
C=1273; O=13; E=2.91; R=4.46; rawP=2.96e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 36: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού της γάμα ιντερφερόνης IFN gamma (IFN gamma pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:PAR1-mediated thrombin signaling events ID:DB_ID:1531			
C=1276; O=13; E=2.92; R=4.45; rawP=3.04e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 37: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης θρομβίνης που προωθούνται από το γονίδιο PAR1 (PAR1 mediate thrombin signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:mTOR signaling pathway ID:DB_ID:1571

C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06

UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Database:Pathway Commons pathway Name:mTOR signaling pathway ID:DB_ID:1571			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 38: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού σηματοδότησης της πρωτεΐνης mTOR (mTOR signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Insulin Pathway ID:DB_ID:1466			
C=1265; O=13; E=2.89; R=4.49; rawP=2.76e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 39: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού της ινσουλίνης (insulin pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Thrombin/protease-activated receptor (PAR) pathway ID:DB_ID:1552			
C=1277; O=13; E=2.92; R=4.45; rawP=3.07e-06; adjP=6.57e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 40: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού του ενεργοποιημένου υποδοχέα θρομβίνης/πρωτεάσης –PAR (thrombin/protease activated receptor –PAR pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:TRAIL signaling pathway ID:DB_ID:1480			
C=1304; O=13; E=2.98; R=4.36; rawP=3.87e-06; adjP=7.36e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 41: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού σηματοδότησης της κυτοκίνης TRAIL (TRAIL signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Proteoglycan syndecan-mediated signaling events ID:DB_ID:1637			
C=1322; O=13; E=3.02; R=4.30; rawP=4.50e-06; adjP=8.36e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 42: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεογλυκάνη syndecan (proteoglycan syndecan mediated signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:Beta1 integrin cell surface interactions ID:DB_ID:1517			
C=1328; O=13; E=3.04; R=4.28; rawP=4.73e-06; adjP=8.58e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 43: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού αλληλεπιδράσεων της Beta1 ιντεγκρίνης στην κυτταρική επιφάνεια (Beta1 integrin cell surface interactions).

Database:Pathway Commons pathway Name:Integrin family cell surface interactions ID:DB_ID:1499			
C=1354; O=13; E=3.10; R=4.20; rawP=5.85e-06; adjP=1.04e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1712678	RPS27L	ribosomal protein S27-like	ENSG00000185088
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546

Πίνακας 4 44: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού αλληλεπιδράσεων της οικογένειας των ιντεγκρινών στην κυτταρική επιφάνεια (integrin family cell surface interactions).

Database:Pathway Commons pathway Name:Validated transcriptional targets of Tap63 isoforms ID:DB_ID:1433			
C=54; O=4; E=0.12; R=32.38; rawP=6.86e-06; adjP=1.19e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513

Πίνακας 4 45: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού ισχυρών μεταγραφικών στόχων των Tap63 ισομορφών (validated transcriptional targets of Tap63 isoforms).

Database:Pathway Commons pathway Name:Global Genomic NER (GG-NER) ID:DB_ID:600			
C=33; O=3; E=0.08; R=39.74; rawP=5.78e-05; adjP=9.80e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 4 46: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της επιδιορθωτικής οδού Global Genomic NER (GG NER) (Global genomic NER- GG NER).

Database:Pathway Commons pathway Name:p63 transcription factor network ID:DB_ID:1541			
C=104; O=4; E=0.24; R=16.81; rawP=9.18e-05; adjP=0.0002			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1799319	FDXR	ferredoxin reductase	ENSG00000161513

Πίνακας 4 47: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού του δικτύου μεταγραφικών παραγόντων p63 (p63 transcription factor network).

Database:Pathway Commons pathway Name:Nucleotide Excision Repair ID:DB_ID:599			
C=49; O=3; E=0.11; R=26.77; rawP=0.0002; adjP=0.0003			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 4 48: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού επιδιόρθωσης αφαίρεσης νουκλεοτιδίων (nucleotide excision repair).

Database:Pathway Commons pathway Name: Dual incision reaction in GG-NER ID:DB_ID:654			
C=20; O=2; E=0.05; R=43.72; rawP=0.0009; adjP=0.0014			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 4 49: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού αντίδρασης διπλής τομής στο μηχανισμό GG NER (dual incision reaction in GG NER).

Database:Pathway Commons pathway Name: Formation of incision complex in GG-NER ID:DB_ID:598			
C=20; O=2; E=0.05; R=43.72; rawP=0.0009; adjP=0.0014			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 4 50: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού σχηματισμού συμπλόκου τομών στο μηχανισμό GG NER (formation of incision complex in GG NER).

Database:Pathway Commons pathway Name:DNA Repair ID:DB_ID:564			
C=104; O=3; E=0.24; R=12.61; rawP=0.0017; adjP=0.0026			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 4 51: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού επιδιόρθωσης DNA (DNA repair).

Database:Pathway Commons pathway Name:IL12-mediated signaling events ID:DB_ID:1633			
C=108; O=3; E=0.25; R=12.14; rawP=0.0019; adjP=0.0029			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649

Πίνακας 4 52: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη IL12 (IL12 mediated signaling events).

Database:Pathway Commons pathway Name:Chemokine receptors bind chemokines ID:DB_ID:455			
C=39; O=2; E=0.09; R=22.42; rawP=0.0036; adjP=0.0053			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755

Πίνακας 4 53: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού υποδοχέων χημειοκινών (chemokine receptors bind chemokines).

Database:Pathway Commons pathway Name:BCR signaling pathway ID:DB_ID:1513			
C=66; O=2; E=0.15; R=13.25; rawP=0.0100; adjP=0.0144			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 4 54: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού σηματοδότησης του υποδοχέα πρωτεϊνών BCR (BCR signaling pathway).

Database:Pathway Commons pathway Name:TCR signaling in naïve CD8+ T cells ID:DB_ID:1521			
C=127; O=2; E=0.29; R=6.88; rawP=0.0341; adjP=0.0484			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1794594	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2 (calcium and DAG-regulated)	ENSG00000068831

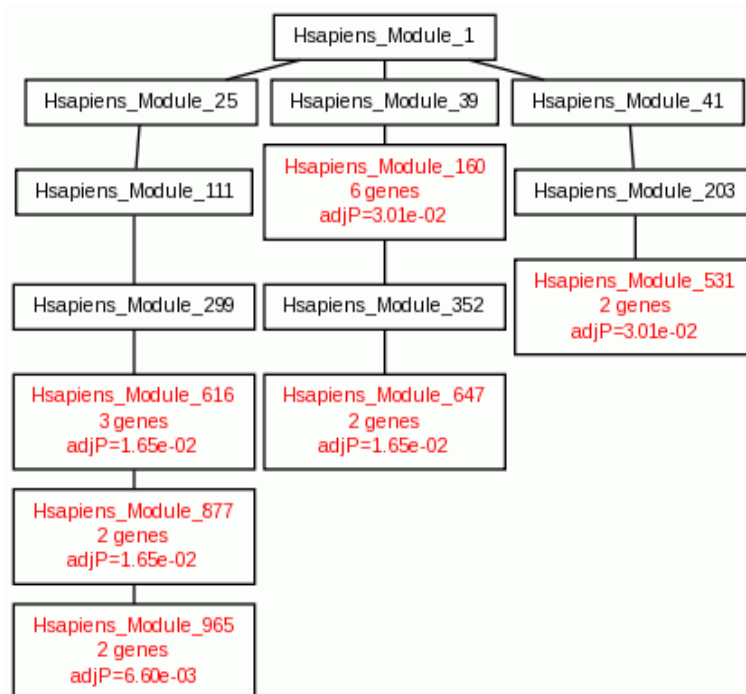
Πίνακας 4 55: Υπερεκπροσώπηση του όρου της Pathway Commons οδού της οδού TCR σηματοδότησης σε πρώιμα T CD8+ κύτταρα (TCR signaling in naïve CD8+ T cells).

3.1.5 Transcription Factor Analysis

Database:Transcription Target Name:hsa_V\$NFKAPPAB_01 ID:DB_ID:1874			
C=247; O=5; E=0.56; R=8.85; rawP=0.0002; adjP=0.0200			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1721833	IER5	immediate early response 5	ENSG00000162783
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604

Πίνακας 5 1: Υπερεκπροσώπηση του όρου της ανάλυσης μεταγραφικών στόχων (Transcription Target) του NFKAPPAB_01 παράγοντα (hsa_V\$NFKAPPAB_01).

3.1.6 Protein Interaction Network Module Analysis



Εικόνα 9: Δίκτυο από υπερεκπροσωπήσεις όρων από την ανάλυση της αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών

Αναλυτικά:

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_965 ID:DB_ID:965 Related Function Network View			
C=10; O=2; E=0.03; R=71.61; rawP=0.0003; adjP=0.0066			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 6 1: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 965 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_616 ID:DB_ID:616 Related Function Network View			
C=103; O=3; E=0.29; R=10.43; rawP=0.0030; adjP=0.0165			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 6 2: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 616 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_877 ID:DB_ID:877 Related Function Network View			
C=23; O=2; E=0.06; R=31.13; rawP=0.0019; adjP=0.0165			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 6 3: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 877 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_647 ID:DB_ID:647 Related Function Network View			
C=29; O=2; E=0.08; R=24.69; rawP=0.0029; adjP=0.0165			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 6 4: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 947 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_160 ID:DB_ID:160 Related Function Network View			
C=633; O=6; E=1.77; R=3.39; rawP=0.0078; adjP=0.0301			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1721833	IER5	immediate early response 5	ENSG00000162783
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1771264	ELL3	elongation factor RNA polymerase II-like 3	ENSG00000128886
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 6 5: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 160 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

Database:PPI Name:Hsapiens_Module_531 ID:DB_ID:531 Related Function Network View			
C=49; O=2; E=0.14; R=14.61; rawP=0.0082; adjP=0.0301			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604

Πίνακας 6 6: Υπερέκπρωση της πρωτεΐνης 531 από την ανάλυση δικτύου αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών (Protein Interaction Network Module Analysis).

3.1.7 Cytogenetic Band Analysis

Hsachr1q25 : Το chr1 αναφέρεται στο πρώτο χρωμόσωμα σε μέγεθος, το q αναφέρεται στο μέγεθος-q=μεγάλο σε μέγεθος, p=μικρό σε μέγεθος και το 25 στο τέλος αντιστοιχεί στην αρίθμηση των μπαντών.

Database:Chromosome Position Name:hsachr1q25 ID:DB_ID:11177			
C=63; O=2; E=0.14; R=13.88; rawP=0.0091; adjP=0.0455			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1721833	IER5	immediate early response 5	ENSG00000162783
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 7 2: Υπερεκπροσώπηση του όρου hsachr1q25 από την ανάλυση της κυτταρογενετικής σύνδεσης (cytogenetic band analysis).

Database:Chromosome Position Name:hsachr17q23 ID:DB_ID:11041			
C=49; O=2; E=0.11; R=17.84; rawP=0.0056; adjP=0.0455			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 7 3: Υπερεκπροσώπηση του όρου hsachr1q23 από την ανάλυση της κυτταρογενετικής σύνδεσης (cytogenetic band analysis).

3.1.8 Disease Association Analysis

Database:disease Name:Li-Fraumeni syndrome ID:DB_ID:PA165108952			
C=161; O=8; E=0.37; R=21.72; rawP=2.64e-09; adjP=3.48e-07			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1814282	AEN	apoptosis enhancing nuclease	ENSG00000181026
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1800626	SESN1	sestrin 1	ENSG00000080546
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1774083	TRIAP1	TP53 regulated inhibitor of apoptosis 1	ENSG00000170855
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 8 1: Υπερεκπροσώπηση του συνδρόμου Li-Fraumeni από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Immune System Diseases ID:DB_ID:PA444602			
C=598; O=11; E=1.37; R=8.04; rawP=6.61e-08; adjP=4.36e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218

Πίνακας 8 2: Υπερεκπροσώπηση των ασθενειών του ανοσοποιητικού συστήματος από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Waldenstrom Macroglobulinemia ID:DB_ID:PA444850			
C=63; O=5; E=0.14; R=34.70; rawP=3.10e-07; adjP=1.36e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 3: Υπερεκπροσώπηση του είδους καρκίνου Waldenström's macroglobulinemia από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Autoimmune Diseases ID:DB_ID:PA443464			
C=360; O=8; E=0.82; R=9.71; rawP=1.31e-06; adjP=4.32e-05			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 4: Υπερεκπροσώπηση των αυτοάνοσων νοσημάτων από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell ID:DB_ID:PA446169			
C=124; O=5; E=0.28; R=17.63; rawP=8.97e-06; adjP=0.0002			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 5: Υπερεκπροσώπηση του είδους χρόνιας λευχαιμίας Lymphocytic, B-cell από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia, B-Cell ID:DB_ID:PA446156			
C=127; O=5; E=0.29; R=17.21; rawP=1.01e-05; adjP=0.0002			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 6: Υπερεκπροσώπηση του είδους λευχαιμίας Lymphocytic, B-cell από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Hemostatic Disorders ID:DB_ID:PA446895			
C=114; O=5; E=0.26; R=19.17; rawP=5.95e-06; adjP=0.0002			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 7: Υπερεκπροσώπηση του είδους αιμοστατικών διαταραχών ,από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia ID:DB_ID:PA444750			
C=398; O=7; E=0.91; R=7.69; rawP=2.96e-05; adjP=0.0004			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 8: Υπερεκπροσώπηση λευχαιμίας από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis)

Database:disease Name:Connective Tissue Diseases ID:DB_ID:PA443780			
C=265; O=6; E=0.61; R=9.90; rawP=2.87e-05; adjP=0.0004			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 9: Υπερεκπροσώπηση του είδους ασθενειών που προσβάλλουν συνδετικούς ιστούς ,από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Neoplasms, Radiation-Induced ID:DB_ID:PA445074			
C=81; O=4; E=0.19; R=21.59; rawP=3.45e-05; adjP=0.0005			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 8 10: Υπερεκπροσώπηση των νεοπλασματικών όγκων που προκαλούνται από ακτινοβολία ,από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Transplantation ID:DB_ID:PA134850491			
C=189; O=5; E=0.43; R=11.57; rawP=6.81e-05; adjP=0.0007			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154

Πίνακας 8 11: Υπερεκπροσώπηση των μεταμοσχεύσεων ,από την ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Virus Diseases ID:DB_ID:PA446038			
C=460; O=7; E=1.05; R=6.65; rawP=7.40e-05; adjP=0.0007			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 12: Υπερεκπροσώπηση των ιογενών ασθενειών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma ID:DB_ID:PA444840			
C=310; O=6; E=0.71; R=8.46; rawP=6.89e-05; adjP=0.0007			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 13: Υπερεκπροσώπηση λεμφωμάτων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphatic Diseases ID:DB_ID:PA444833			
C=316; O=6; E=0.72; R=8.30; rawP=7.66e-05; adjP=0.0007			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 14: Υπερεκπροσώπηση ασθενειών των λεμφαδένων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:cancer or viral infections ID:DB_ID:PA128407012			
C=828; O=9; E=1.89; R=4.75; rawP=8.47e-05; adjP=0.0007			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594

Πίνακας 8 15: Υπερεκπροσώπηση καρκινικών ή ιογενών μολύνσεων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Osteosarcoma ID:DB_ID:PA445601			
C=116; O=4; E=0.27; R=15.07; rawP=0.0001; adjP=0.0008			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 8 16: Υπερεκπροσώπηση οστεοσαρκωμάτων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoproliferative Disorders ID:DB_ID:PA444849			
C=330; O=6; E=0.75; R=7.95; rawP=9.72e-05; adjP=0.0008			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 17: Υπερεκπροσώπηση, λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoid leukemia NOS ID:DB_ID:PA165108377			
C=228; O=5; E=0.52; R=9.59; rawP=0.0002; adjP=0.0014			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 18: Υπερεκπροσώπηση της λεμφοειδούς λευχαιμίας NOS στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia, Lymphoid ID:DB_ID:PA444756			
C=228; O=5; E=0.52; R=9.59; rawP=0.0002; adjP=0.0014			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 19: Υπερεκπροσώπηση της λεμφοειδούς λευχαιμίας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia, T-Cell ID:DB_ID:PA446165			
C=155; O=4; E=0.35; R=11.28; rawP=0.0004; adjP=0.0025			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 8 20: Υπερεκπροσώπηση του είδους λευχαιμίας T-cell στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, Non-Hodgkin ID:DB_ID:PA444845			
C=153; O=4; E=0.35; R=11.43; rawP=0.0004; adjP=0.0025			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 21: Υπερεκπροσώπηση όλων των ειδών λεμφωμάτων, εκτός από το λέμφωμα Hodgkin στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell ID:DB_ID:PA446167			
C=66; O=3; E=0.15; R=19.87; rawP=0.0005; adjP=0.0027			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 8 22: Υπερεκπροσώπηση του είδους T-cell λευχαιμίας-λεμφώματος που εμφανίζεται σε ενήλικες στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Moyamoya Disease ID:DB_ID:PA444975			
C=15; O=2; E=0.03; R=58.29; rawP=0.0005; adjP=0.0027			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1772521	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	ENSG00000120254

Πίνακας 8 23: Υπερεκπροσώπηση του εγκεφαλικού συνδρόμου στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Leukemia, Biphenotypic, Acute ID:DB_ID:PA446163			
C=15; O=2; E=0.03; R=58.29; rawP=0.0005; adjP=0.0027			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 24: Υπερεκπροσώπηση του είδους διφαινοτυπικής οξείας λευχαιμίας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, Large-Cell, Diffuse ID:DB_ID:PA446313			
C=80; O=3; E=0.18; R=16.39; rawP=0.0008; adjP=0.0042			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 25: Υπερεκπροσώπηση του είδους λεμφώματος διάχυσης κυττάρων μεγαλύτερων του φυσιολογικού στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, Low-Grade ID:DB_ID:PA446307			
C=192; O=4; E=0.44; R=9.11; rawP=0.0009; adjP=0.0044			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 26: Υπερεκπροσώπηση χαμηλού βαθμού λεμφώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, B-Cell ID:DB_ID:PA446304			
C=187; O=4; E=0.43; R=9.35; rawP=0.0009; adjP=0.0044			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 27: Υπερεκπροσώπηση B-cell λεμφώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lentivirus Infections ID:DB_ID:PA446295			
C=352; O=5; E=0.81; R=6.21; rawP=0.0012; adjP=0.0053			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 28: Υπερεκπροσώπηση μολύνσεων που αργούν να επωασθούν στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Sexually Transmitted Diseases ID:DB_ID:PA445640			
C=354; O=5; E=0.81; R=6.17; rawP=0.0012; adjP=0.0053			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 29: Υπερεκπροσώπηση σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Xeroderma Pigmentosum ID:DB_ID:PA446087			
C=92; O=3; E=0.21; R=14.26; rawP=0.0012; adjP=0.0053			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 30: Υπερεκπροσώπηση της γενετικής διαταραχής xeroderma pigmentosum στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:HIV Infections ID:DB_ID:PA446213			
C=359; O=5; E=0.82; R=6.09; rawP=0.0013; adjP=0.0054			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 31: Υπερεκπροσώπηση των μολύνσεων από τον ιό HIV στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Retroviridae Infections ID:DB_ID:PA445546			
C=358; O=5; E=0.82; R=6.11; rawP=0.0013; adjP=0.0054			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 32: Υπερεκπροσώπηση των μολύνσεων που προκαλούνται από τους ιούς Retriviridae στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Arthritis, Rheumatoid ID:DB_ID:PA443434			
C=218; O=4; E=0.50; R=8.02; rawP=0.0015; adjP=0.0060			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 8 33: Υπερεκπροσώπηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Carcinoma, Small Cell ID:DB_ID:PA446661			
C=220; O=4; E=0.50; R=7.95; rawP=0.0016; adjP=0.0062			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1760315	VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains	ENSG00000167992
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 34: Υπερεκπροσώπηση του κακοήθους καρκίνου μικρών κυττάρων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Hepatitis B ID:DB_ID:PA444437			
C=103; O=3; E=0.24; R=12.73; rawP=0.0017; adjP=0.0064			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1760315	VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains	ENSG00000167992

Πίνακας 8 35: Υπερεκπροσώπηση της Ηπατίτιδας Β στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Dermatitis, Contact ID:DB_ID:PA443880			
C=29; O=2; E=0.07; R=30.15; rawP=0.0020; adjP=0.0073			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 36: Υπερεκπροσώπηση του είδους μόλυνσης του δέρματος (δερματίτιδα) στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Multiple Myeloma ID:DB_ID:PA444985			
C=111; O=3; E=0.25; R=11.82; rawP=0.0021; adjP=0.0075			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 37: Υπερεκπροσώπηση του πολλαπλού μυελώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Photosensitivity Disorders ID:DB_ID:PA445320			
C=34; O=2; E=0.08; R=25.72; rawP=0.0027; adjP=0.0094			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 38: Υπερεκπροσώπηση των διαταραχών φωτοευαισθησίας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Skin and Connective Tissue Diseases ID:DB_ID:PA446482			
C=428; O=5; E=0.98; R=5.11; rawP=0.0028; adjP=0.0095			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 8 39: Υπερεκπροσώπηση των δερματικών ασθενειών και των ασθενειών των συνδετικών ιστών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Cockayne Syndrome ID:DB_ID:PA443746			
C=38; O=2; E=0.09; R=23.01; rawP=0.0034; adjP=0.0105			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 40: Υπερεκπροσώπηση του συνδρόμου Cockayne στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Infection ID:DB_ID:PA444614			
C=448; O=5; E=1.02; R=4.88; rawP=0.0034; adjP=0.0105			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 41: Υπερεκπροσώπηση των μολύνσεων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Skin Neoplasms ID:DB_ID:PA445683			
C=134; O=3; E=0.31; R=9.79; rawP=0.0035; adjP=0.0105			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 42: Υπερεκπροσώπηση νεοπλασματικών ασθενειών του δέρματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Hodgkin Disease ID:DB_ID:PA444485			
C=132; O=3; E=0.30; R=9.94; rawP=0.0034; adjP=0.0105			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 8 43: Υπερεκπροσώπηση της ασθένειας του Hodgkin στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Hemorrhagic Disorders ID:DB_ID:PA444421			
C=133; O=3; E=0.30; R=9.86; rawP=0.0035; adjP=0.0105			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 44: Υπερεκπροσώπηση διαταραχών που προκαλούν αιμορραγία στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Arthritis ID:DB_ID:PA443430			
C=277; O=4; E=0.63; R=6.31; rawP=0.0036; adjP=0.0106			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 8 45: Υπερεκπροσώπηση της ασθένειας της αρθρίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name: Crohn Disease ID:DB_ID:PA443815			
C=147; O=3; E=0.34; R=8.92; rawP=0.0046; adjP=0.0132			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604

Πίνακας 8 46: Υπερεκπροσώπηση του συνδρόμου του Crohn στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name: Pathologic Processes ID:DB_ID:PA445265			
C=496; O=5; E=1.13; R=4.41; rawP=0.0052; adjP=0.0137			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154

Πίνακας 8 47: Υπερεκπροσώπηση παθολογικών ασθενειών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Neoplasms ID:DB_ID:PA445062			
C=710; O=6; E=1.62; R=3.69; rawP=0.0052; adjP=0.0137			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889
ILMN_1670875	PPM1D	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1D	ENSG00000170836

Πίνακας 8 48: Υπερεκπροσώπηση όγκων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, T-Cell, Peripheral ID:DB_ID:PA446321			
C=46; O=2; E=0.11; R=19.01; rawP=0.0050; adjP=0.0137			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 8 49: Υπερεκπροσώπηση περιφερειακών T-cell λεμφωμάτων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Colonic Neoplasms ID:DB_ID:PA443756			
C=153; O=3; E=0.35; R=8.57; rawP=0.0051; adjP=0.0137			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 50: Υπερεκπροσώπηση όγκων του παχέος εντέρου στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Necrosis ID:DB_ID:PA445051			
C=314; O=4; E=0.72; R=5.57; rawP=0.0056; adjP=0.0145			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1763104	TRAF4	TNF receptor-associated factor 4	ENSG00000076604
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 51: Υπερεκπροσώπηση νέκρωσης ιστών ή κυττάρων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Gastroenteritis ID:DB_ID:PA444253			
C=177; O=3; E=0.40; R=7.41; rawP=0.0077; adjP=0.0195			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246

Πίνακας 8 52: Υπερεκπροσώπηση γαστρεντερίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Burkitt Lymphoma ID:DB_ID:PA443580			
C=63; O=2; E=0.14; R=13.88; rawP=0.0091; adjP=0.0222			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 8 53: Υπερεκπροσώπηση του λεμφώματος Burkitt στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Autoimmune Thyroid Disease ID:DB_ID:PA153627493			
C=62; O=2; E=0.14; R=14.10; rawP=0.0089; adjP=0.0222			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 54: Υπερεκπροσώπηση της αυτοάνοσου νοσήματος του θυρεοειδή στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Immunologic Deficiency Syndromes ID:DB_ID:PA444601			
C=382; O=4; E=0.87; R=4.58; rawP=0.0110; adjP=0.0264			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1761733	HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II, DM beta	ENSG00000242574

Πίνακας 8 55: Υπερεκπροσώπηση συνδρόμων ανοσοποιητικής ανεπάρκειας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Neoplasm of unspecified nature of digestive system ID:DB_ID:PA165108442			
C=390; O=4; E=0.89; R=4.48; rawP=0.0119; adjP=0.0276			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1760315	VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains	ENSG00000167992
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 56: Υπερεκπροσώπηση νεοπλασμάτων αδιευκρίνιστου είδους στο πεπτικό σύστημα στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Laryngeal Neoplasms ID:DB_ID:PA444719			
C=72; O=2; E=0.16; R=12.14; rawP=0.0118; adjP=0.0276			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1694177	PCNA	proliferating cell nuclear antigen	ENSG00000132646

Πίνακας 8 57: Υπερεκπροσώπηση λαρυγγικών όγκων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Bronchiolitis ID:DB_ID:PA443567			
C=210; O=3; E=0.48; R=6.25; rawP=0.0122; adjP=0.0278			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649

Πίνακας 8 58: Υπερεκπροσώπηση της βραγχιολίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Melanoma ID:DB_ID:PA444903			
C=215; O=3; E=0.49; R=6.10; rawP=0.0130; adjP=0.0283			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 59: Υπερεκπροσώπηση του μελανώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Rheumatic Diseases ID:DB_ID:PA445555			
C=217; O=3; E=0.50; R=6.04; rawP=0.0133; adjP=0.0283			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 8 60: Υπερεκπροσώπηση ρευματοειδών ασθενειών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Lymphoma, Follicular ID:DB_ID:PA444841			
C=75; O=2; E=0.17; R=11.66; rawP=0.0127; adjP=0.0283			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1798204	IL21R	interleukin 21 receptor	ENSG00000103522

Πίνακας 8 61: Υπερεκπροσώπηση ωοθυλακικών λεμφωμάτων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Precancerous Conditions ID:DB_ID:PA445401			
C=76; O=2; E=0.17; R=11.50; rawP=0.0131; adjP=0.0283			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 62: Υπερεκπροσώπηση προκαρκινικών συνθηκών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Carcinoma, Squamous Cell ID:DB_ID:PA443626			
C=222; O=3; E=0.51; R=5.91; rawP=0.0141; adjP=0.0295			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154

Πίνακας 8 63: Υπερεκπροσώπηση μικροκυτταρικού καρκινώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Liver Neoplasms ID:DB_ID:PA444804			
C=225; O=3; E=0.51; R=5.83; rawP=0.0147; adjP=0.0299			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1760315	VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains	ENSG00000167992
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 64: Υπερεκπροσώπηση νεοπλασμάτων στο συκώτι στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Bronchitis ID:DB_ID:PA443570			
C=224; O=3; E=0.51; R=5.85; rawP=0.0145; adjP=0.0299			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1716736	CD80	CD80 molecule	ENSG00000121594
ILMN_1779324	GZMA	granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	ENSG00000145649

Πίνακας 8 65: Υπερεκπροσώπηση βρογχίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Pigmentation Disorders ID:DB_ID:PA445325			
C=82; O=2; E=0.19; R=10.66; rawP=0.0151; adjP=0.0302			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 66: Υπερεκπροσώπηση διαταραχών χρωστικών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Dermatitis, Atopic ID:DB_ID:PA443879			
C=86; O=2; E=0.20; R=10.17; rawP=0.0165; adjP=0.0325			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 8 67: Υπερεκπροσώπηση ατοπικής δερματίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Muscle Neoplasms ID:DB_ID:PA446796			
C=100; O=2; E=0.23; R=8.74; rawP=0.0219; adjP=0.0419			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154

Πίνακας 8 68: Υπερεκπροσώπηση μυϊκών νεοπλασμάτων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Neoplasms, Basal Cell ID:DB_ID:PA446668			
C=100; O=2; E=0.23; R=8.74; rawP=0.0219; adjP=0.0419			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1654262	ZMAT3	zinc finger, matrin-type 3	ENSG00000172667

Πίνακας 8 69: Υπερεκπροσώπηση του βασικού κυτταρικού καρκινώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name: Dermatitis ID:DB_ID:PA443875			
C=106; O=2; E=0.24; R=8.25; rawP=0.0245; adjP=0.0455			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1745356	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	ENSG00000138755
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 8 70: Υπερεκπροσώπηση δερματίτιδας στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Disease Susceptibility ID:DB_ID:PA443919			
C=729; O=5; E=1.67; R=3.00; rawP=0.0245; adjP=0.0455			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1772521	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	ENSG00000120254
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586
ILMN_1775235	AFF3	AF4/FMR2 family, member 3	ENSG00000144218
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 8 71: Υπερεκπροσώπηση της ευαισθησίας σε ασθένειες στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Myosarcoma ID:DB_ID:PA445027			
C=107; O=2; E=0.24; R=8.17; rawP=0.0249; adjP=0.0457			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154

Πίνακας 8 72: Υπερεκπροσώπηση μυοσαρκώματος στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Tumor Virus Infections ID:DB_ID:PA445967			
C=113; O=2; E=0.26; R=7.74; rawP=0.0275; adjP=0.0494			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1802653	EBI3	Epstein-Barr virus induced 3	ENSG00000105246
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 73: Υπερεκπροσώπηση ιογενών λοιμώξεων όγκων στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

Database:disease Name:Intestinal Diseases ID:DB_ID:PA444632			
C=287; O=3; E=0.66; R=4.57; rawP=0.0277; adjP=0.0494			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1684306	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1688780	S100A4	S100 calcium binding protein A4	ENSG00000196154
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 8 74: Υπερεκπροσώπηση εντερικών ασθενειών στην ανάλυση ασθενειών (disease analysis).

3.1.9 Drug Association Analysis

Database:drug Name:lomustine ID:DB_ID:PA164749407			
C=10; O=3; E=0.02; R=131.15; rawP=1.32e-06; adjP=6.60e-06			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 9 1: Υπερεκπροσώπηση της χημικής ένωσης lomustine στην ανάλυση ουσιών (drug analysis).

Database:drug Name:immune globulin ID:DB_ID:PA164754884					
C=397; O=8; E=0.91; R=8.81; rawP=2.72e-06; adjP=6.80e-06					
UserID	Value	Gene Symbol	Gene Name	EntrezGene	Ensembl
ILMN_1690907	NA	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	1235	ENSG00000112486
ILMN_1760247	NA	CD70	CD70 molecule	970	ENSG00000125726
ILMN_1659227	NA	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	973	ENSG00000105369
ILMN_1734878	NA	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	973	ENSG00000105369
ILMN_1716736	NA	CD80	CD80 molecule	941	ENSG00000121594
ILMN_1700147	NA	VPREB3	pre-B lymphocyte 3	29802	ENSG00000128218
ILMN_1746175	NA	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	7292	ENSG00000117586
ILMN_1699265	NA	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	8795	ENSG00000120889
ILMN_1789636	NA	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	974	ENSG00000007312
ILMN_1737441	NA	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	974	ENSG00000007312

Πίνακας 9 2: Υπερεκπροσώπηση του αντισώματος immune globulin στην ανάλυση ουσιών (drug analysis).

Database:drug Name:imiquimod ID:DB_ID:PA449972			
C=22; O=2; E=0.05; R=39.74; rawP=0.0011; adjP=0.0018			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574

Πίνακας 9 3: Υπερεκπροσώπηση του τροποποιητή του ανοσοποιητικού συστήματος imiquimod στην ανάλυση ουσιών (drug analysis).

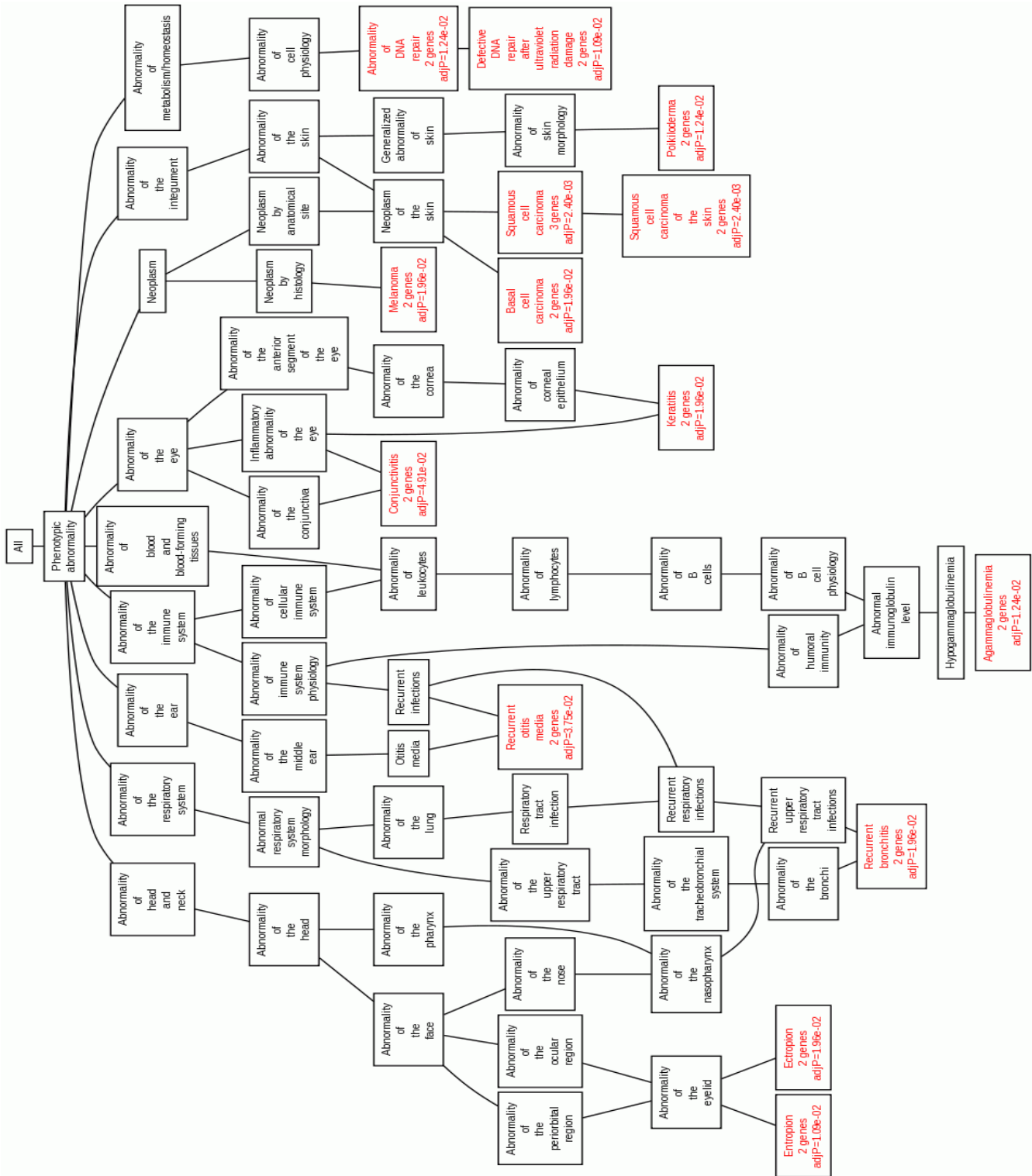
Database:drug Name:azacitidine ID:DB_ID:PA451996			
C=93; O=2; E=0.21; R=9.40; rawP=0.0192; adjP=0.0240			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1760247	CD70	CD70 molecule	ENSG00000125726
ILMN_1694075	GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	ENSG00000116717

Πίνακας 9 4: Υπερεκπροσώπηση του νουκλεοτιδίου azacitidine στην ανάλυση ουσιών (drug analysis).

Database:drug Name:cisplatin ID:DB_ID:PA449014			
C=126; O=2; E=0.29; R=6.94; rawP=0.0336; adjP=0.0336			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 9 5: Υπερεκπροσώπηση του συμπλόκου .cis-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσου (cisplatin) στην ανάλυση ουσιών (drug analysis).

3.1.10 Phenotype Analysis



Database:Phenotype Name:Squamous cell carcinoma ID:HP:0002860			
C=16; O=3; E=0.07; R=42.00; rawP=3.59e-05; adjP=0.0024			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767
ILMN_1699265	TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	ENSG00000120889

Πίνακας 10 1: Υπερεκπροσώπηση του πλακώδους καρκινώματος (squamous cell carcinoma) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Squamous cell carcinoma of the skin ID:HP:0006739			
C=3; O=2; E=0.01; R=149.33; rawP=5.42e-05; adjP=0.0024			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 2: Υπερεκπροσώπηση του πλακώδους καρκινώματος του δέρματος (squamous cell carcinoma of the skin) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Entropion ID:HP:0000621			
C=8; O=2; E=0.04; R=56.00; rawP=0.0005; adjP=0.0109			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 3: Υπερεκπροσώπηση της στροφής του βλεφάρου προς τα μέσα (entropion) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Defective DNA repair after ultraviolet radiation damage ID:HP:0003079			
C=7; O=2; E=0.03; R=64.00; rawP=0.0004; adjP=0.0109			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 4: Υπερεκπροσώπηση της επιδιόρθωσης ελαττωματικού DNA μετά από βλάβη λόγω υπεριώδους ακτινοβολίας (Defective DNA repair after ultraviolet radiation damage) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Agammaglobulinemia ID:HP:0004432			
C=10; O=2; E=0.04; R=44.80; rawP=0.0008; adjP=0.0124			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 10 5: Υπερεκπροσώπηση της διαταραχής Agammaglobulinemia από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Poikiloderma ID:HP:0001029			
C=11; O=2; E=0.05; R=40.73; rawP=0.0010; adjP=0.0124			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 6: Υπερεκπροσώπηση της ασθένειας του δέρματος Poikiloderma από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Abnormality of DNA repair ID:HP:0003254			
C=11; O=2; E=0.05; R=40.73; rawP=0.0010; adjP=0.0124			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 7: Υπερεκπροσώπηση της ανωμαλίας της επιδιόρθωσης του DNA από την ανάλυση φαινοτύπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Melanoma ID:HP:0002861			
C=17; O=2; E=0.08; R=26.35; rawP=0.0024; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 8: Υπερεκπροσώπηση μελανώματος (melanoma) από την ανάλυση φαινοτύπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Recurrent bronchitis ID:HP:0002837			
C=15; O=2; E=0.07; R=29.87; rawP=0.0018; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 10 9: Υπερεκπροσώπηση της υποτροπιάζουσας βρογχίτιδας (recurrent bronchitis) από την ανάλυση φαινοτύπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Keratitis ID:HP:0000491			
C=18; O=2; E=0.08; R=24.89; rawP=0.0027; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 10: Υπερεκπροσώπηση κερατίτιδας (keratitis) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Ectropion ID:HP:0000656			
C=18; O=2; E=0.08; R=24.89; rawP=0.0027; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 11: : Υπερεκπροσώπηση της στροφής του βλεφάρου προς τα έξω (ectropion) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Basal cell carcinoma ID:HP:0002671			
C=18; O=2; E=0.08; R=24.89; rawP=0.0027; adjP=0.0196			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 12: Υπερεκπροσώπηση του βασικού κυτταρικού καρκινώματος (Basal cell carcinoma) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis).

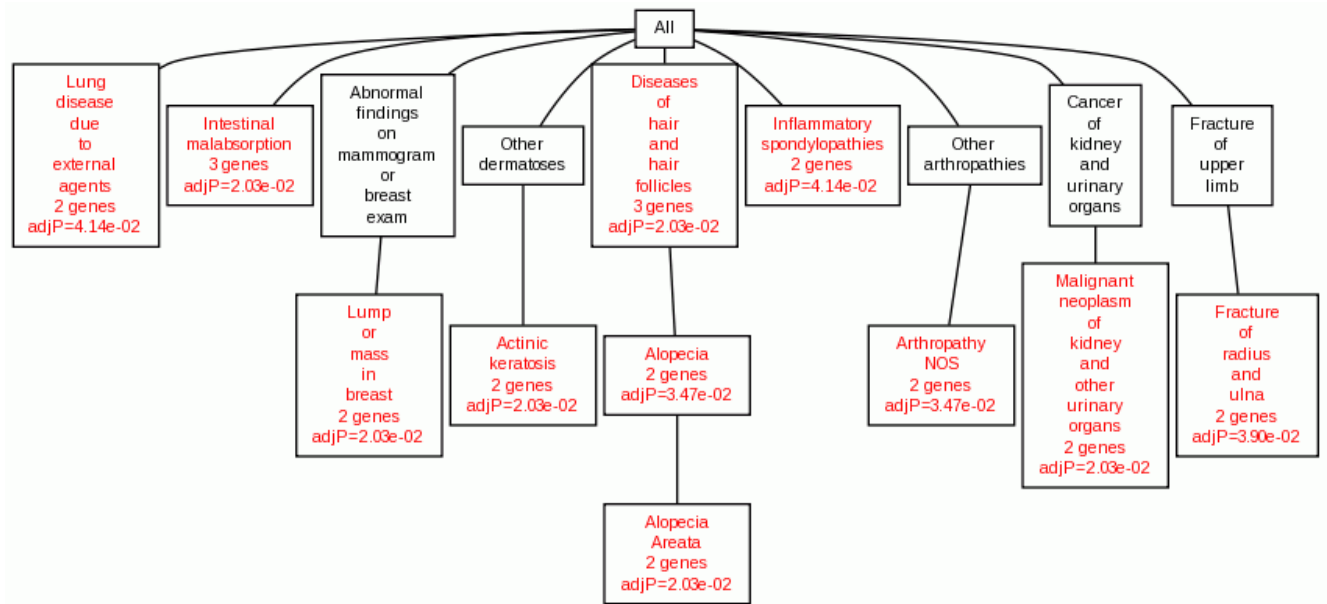
Database:Phenotype Name:Recurrent otitis media ID:HP:0000403			
C=26; O=2; E=0.12; R=17.23; rawP=0.0056; adjP=0.0375			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1659227	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1734878	CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	ENSG00000105369
ILMN_1789636	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312
ILMN_1737441	CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	ENSG00000007312

Πίνακας 10 13: Υπερεκπροσώπηση της καθ' υποτροπήν μέσης ωτίτιδας (Recurrent otitis media) από την ανάλυση φαινοτύπου (phenotype analysis).

Database:Phenotype Name:Conjunctivitis ID:HP:0000509			
C=31; O=2; E=0.14; R=14.45; rawP=0.0079; adjP=0.0491			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1660817	DDB2	damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	ENSG00000134574
ILMN_1790807	XPC	xeroderma pigmentosum, complementation group C	ENSG00000154767

Πίνακας 10 14: Υπερεκπροσώπηση της επιπεφυκίτιδας (Conjunctivitis) από την ανάλυση φαινοτύπου (phenotype analysis).

3.1.11 PheWAS Analysis



Εικόνα 10: Δίκτυο από υπερεκπροσωπήσεις όρων της ανάλυσης PheWas, λόγω ακτινοβολίας, καθώς και η σχέση που έχουν μεταξύ τους οι όροι αυτοί.

Database:PheWAS Name:Intestinal malabsorption ID:PheWAS:557			
C=120; O=3; E=0.37; R=8.04; rawP=0.0036; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1671703	ACTA2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	ENSG00000107796
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 11 1: Υπερεκπρόσωπηση του συνδρόμου δυσασπορρόφησης εντέρου (Intestinal malabsorption) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Lump or mass in breast ID:PheWAS:611.3			
C=37; O=2; E=0.12; R=17.37; rawP=0.0049; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1772521	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	ENSG00000120254

Πίνακας 11 2: Υπερεκπρόσωπηση εξογκώματος στο μαστό (Lump or mass in breast) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Malignant neoplasm of kidney and other urinary organs ID:PheWAS:189.4			
C=29; O=2; E=0.09; R=22.17; rawP=0.0030; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 11 3: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης κακοήθους νεοπλασματος στο νεφρό και στα ουρικά όργανα (Malignant neoplasm of kidney and other urinary organs) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Diseases of hair and hair follicles ID:PheWAS:704			
C=131; O=3; E=0.41; R=7.36; rawP=0.0047; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1772521	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	ENSG00000120254
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 11 4: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης ασθενειών των μαλλιών και των θυλάκων της τρίχας (Diseases of hair and hair follicles) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Actinic keratosis ID:PheWAS:702.1			
C=40; O=2; E=0.12; R=16.07; rawP=0.0058; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 11 5: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης ακτινικής κεράτωσης (Actinic keratosis) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Alopecia Areata ID:PheWAS:704.11			
C=35; O=2; E=0.11; R=18.37; rawP=0.0044; adjP=0.0203			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 11 6: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης του είδους αλωπεκίας Areata από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Alopecia ID:PheWAS:704.1			
C=61; O=2; E=0.19; R=10.54; rawP=0.0132; adjP=0.0347			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 11 7: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης αλωπεκίας (Alopecia) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Arthropathy NOS ID:PheWAS:716.9			
C=59; O=2; E=0.18; R=10.89; rawP=0.0123; adjP=0.0347			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 11 8: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης αρθροπάθειας (Arthropathy) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Fracture of radius and ulna ID:PheWAS:803.2			
C=69; O=2; E=0.21; R=9.32; rawP=0.0167; adjP=0.0390			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265

Πίνακας 11 9: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης κατάγματος της κερκίδας και της ωλένης (Name:Fracture of radius and ulna) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Lung disease due to external agents ID:PheWAS:500			
C=78; O=2; E=0.24; R=8.24; rawP=0.0211; adjP=0.0414			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1754507	IRF4	interferon regulatory factor 4	ENSG00000137265
ILMN_1746175	TNFSF4	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	ENSG00000117586

Πίνακας 11 10: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης ασθένειας των πνευμόνων εξαιτίας εξωτερικών παραγόντων (Lung disease due to external agents) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Database:PheWAS Name:Inflammatory spondylopathies ID:PheWAS:715			
C=79; O=2; E=0.25; R=8.14; rawP=0.0217; adjP=0.0414			
UserID	Gene Symbol	Gene Name	Ensembl
ILMN_1690907	CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	ENSG00000112486
ILMN_1772521	MTHFD1L	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	ENSG00000120254

Πίνακας 11 11: Υπερεκπρόσωπηση της εμφάνισης φλεγμονώδους σπονδυλοπάθειας (Inflammatory spondylopathies) από την ανάλυση Phenome-wide association studies.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης «A radiation -induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy –induced adverse side effects» προκύπτουν διάφορα συμπεράσματα ανάλογα με την ανάλυση που εφαρμόστηκε από το WebGestalt. Αρχικά, σύμφωνα με το **Gene Ontology** βρέθηκε υπερεκπροσώπηση των ακόλουθων όρων γονιδιακής οντολογίας: αντίδραση σε ερέθισμα (Πίνακας 1 1), κυτταρική αντίδραση σε ερέθισμα (Πίνακας 1 2), αντίδραση σε ερέθισμα βλάβης του DNA (Πίνακας 1 3), αντίδραση ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 1 4), θετική ρύθμιση του α β T κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Πίνακας 1 5), αντίδραση στο άγχος (Πίνακας 1 6), ρύθμιση κυτταρικής ενεργοποίησης α β T (Πίνακας 1 7), ρύθμιση κυτταρικού πολλαπλασιασμού α β T (Πίνακας 1 8), σηματοδότηση ενδογενούς αποπτωτικής οδού στην απόκριση βλαβών του DNA από το p53 (Πίνακας 1 9), σηματοδότηση μετάλλαξης (Πίνακας 1 10), κυτταρική αντίδραση στο άγχος Πίνακας 1 11 Πίνακας 1 10, ρύθμιση της Τα βοηθητικής κυτταρικής διαφοροποίησης (Πίνακας 1 12), α β T κυτταρικός πολλαπλασιασμός (Πίνακας 1 13), ρύθμιση της δεοξυριβονουκλεοτιδικής δραστηριότητας (Πίνακας 1 14), ρύθμιση του θετικού CD4 κυτταρικής διαφοροποίησης α β T (Πίνακας 1 15), διαδικασία ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 1 16), κυτταρική ενεργοποίηση α β T που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού (Πίνακας 1 17), κυτταρική διαφοροποίηση α β T που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 1 18), θετική CD4 α β T κυτταρική διαφοροποίηση που σχετίζεται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 1 19), α β T κυτταρική ενεργοποίηση (Πίνακας 1 20), ανοσοποιητική αντίδραση του T βοηθητικού πρώτου είδους (Πίνακας 1 21), θετική CD4 α β T κυτταρική ενεργοποίηση (Πίνακας 1 22), T βοηθητική κυτταρική διαφοροποίηση (Πίνακας 1 23), κυτταρική διαφοροποίηση που εμπλέκεται με την ανοσολογική αντίδραση (Πίνακας 1 24), εγγενής αποπτωτικός μηχανισμός σηματοδότησης (Πίνακας 1 25), ρύθμιση παραγωγής ιντερλευκίνης 2 (Πίνακας 1 26), παραγωγή ιντερλευκίνης 2 (Πίνακας 1 27), ρύθμιση της α β T κυτταρικής διαφοροποίησης (Πίνακας 1 28), διαδικασία σηματοδότησης που συμβαίνει μέσα σε ένα μόνο οργανισμό (Πίνακας 1 29), εγγενής αποπτωτικός μηχανισμός αντίδρασης σε βλάβη του DNA (Πίνακας 1 30), θετική ρύθμιση της α β T κυτταρικής ενεργοποίησης (Πίνακας 1 31), σηματοδότηση (Πίνακας 1 32), θετική CD4 α β T κυτταρική διαφοροποίηση (Πίνακας 1 33), θετική CD4 α β T κυτταρική ενεργοποίηση (Πίνακας 1 34), φάση εκτέλεσης της απόπτωσης (Πίνακας 1 35), T κυτταρική ενεργοποίηση που εμπλέκεται στην ανοσολογική αντίδραση (Πίνακας 1 36), θετική ρύθμιση αντίδρασης σε ερέθισμα (Πίνακας 1 37), θετική ρύθμιση της βιολογικής διαδικασίας (Πίνακας 1 38), κυτταρική επικοινωνία (Πίνακας 1 39), σηματοδότηση μετάλλαξης (Πίνακας 1 40), πρόσθεση DNA ή εξάλειψη δεσμών (Πίνακας 1 41), αταίριαστοι δεσμοί DNA (Πίνακας 1 42), πρόσδεση κυτοκινών (Πίνακας 1 43), δραστηριότητα κυτοκινών (Πίνακας 1 44), δραστηριότητα υποδοχέα κυτοκινών

(**Πίνακας 1 45**), υποδοχέας πρόσδεσης παραγόντων νέκρωσης όγκου (**Πίνακας 1 46**), πρόσδεση βλαβών DNA (**Πίνακας 1 47**), πρόσδεση δίκλωνου DNA (**Πίνακας 1 48**), υποδοχέας υπεροικογένειας πρόσδεσης παραγόντων νέκρωσης όγκου (**Πίνακας 1 49**), ρυθμιστική δραστηριότητα ενδοπεπτιδίων τύπου κυστεΐνης που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο (**Πίνακας 1 50**), σύμπλεγμα υποδοχέων Β κυττάρων (**Πίνακας 1 51**), σύμπλοκο αντισωμάτων (**Πίνακας 1 52**), μέρη της πλασματικής μεμβράνης (**Πίνακας 1 53**), εξωτερικό τμήμα της πλασματικής μεμβράνης (**Πίνακας 1 54**).

Σύμφωνα με την ανάλυση KEGG βρέθηκε υπερεκπροσώπηση των παρακάτω όρων γονιδιακής οντολογίας: οδοί σηματοδότησης του p53 (**Πίνακας 2 1**), υποδοχέας αλληλεπιδράσεων κυτοκίνης με κυτοκίνη (**Πίνακας 2 2**), επιδιόρθωση με αφαίρεση νουκλεοτιδίων (**Πίνακας 2 3**), οδός σηματοδότησης χημειοκινών (**Πίνακας 2 4**), ασθένεια μοσχεύματος ξενιστή (**Πίνακας 2 5**), απόρριψη μοσχεύματος (**Πίνακας 2 6**), πρώτο είδος σακχαρώδους διαβήτη (**Πίνακας 2 7**), εντερικό ανοσοποιητικό δίκτυο για παραγωγή IgA (**Πίνακας 2 8**), αυτοάνοση ασθένεια θυροειδούς (**Πίνακας 2 9**), ιογενής μυοκαρδίτιδα (**Πίνακας 2 10**), Β κυτταρικός υποδοχέας (**Πίνακας 2 11**), ρευματοειδής αρθρίτιδα (**Πίνακας 2 12**), υποδοχέας ιστού σηματοδότησης που μοιάζει με υποδοχέα Toll (**Πίνακας 2 13**), κυτταρικός κύκλος (**Πίνακας 2 14**), συστημικός ερυθρηματώδης λύκος (**Πίνακας 2 15**), μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (**Πίνακας 2 16**).

Ακόμη, η WIKI Pathways ανάλυση υπέδειξε τους εξής όρους ως αυτούς με τη μεγαλύτερη υπερεκπροσώπηση: ρύθμιση miRNA από την αντίδραση σε βλάβη DNA (**Πίνακας 3 1**), βλάβη DNA (**Πίνακας 3 2**), χαλάρωση και σύσπαση του μυομητρίου (**Πίνακας 3 3**), σηματοδότηση του δεύτερου είδους ιντερφερόνης (**Πίνακας 3 4**), έλεγχος του κυτταρικού κύκλου κατά τις φάσεις G1 και S (**Πίνακας 3 5**), κυτταρικός θάνατος (**Πίνακας 3 6**), κυτταρικός κύκλος (**Πίνακας 3 7**), υποδοχέα που μοιάζει με Toll υποδοχέα (**Πίνακας 3 8**) και απόρριψη αλλογενούς μοσχεύματος (**Πίνακας 3 9**).

Από την Pathway Commons ανάλυση προέκυψαν οι παρακάτω όροι: οδός p53 (**Πίνακας 4 1**), άμεσοι ενεργοποιητές p53 (**Πίνακας 4 2**), οδός ATR (**Πίνακας 4 3**), οδός ATM (**Πίνακας 4 4**), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την κεντρική πρόσφυση κινάσης (**Πίνακας 4 5**), PDGFR β οδός σηματοδότησης (**Πίνακας 4 6**), PDGFR β οδός σηματοδότησης από τον υποδοχέα παραγόντων ανάπτυξης hepatocyte (**Πίνακας 4 7**), Glypican οδός (**Πίνακας 4 8**), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τους VEGFR1 και VEGFR2 (**Πίνακας 4 9**), ενδοθηλίνες (**Πίνακας 4 10**), σηματοδότηση του υποδοχέα οιστρογόνων της πλασματικής μεμβράνης (**Πίνακας 4 11**), δευτερογενής σηματοδότηση ErbB1 (**Πίνακας 4 12**), γεγονότα σηματοδότησης του LKB1 (**Πίνακας 4 13**), σηματοδότηση που προωθείται από τον πλασματιγόνο ενεργοποιητή της ουρακινάσης μPA και του υποδοχέα του uPAR (**Πίνακας 4 14**), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα ErbB (**Πίνακας 4 15**), δίκτυο σηματοδότησης των VEGFR και VEGFR (**Πίνακας 4 16**), γεγονότα μετακίνησης Arf6 πρωτεϊνών (**Πίνακας 4**

17), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης ITGA9 (Πίνακας 4 18), γεγονότα σηματοδότησης ενδοθηλίων που εξαρτώνται από τον υποδοχέα EGFR (Πίνακας 4 19), εσωτερίκευση της ErbB1 πρωτεΐνης (Πίνακας 4 20), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τις πρωτεΐνες IL3 (Πίνακας 4 21), πρωτεΐνες προσκόλλησης στα κύτταρα (Πίνακας 4 22), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα PDGF (Πίνακας 4 23), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρωτεΐνης της τάξης της PI3K που προωθούνται από την πρωτεΐνη κινάση Akt (Πίνακας 4 24), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη GMCSF (Πίνακας 4 25), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης Arf6 (Πίνακας 4 26), είδος της πρωτεΐνης IGF1 (Πίνακας 4 27), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την ILS (Πίνακας 4 28), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρώτης τάξης PI3K (Πίνακας 4 29), οδός του λιπιδίου Sphingane 1 –phosphatate (Πίνακας 4 30), οδός του δευτερογενούς παράγοντα Arf6 (Πίνακας 4 31), οδός σηματοδότησης του υποδοχέα EGF (Πίνακας 4 32), δίκτυο Glypican 1 (Πίνακας 4 33), οδός της πρωτεΐνης S1P1 (Πίνακας 4 34), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη Syndecan 1 (Πίνακας 4 35), οδός της γάμα ιντερφερόνης (Πίνακας 4 36), οδός γεγονότων σηματοδότησης θρομβίνης που προωθούνται από το γονίδιο PAR1 (Πίνακας 4 37), οδός σηματοδότησης της πρωτεΐνης mTOR (Πίνακας 4 38), οδός της ινσουλίνης (Πίνακας 4 39), οδός του ενεργοποιημένου υποδοχέα θρομβίνης/πρωτεάσης (Πίνακας 4 40), οδός της σηματοδότησης της κυτοκίνης TRALL (Πίνακας 4 41), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεογλυκάνη Syndecan (Πίνακας 4 42), αλληλεπιδράσεις της Beta 1 ιντεγκρίνης στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 43), αλληλεπιδράσεις της οικογένειας των ιντεγκρινών στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 44), ισχυροί μεταγραφικοί στόχοι των ισόμορφων Tap63 (Πίνακας 4 45), επιδιορθωτική οδός Global Genomic NER (GG NER) (Πίνακας 4 46), δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων r63 (Πίνακας 4 47), επιδιόρθωση αφαίρεσης νουκλεοτιδίων (Πίνακας 4 48), αντίδραση διπλής τομής στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 49), σχηματισμός συμπλέγματος τομών στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 50), οδός επιδιόρθωσης DNA (Πίνακας 4 51), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη ILR (Πίνακας 4 52), οδός υποδοχέων χημειοκινών (Πίνακας 4 53), οδός σηματοδότησης του υποδοχέα πρωτεΐνων BCR (Πίνακας 4 54), οδός σηματοδότησης TCR σε πρώιμα T CD8 κύτταρα (Πίνακας 4 55).

Η Transcription Factor Analysis έδειξε την υπερεκπροσώπηση του παράγοντα με transfac id: NFKAPPAB_01 (Πίνακας 5 1) ενώ η Protein Interaction Network Module Analysis έδειξε ότι υπερεκπροσωπούνται οι πρωτεΐνες : 965 (Πίνακας 6 1), 616 (Πίνακας 6 2), 877 (Πίνακας 6 3), 647 (Πίνακας 6 4), 160 (Πίνακας 6 5) και 531 (Πίνακας 6 6).

Επιπλέον από την Cytogenetic Band Analysis προέκυψαν οι όροι hsachr1q25 (Πίνακας 7 2) hsachr1q23 (Πίνακας 7 3) ως οι πιο υπερεκπροσωπημένοι.

Η Disease association analysis έδειξε πως η όροι που υπερεκπροσωπούνται είναι οι παρακάτω: σύνδρομο Li-Fraumeni (Πίνακας 8 1), ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος (Πίνακας 8 2), Waldstrom's macroglobulinemia (Πίνακας 8 3), αυτοάνοσα νοσήματα (Πίνακας 8 4), χρόνια λευχαιμία Lymphocytic B-cell (Πίνακας 8 5), λευχαιμία Lymphocytic B-cell (Πίνακας 8 6), αιμοστατικές διαταραχές (Πίνακας 8 7), λευχαιμία (Πίνακας 8 8), ασθένειες που προσβάλλουν συνδετικούς ιστούς (Πίνακας 8 9), νεοπλασματικοί όγκοι που προκαλούνται από την ακτινοβολία (Πίνακας 8 10), μεταμοσχεύσεις (Πίνακας 8 11), ιογενείς ασθένειες (Πίνακας 8 12), λεμφώματα (Πίνακας 8 13), ασθένειες λεμφαδένων (Πίνακας 8 14), καρκίνοι ή ιογενείς μολύνσεις (Πίνακας 8 15), οστεοσαρκώματα (Πίνακας 8 16), λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (Πίνακας 8 17), λεμφοειδής λευχαιμία NOS (Πίνακας 8 18), λεμφοειδής λευχαιμία (Πίνακας 8 19), T-cell λευχαιμία (Πίνακας 8 20), είδη λεμφωμάτων εκτός αυτού του Hodgkin (Πίνακας 8 21), T-cell λευχαιμία που εμφανίζεται σε ενήλικες (Πίνακας 8 22), εγκεφαλικό σύνδρομο (Πίνακας 8 23), διφαινοτυπική οξεία λευχαιμία (Πίνακας 8 24), λέμφωμα διάχυσης κυττάρων μεγαλύτερων του φυσιολογικού (Πίνακας 8 25), χαμηλού βαθμού λέμφωμα (Πίνακας 8 26), B-cell λέμφωμα (Πίνακας 8 27), μολύνσεις που επωασθούν (Πίνακας 8 28), σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες (Πίνακας 8 29), μελαγχρωματική ξηροδερμία (Πίνακας 8 30), μολύνσεις που προκαλούνται από τον ιό του HIV (Πίνακας 8 31), μολύνσεις που προκαλούνται από τους ιούς Retriviridae (Πίνακας 8 32), ρευματοειδής αρθρίτιδα (Πίνακας 8 33), καρκίνωμα μικρών κυττάρων (Πίνακας 8 34), ηπατίτιδα Β (Πίνακας 8 35), μόλυνση του δέρματος (τύπος δερματίτιδας) (Πίνακας 8 36), πολλαπλό μύελωμα (Πίνακας 8 37), διαταραχές φωτοευαισθησίας (Πίνακας 8 38), δερματικές ασθένειες και ασθένειες συνδετικών ιστών (Πίνακας 8 39), σύνδρομο Cockayne (Πίνακας 8 40), μολύνσεις (Πίνακας 8 41), νεοπλασματικές ασθένειες (Πίνακας 8 42), ασθένεια Hodgkin (Πίνακας 8 43), διαταραχές που προκαλούν αιμορραγία (Πίνακας 8 44), αρθρίτιδα (Πίνακας 8 45), σύνδρομο Chron (Πίνακας 8 46), παθολογικές ασθένειες (Πίνακας 8 47), όγκοι (Πίνακας 8 48), περιφερειακά T-cell λεμφοκύτταρα (Πίνακας 8 49), όγκοι του παχέος εντέρου (Πίνακας 8 50), νέκρωση ιστών ή κυττάρων (Πίνακας 8 51), γαστρεντερίτιδα (Πίνακας 8 52), λέμφωμα Burkitt (Πίνακας 8 53), αυτοάνοσος θυροειδής (Πίνακας 8 54), σύνδρομο ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (Πίνακας 8 55), νεοπλάσματα αδιευκρίνιστου είδους στο πεπτικό σύστημα (Πίνακας 8 56), λαρυγγικοί όγκοι (Πίνακας 8 57), βρογχιολίτιδα (Πίνακας 8 58), μελάνωμα (Πίνακας 8 59), ρευματοειδείς ασθένειες (Πίνακας 8 60), ωοθυλακικά λεμφώματα (Πίνακας 8 61), προκαρκινικές συνθήκες (Πίνακας 8 62), μικροκυτταρικά καρκινώματα (Πίνακας 8 63), νεοπλάσματα στο συκώτι (Πίνακας 8 64), βρογχίτιδα (Πίνακας 8 65), διαταραχές χρωστικών (Πίνακας 8 66), ατοπική δερματίτιδα (Πίνακας 8 67), μυϊκά νεοπλάσματα (Πίνακας 8 68), βασικό κυτταρικό καρκίνωμα (Πίνακας 8 69), δερματίτιδα (Πίνακας 8 70), ευαισθησία σε ασθένειες (Πίνακας 8 71), μυοσάρκωμα (Πίνακας 8 72), ιογενείς λοιμώξεις (Πίνακας 8 73) και εντερικές ασθένειες (Πίνακας 8 74).

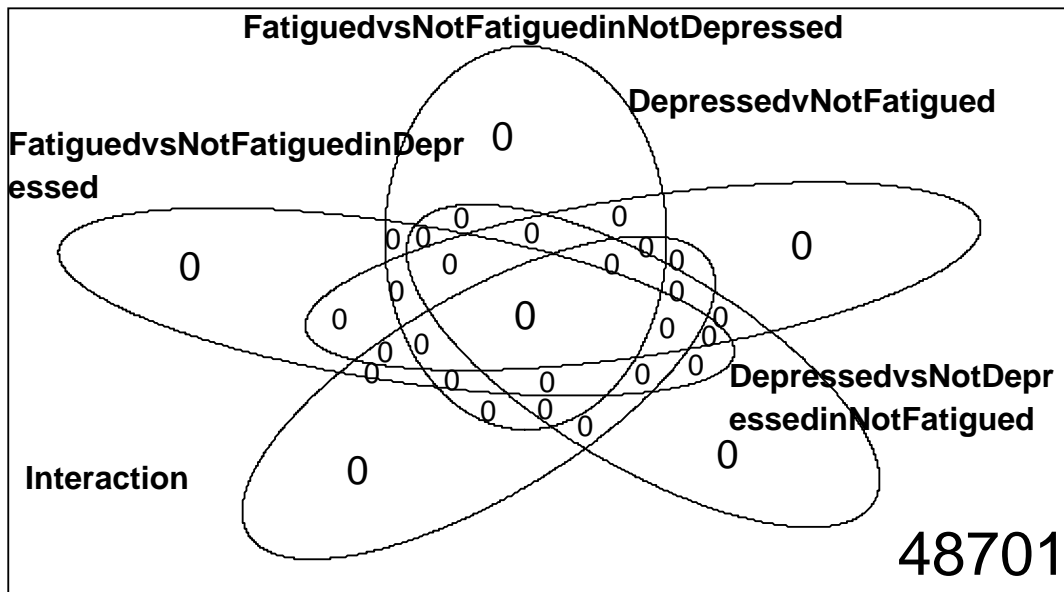
Επιπρόσθετα, η Drug association analysis υπέδειξε υπερεκπροσώπηση των όρων: λομουστίνη (Πίνακας 9 1), ανοσοσφαιρίνη (Πίνακας 9 2), ιμικιμόδη (Πίνακας 9 3), αζακιτιδίνη (Πίνακας 9 4) και cis-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος (Πίνακας 9 5).

Η Phenotype analysis κατέληξε στους παρακάτω πιο υπερεκπροσωπημένους όρους: πλακώδες καρκίνωμα (Πίνακας 10 1: Υπερεκπροσώπηση του πλακώδους καρκινώματος (squamous cell carcinoma) από την ανάλυση φαινότυπου (phenotype analysis)., πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (Πίνακας 10 2), στροφή του βλεφάρου προς τα μέσα (Πίνακας 10 3), επιδιόρθωση ελαττωματικού DNA μετά από βλάβη λόγω υπεριώδους ακτινοβολίας (Πίνακας 10 4), αγαμμασφαιριναιμία (Πίνακας 10 5), ποικιλόδερμα (Πίνακας 10 6), ανωμαλία επιδιόρθωσης DNA (Πίνακας 10 7), μελάνωμα (Πίνακας 10 8), υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα (Πίνακας 10 9), κερατίτιδα (Πίνακας 10 10), στροφή βλεφάρου προς τα έξω (Πίνακας 10 11), βασικό κυτταρικό καρκίνωμα (Πίνακας 10 12), καθ' υποτροπήν μέση ωτίτιδα (Πίνακας 10 13) και επιπεφυκίτιδα (Πίνακας 10 14).

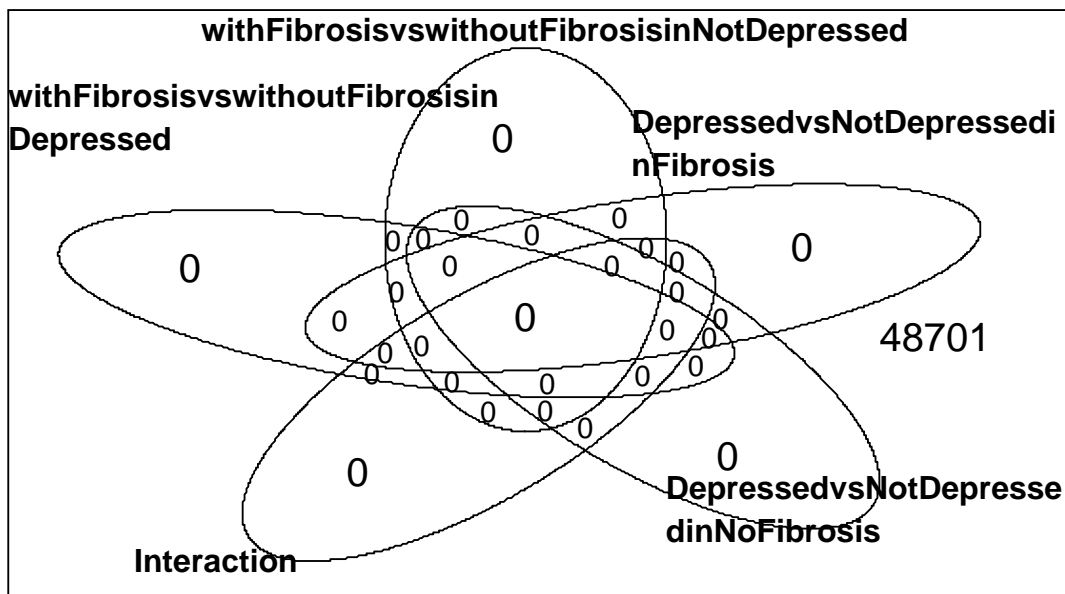
Τέλος, η ανάλυση PheWas κατέληξε στους όρους: σύνδρομο δυσαπορρόφησης του εντέρου (Πίνακας 11 1), εξόγκωμα στο μαστό (Πίνακας 11 2), κακοήθες νεόπλασμα στο νεφρό και στα ουρικά όργανα (Πίνακας 11 3), ασθένειες των μαλλιών και των θυλάκων της τρίχας (Πίνακας 11 4), ακτινική κεράτωση (Πίνακας 11 5), γυροειδής αλωπεκία (Πίνακας 11 6), αλωπεκία (Πίνακας 11 7), αρθροπάθεια (Πίνακας 11 8), κάταγμα της κερκίδας και της ωλένης (Πίνακας 11 9), ασθένεια των πνευμόνων εξαιτίας εξωτερικών παραγόντων (Πίνακας 11 10) και φλεγμονώδης σπονδυλοπάθεια (Πίνακας 11 11).

3.2 GSE14786

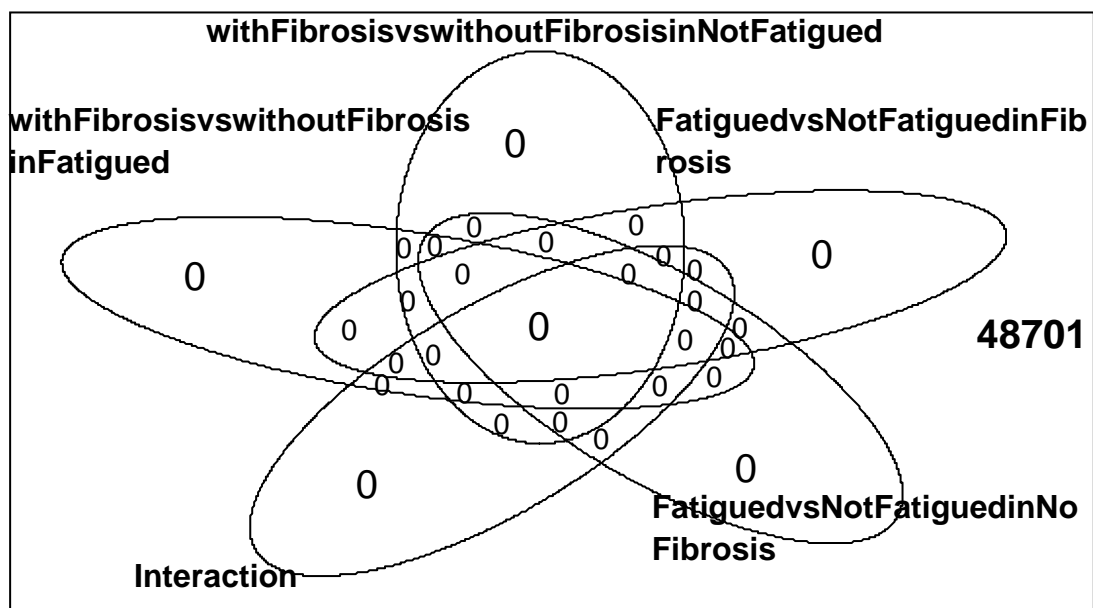
Από την ανάλυση του GSE14786 με τίτλο «Alterations of gene expression in blood cells associated with chronic fatigue in breast cancer survivors» προέκυψαν βάσει των εντολών που περιγράφηκαν στο κομμάτι της μεθοδολογίας τα παρακάτω διαγράμματα Venn:



Πίνακας 13 1: Διάγραμμα Venn που προέκυψε από τη σύγκριση πρώην ασθενών καρκίνου του μαστού με κόπωση και κατάθλιψη.



Πίνακας 13 2: Διάγραμμα Venn που προέκυψε από τη σύγκριση πρώην ασθενών καρκίνου του μαστού με κυστική ίνωση και κατάθλιψη.



Πίνακας 13 3: Διάγραμμα Venn που προέκυψε από τη σύγκριση πρώην ασθενών καρκίνου του μαστού με κυστική ίνωση και κόπωση.

Από τα παραπάνω παρατηρούμε ότι δεν βρέθηκε κανένα κοινό γονίδιο μεταξύ των ασθενών

3.3 Γονίδια που σχετίζονται με ακτινοευαισθησία βάσει βιβλιογραφίας

Τα γονίδια που προέκυψαν από την σύνθετη αναζήτηση στο genecards και σύμφωνα με ό,τι αναφέρθηκε στη μεθοδολογία είναι (Πίνακας 12 1):

Σύμβολο γονιδίου	Περιγραφή γονιδίου
OGG1	8-oxoguanine DNA glycosylase
ACAA2	acetyl-CoA acyltransferase 2
AP2B1	adaptor-related protein complex 2, beta 1 subunit
ADA	adenosine deaminase
ADCY10	adenylate cyclase 10 (soluble)
AOX1	aldehyde oxidase 1
ANXA2	annexin A2
ANXA5	annexin A5
APEX1	APEX nuclease (multifunctional DNA repair enzyme) 1
AIFM3	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated, 3
APTX	Aprataxin
ATR	ataxia telangiectasia and Rad3 related
ATM	ataxia telangiectasia mutated
ATP5B	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, beta polypeptide
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
ABCC4	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4
AURKA	aurora kinase A
AURKB	aurora kinase B
AXIN1	axin 1
BIRC2	baculoviral IAP repeat containing 2
BIRC5	baculoviral IAP repeat containing 5
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2

BNIP3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3
BAD	BCL2-associated agonist of cell death
BAX	BCL2-associated X protein
BCL2L1	BCL2-like 1
BTRC	beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase
BRCA1	breast cancer 1, early onset
BRCA2	breast cancer 2, early onset
BTG2	BTG family, member 2
ABL1	c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase
CDH1	cadherin 1, type 1, E-cadherin (epithelial)
CIB1	calcium and integrin binding 1 (calmyrin)
CAMK2G	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II gamma
CALR	Calreticulin
CREM	cAMP responsive element modulator
CA9	carbonic anhydrase IX
CSNK2A1	casein kinase 2, alpha 1 polypeptide
CFLAR	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator
CASP3	caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase
CASP8	caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase
CASP9	caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase
CAT	Catalase
CAV1	caveolin 1, caveolae protein, 22kDa
CD3D	CD3d molecule, delta (CD3-TCR complex)
CD40	CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5
CDC25C	cell division cycle 25C
CDC34	cell division cycle 34
CCT5	chaperonin containing TCP1, subunit 5 (epsilon)

CHEK1	checkpoint kinase 1
CHEK2	checkpoint kinase 2
CLIC1	chloride intracellular channel 1
CGB5	chorionic gonadotropin, beta polypeptide 5
CHD6	chromodomain helicase DNA binding protein 6
C12orf5	chromosome 12 open reading frame 5
C19orf40	chromosome 19 open reading frame 40
CLU	Clusterin
CFL1	cofilin 1 (non-muscle)
CHUK	conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase
COPS5	COP9 signalosome subunit 5
CUL1	cullin 1
CCNB1	cyclin B1
CCNB2	cyclin B2
CCND1	cyclin D1
CDK1	cyclin-dependent kinase 1
CDK4	cyclin-dependent kinase 4
CDKN1A	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)
CDKN1B	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CDKN3	cyclin-dependent kinase inhibitor 3
CSTA	cystatin A (stefin A)
CYCS	cytochrome c, somatic
DCTD	dCMP deaminase
DDX51	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 51
DCK	deoxycytidine kinase
DUT	deoxyuridine triphosphatase

DSC3	desmocollin 3
DHFR	dihydrofolate reductase
DNMT1	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1
DCLRE1A	DNA cross-link repair 1A
DCLRE1C	DNA cross-link repair 1C
DNAJA1	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily A, member 1
DUSP19	dual specificity phosphatase 19
DYNLL1	dynein, light chain, LC8-type 1
DYT10	dystonia 10
EP300	E1A binding protein p300
E2F1	E2F transcription factor 1
EGR1	early growth response 1
ERP29	endoplasmic reticulum protein 29
ENO1	enolase 1, (alpha)
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule
EPO	Erythropoietin
ESR1	estrogen receptor 1
EIF2S1	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha, 35kDa
EIF4E	eukaryotic translation initiation factor 4E
ERCC1	excision repair cross-complementation group 1
ERCC2	excision repair cross-complementation group 2
FAS	Fas cell surface death receptor
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2
FGFR3	fibroblast growth factor receptor 3
FOXO3	forkhead box O3

GLA	galactosidase, alpha
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GSTM1	glutathione S-transferase mu 1
GSTP1	glutathione S-transferase pi 1
GSTT1	glutathione S-transferase theta 1
GZMB	granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1)
GZMH	granzyme H (cathepsin G-like 2, protein h-CCPX)
GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha
H2AFX	H2A histone family, member X
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HSPB1	heat shock 27kDa protein 1
HSP90AA1	heat shock protein 90kDa alpha (cytosolic), class A member 1
HSP90B1	heat shock protein 90kDa beta (Grp94), member 1
HMOX1	heme oxygenase (decycling) 1
HBG2	hemoglobin, gamma G
HMGB1	high mobility group box 1
HIST1H1B	histone cluster 1, H1b
HIST2H3C	histone cluster 2, H3c
HIST4H4	histone cluster 4, H4
HDAC1	histone deacetylase 1
HDAC9	histone deacetylase 9
HAS2	hyaluronan synthase 2
HPRT1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1
HIF1A	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)
IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor
IGF2	insulin-like growth factor 2 (somatomedin A)
IGF2BP2	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2

IGFBP7	insulin-like growth factor binding protein 7
ILK	integrin-linked kinase
IFNA1	interferon, alpha 1
IFNA2	interferon, alpha 2
IFNG	interferon, gamma
IL1A	interleukin 1, alpha
IL1B	interleukin 1, beta
IL24	interleukin 24
IL4	interleukin 4
IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)
IREB2	iron-responsive element binding protein 2
JUN	jun proto-oncogene
KEAP1	kelch-like ECH-associated protein 1
KIN	KIN, antigenic determinant of recA protein homolog (mouse)
KDR	kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase)
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KITLG	KIT ligand
LGALS3	lectin, galactoside-binding, soluble, 3
LIG1	ligase I, DNA, ATP-dependent
LIG3	ligase III, DNA, ATP-dependent
LIG4	ligase IV, DNA, ATP-dependent
LIMS1	LIM and senescent cell antigen-like domains 1
MGAT5	mannosyl (alpha-1,6-)-glycoprotein beta-1,6-N-acetyl-glucosaminyltransferase
MARK3	MAP/microtubule affinity-regulating kinase 3
MMP2	matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase, 72kDa type IV collagenase)
MMP9	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)
MDM2	MDM2 oncogene, E3 ubiquitin protein ligase

MTOR	mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)
MDC1	mediator of DNA-damage checkpoint 1
MET	met proto-oncogene
MTF1	metal-regulatory transcription factor 1
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)
MT-CYB	mitochondrially encoded cytochrome b
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1
MAPK10	mitogen-activated protein kinase 10
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14
MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8
MAP2K1	mitogen-activated protein kinase kinase 1
MAP2K4	mitogen-activated protein kinase kinase 4
MRE11A	MRE11 meiotic recombination 11 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)
MLH1	mutL homolog 1
MSH2	mutS homolog 2
MCL1	myeloid cell leukemia 1
ASAH1	N-acylsphingosine amidohydrolase (acid ceramidase) 1
ASAH2	N-acylsphingosine amidohydrolase (non-lysosomal ceramidase) 2
NQO1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
NBN	Nibrin
NOS1	nitric oxide synthase 1 (neuronal)
NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible
NOTCH1	notch 1
NFKB1	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1
NFKBIA	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
NFE2L2	nuclear factor, erythroid 2-like 2
NPAT	nuclear protein, ataxia-telangiectasia locus

NPM1	nucleophosmin (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin)
MGMT	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase
PAK6	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6
PARK2	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase
PTCH1	patched 1
PBK	PDZ binding kinase
PPIA	peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PHF20L1	PHD finger protein 20-like 1
PTEN	phosphatase and tensin homolog
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha
PIK3CG	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit gamma
PGM1	phosphoglucomutase 1
PTTG1	pituitary tumor-transforming 1
PDGFRB	platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide
PARP1	poly (ADP-ribose) polymerase 1
PABPC1	poly(A) binding protein, cytoplasmic 1
POLB	polymerase (DNA directed), beta
POLR1A	polymerase (RNA) I polypeptide A, 194kDa
PFDN1	prefoldin subunit 1
PRPF8	pre-mRNA processing factor 8
PAWR	PRKC, apoptosis, WT1, regulator
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PTGS1	prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
PRKDC	protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide

PPP1R15A	protein phosphatase 1, regulatory subunit 15A
PPP2R4	protein phosphatase 2A activator, regulatory subunit 4
PRC1	protein regulator of cytokinesis 1
PTK2	protein tyrosine kinase 2
PTPN6	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 6
RAD21	RAD21 homolog (<i>S. pombe</i>)
RAD50	RAD50 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
RAD51B	RAD51 paralog B
RAD51C	RAD51 paralog C
RAD51D	RAD51 paralog D
RAD51	RAD51 recombinase
RHOD	ras homolog family member D
REG1A	regenerating islet-derived 1 alpha
RPA2	replication protein A2, 32kDa
RB1	retinoblastoma 1
RARB	retinoic acid receptor, beta
RARG	retinoic acid receptor, gamma
RXRA	retinoid X receptor, alpha
RRM1	ribonucleotide reductase M1
RRM2	ribonucleotide reductase M2
RRM2B	ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible)
RPS27A	ribosomal protein S27a
RNF168	ring finger protein 168, E3 ubiquitin protein ligase
RNF4	ring finger protein 4
RNF7	ring finger protein 7
RBX1	ring-box 1, E3 ubiquitin protein ligase
SPP1	secreted phosphoprotein 1

SPARC	secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin)
SEPHS1	selenophosphate synthetase 1
SHMT1	serine hydroxymethyltransferase 1 (soluble)
STK38	serine/threonine kinase 38
SERBP1	SERPINE1 mRNA binding protein 1
SETD2	SET domain containing 2
SIAH1	siah E3 ubiquitin protein ligase 1
STAT1	signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)
SCFV	single-chain Fv fragment
SIRT1	sirtuin 1
SNAI2	snail family zinc finger 2
SLC7A11	solute carrier family 7 (anionic amino acid transporter light chain, xc- system), member 11
STEAP4	STEAP family member 4
SOD1	superoxide dismutase 1, soluble
SOD2	superoxide dismutase 2, mitochondrial
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3
TERT	telomerase reverse transcriptase
TERF1	telomeric repeat binding factor (NIMA-interacting) 1
TXN	Thioredoxin
TXNRD1	thioredoxin reductase 1
TYMS	thymidylate synthetase
THRB	thyroid hormone receptor, beta
TRAF2	TNF receptor-associated factor 2
TLR9	toll-like receptor 9
TOP1	topoisomerase (DNA) I

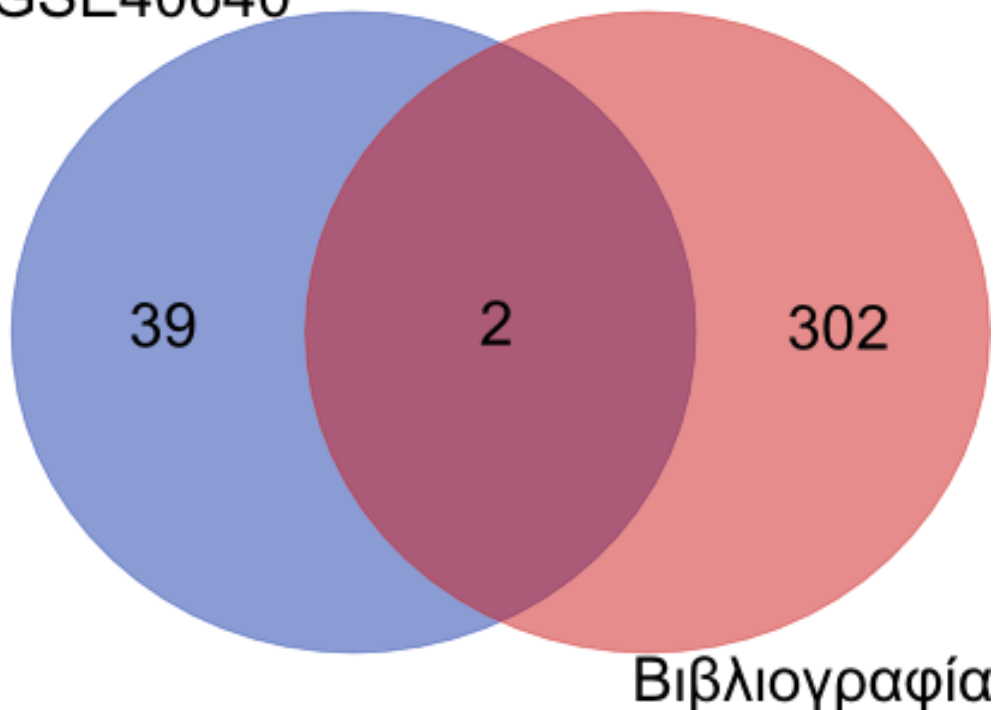
TOP2A	topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa
TOB1	transducer of ERBB2, 1
TGFA	transforming growth factor, alpha
TGFB1	transforming growth factor, beta 1
TGFBR2	transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa)
TKT	Transketolase
TIMM21	translocase of inner mitochondrial membrane 21 homolog (yeast)
TRIM29	tripartite motif containing 29
TUBA1B	tubulin, alpha 1b
TUBB	tubulin, beta class I
TNFSF10	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A
TNFRSF1B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B
TPD52	tumor protein D52
TP53	tumor protein p53
TP73	tumor protein p73
U2SURP	U2 snRNP-associated SURP domain containing
UBC	ubiquitin C
UBE2D3	ubiquitin-conjugating enzyme E2D 3
UHRF1	ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1
AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
VEGFA	vascular endothelial growth factor A
VEGFC	vascular endothelial growth factor C
ERBB2	v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ERBB3	v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3
VDR	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
MYC	v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog

MYCL	v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene lung carcinoma derived homolog
MYCN	v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene neuroblastoma derived homolog
RAF1	v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1
RELA	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A
WEE1	WEE1 G2 checkpoint kinase
WT1	Wilms tumor 1
XDH	xanthine dehydrogenase
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis
XRCC1	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1
XRCC2	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 2
XRCC3	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 3
XRCC4	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 4
XRCC5	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5 (double-strand-break rejoining)
XRCC6	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 6

Πίνακας 12 1: Γονίδια στα οποία καταλήξαμε μετά από αναζήτηση στο genecards με λέξη κλειδί «radiosensitivity» και η αντίστοιχη περιγραφή τους.

3.4 Κοινός γεωμετρικός τόπος των αποτελεσμάτων

GSE40640



Εικόνα 11: Διάγραμμα Venn μεταξύ των γονιδίων που καταλήξαμε στη δική μας ανάλυση και της υπάρχουσας βιβλιογραφίας

Ο κοινός γεωμετρικός τόπος των δύο γονιδιακών λιστών που σχετίζονται με την ευαισθησία των ασθενών με καρκίνο είναι τα δύο γονίδια: **PCNA** και **GADD45A**.

Οι πίνακες των αποτελεσμάτων οι οποίοι περιέχουν το γονίδιο PCNA εκπροσωπούν τους εξής όρους: (Γονιδιακή οντολογία) απόκριση σε ερέθισμα (**Πίνακας 1 1**), κυτταρική απόκριση σε ερέθισμα (**Πίνακας 1 2**), ανταπόκριση στο ερέθισμα βλάβης του DNA (**Πίνακας 1 3**), ανταπόκριση στο στρες (**Πίνακας 1 6**), σηματοδότηση μετάλλαξης (**Πίνακας 1 10**), κυτταρική αντίδραση στο στρες (**Πίνακας 1 11**), ρύθμιση δεοξυριβονουκλεοτιδικής δραστηριότητας (**Πίνακας 1 14**), σηματοδότηση σε ένα μόνο οργανισμό (**Πίνακας 1 29**), σηματοδότηση (**Πίνακας 1 32**), κυτταρική επικοινωνία (**Πίνακας 1 39**), πρόσθεση DNA ή εξάλειψη δεσμών (**Πίνακας 1 41**), αταίριαστοι δεσμοί DNA (**Πίνακας 1 42**) και πρόσδεση δίκλωνου DNA (**Πίνακας 1 48**), (Ανάλυση KEGG)

επιδιόρθωση με αφαίρεση νουκλεοτιδίων (Πίνακας 2 3), κυτταρικός κύκλος (Πίνακας 2 14), (Ανάλυση Wiki) κυτταρικός κύκλος (Πίνακας 3 7), έλεγχος κυτταρικού κύκλου κατά τη διάρκεια των φάσεων G1 και S, (Ανάλυση συνηθισμένων οδών) p53 οδός, άμεσοι ενεργοποιητές του p53, ATR οδός, ATM οδός, γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την κυτταρική πρόσφυση κινάσης, PDGFRβ οδός σηματοδότησης, ανάπτυξη hepatocyte, Glypican οδός, γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τους VEGFR1 VEGFR2, ενδοθηλίνες (Πίνακας 4 10), σηματοδότηση του υποδοχέα οιστρογόνων της πλασματικής μεμβράνης (Πίνακας 4 11), δευτερογενής σηματοδότηση ErbB1 (Πίνακας 4 12), γεγονότα σηματοδότησης του LKB1 (Πίνακας 4 13), σηματοδότηση που προωθείται από τον πλασμιγόνο ενεργοποιητή της ουρακινάσης μΡΑ και του υποδοχέα του uPAR (Πίνακας 4 14), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα ErbB (Πίνακας 4 15), δίκτυο σηματοδότησης των VEGFR και VEGFR (Πίνακας 4 16), γεγονότα μετακίνησης Arf6 πρωτεϊνών (Πίνακας 4 17), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης ITGA9 (Πίνακας 4 18), γεγονότα σηματοδότησης ενδοθηλίνων που εξαρτώνται από τον υποδοχέα EGFR (Πίνακας 4 19), εσωτερίκευση της ErbB1 πρωτεΐνης (Πίνακας 4 20), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τις πρωτεΐνες IL3 (Πίνακας 4 21), πρωτεΐνες προσκόλλησης στα κύτταρα (Πίνακας 4 22), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα PDGF (Πίνακας 4 23), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρωτεΐνης της τάξης της PI3K που προωθούνται από την πρωτεΐνη κινάση Akt (Πίνακας 4 24), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη GMCSF (Πίνακας 4 25), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης Arf6 (Πίνακας 4 26), είδος της πρωτεΐνης IGF1 (Πίνακας 4 27), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την ILS (Πίνακας 4 28), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρώτης τάξης PI3K (Πίνακας 4 29), οδός του λιπιδίου Sphingase 1 –phosphatase (Πίνακας 4 30), οδός του δευτερογενούς παράγοντα Arf6 (Πίνακας 4 31), οδός σηματοδότησης του υποδοχέα EGF (Πίνακας 4 32), δίκτυο Glypican 1 (Πίνακας 4 33), οδός της πρωτεΐνης S1P1 (Πίνακας 4 34), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη Syndecan 1 (Πίνακας 4 35), οδός της γάμα ιντερφερόνης (Πίνακας 4 36), οδός γεγονότων σηματοδότησης θρομβίνης που προωθούνται από το γονίδιο PAR1 (Πίνακας 4 37), οδός σηματοδότησης της πρωτεΐνης mTOR (Πίνακας 4 38), οδός της ινσουλίνης (Πίνακας 4 39), οδός του ενεργοποιημένου υποδοχέα

θρομβίνης/πρωτεάσης (Πίνακας 4 40), οδός της σηματοδότησης της κυτοκίνης TRALL (Πίνακας 4 41), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεογλυκάνη Syndecan (Πίνακας 4 42), αλληλεπιδράσεις της Beta 1 ιντεγκρίνης στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 43), αλληλεπιδράσεις της οικογένειας των ιντεγκρινών στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 44), ισχυροί μεταγραφικοί στόχοι των ισόμορφων Tap63 (Πίνακας 4 45), επιδιορθωτική οδός Global Genomic NER (GG NER) (Πίνακας 4 46), δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων p63 (Πίνακας 4 47), επιδιόρθωση αφαίρεσης νουκλεοτιδίων (Πίνακας 4 48), αντίδραση διπλής τομής στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 49), σχηματισμός συμπλέγματος τομών στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 50), οδός επιδιόρθωσης DNA (Πίνακας 4 51), (Ανάλυση ασθενειών) καρκινικές ή ιογενείς μολύνσεις, μελαγχρωματική ξηροδερμία και λαρυγγικοί όγκοι.

Από την άλλη μεριά οι πίνακες των αποτελεσμάτων που περιέχουν το γονίδιο GADD45A εκπροσωπούν τους παρακάτω όρους: (Γονιδιακή οντολογία) απόκριση σε ερέθισμα (Πίνακας 1 1), κυτταρική απόκριση σε ερέθισμα (Πίνακας 1 2), ανταπόκριση στο ερέθισμα βλάβης του DNA (Πίνακας 1 3), ανταπόκριση στο στρες (Πίνακας 1 6), σηματοδότηση μετάλλαξης (Πίνακας 1 10), κυτταρική αντίδραση στο στρες (Πίνακας 1 11), σηματοδότηση σε ένα μόνο οργανισμό (Πίνακας 1 29), σηματοδότηση (Πίνακας 1 32) και κυτταρική επικοινωνία (Πίνακας 1 39), (Ανάλυση KEGG) οδός σηματοδότησης του p53, κυτταρικός κύκλος, (Ανάλυση Wiki οδούς) ρύθμιση miRNA από αντίδραση σε βλάβη, βλάβη DNA, έλεγχος κυτταρικού κύκλου κατά τη διάρκεια των φάσεων G1 και S και κυτταρικός κύκλος, (Ανάλυση συνηθισμένων οδών) p53 οδός, άμεσοι ενεργοποιητές του p53, ATR οδός, ATM οδός, γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την κυτταρική πρόσφυση κινάσης, PDGFRβ οδός σηματοδότησης, ανάπτυξη hepatocyte, Glypican οδός, γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τους VEGFR1 VEGFR2, ενδοθηλίνες, σηματοδότηση ενδοθηλίνες (Πίνακας 4 10), σηματοδότηση του υποδοχέα οιστρογόνων της πλασματικής μεμβράνης (Πίνακας 4 11), δευτερογενής σηματοδότηση ErbB1 (Πίνακας 4 12), γεγονότα σηματοδότησης του LKB1 (Πίνακας 4 13), σηματοδότηση που προωθείται από τον πλασμιγόνο ενεργοποιητή της ουρακινάσης μPA και του υποδοχέα του uPAR (Πίνακας 4 14), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα ErbB (Πίνακας 4 15), δίκτυο σηματοδότησης των VEGFR και VEGFR

(Πίνακας 4 16), γεγονότα μετακίνησης Arf6 πρωτεϊνών (Πίνακας 4 17), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης ITGA9 (Πίνακας 4 18), γεγονότα σηματοδότησης ενδοθηλίων που εξαρτώνται από τον υποδοχέα EGFR (Πίνακας 4 19), εσωτερίκευση της ErbB1 πρωτεΐνης (Πίνακας 4 20), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από τις πρωτεΐνες IL3 (Πίνακας 4 21), πρωτεΐνες προσκόλλησης στα κύτταρα (Πίνακας 4 22), δίκτυο σηματοδότησης του υποδοχέα PDGF (Πίνακας 4 23), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρωτεΐνης της τάξης της PI3K που προωθούνται από την πρωτεΐνη κινάση Akt (Πίνακας 4 24), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη GMCSF (Πίνακας 4 25), γεγονότα σηματοδότησης της πρωτεΐνης Arf6 (Πίνακας 4 26), είδος της πρωτεΐνης IGF1 (Πίνακας 4 27), γεγονότα σηματοδότησης που προωθούνται από την ILS (Πίνακας 4 28), γεγονότα σηματοδότησης του ενζύμου πρώτης τάξης PI3K (Πίνακας 4 29), οδός του λιπιδίου Sphingane 1 –phosphatate (Πίνακας 4 30), οδός του δευτερογενούς παράγοντα Arf6 (Πίνακας 4 31), οδός σηματοδότησης του υποδοχέα EGF (Πίνακας 4 32), δίκτυο Glypican 1 (Πίνακας 4 33), οδός της πρωτεΐνης S1P1 (Πίνακας 4 34), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεΐνη Syndecan 1 (Πίνακας 4 35), οδός της γάμα ιντερφερόνης (Πίνακας 4 36), οδός γεγονότων σηματοδότησης θρομβίνης που προωθούνται από το γονίδιο PAR1 (Πίνακας 4 37), οδός σηματοδότησης της πρωτεΐνης mTOR (Πίνακας 4 38), οδός της ινσουλίνης (Πίνακας 4 39), οδός του ενεργοποιημένου υποδοχέα θρομβίνης/πρωτεάσης (Πίνακας 4 40), οδός της σηματοδότησης της κυτοκίνης TRALL (Πίνακας 4 41), οδός γεγονότων σηματοδότησης που προωθούνται από την πρωτεογλυκάνη Syndecan (Πίνακας 4 42), αλληλεπιδράσεις της Beta 1 ιντεγκρίνης στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 43), αλληλεπιδράσεις της οικογένειας των ιντεγκρινών στην κυτταρική επιφάνεια (Πίνακας 4 44), ισχυροί μεταγραφικοί στόχοι των ισόμορφων Tap63 (Πίνακας 4 45), επιδιορθωτική οδός Global Genomic NER (GG NER) (Πίνακας 4 46), δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων p63 (Πίνακας 4 47), επιδιόρθωση αφαίρεσης νουκλεοτιδίων (Πίνακας 4 48), αντίδραση διπλής τομής στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 49), σχηματισμός συμπλέγματος τομών στο μηχανισμό GG NER (Πίνακας 4 50), οδός επιδιόρθωσης DNA (Πίνακας 4 51), (Ανάλυση ασθενειών) σύνδρομο Li-Fraumeni, καρκινικές ή

ιογενείς μολύνσεις, οστεοσάρκωμα, όγκοι, όγκος του παχέος εντέρου, μελάνωμα και (Ανάλυση ουσιών) νουκλεοτίδια azacitidine.

4. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αναλύοντας τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως, μπορούμε να πούμε πως ενώ η δικιά μας ανάλυση κατέληξε σε 41 γονίδια σχετικά με την απόκριση σε ακτινοβολία και 0 σχετικά με την ακτινοευαισθησία, η βιβλιογραφία συμφωνεί μόνο με δύο από αυτά. Συγκεκριμένα, καταλήξαμε με βάση και τις δύο γονιδιακές λίστες στα γονίδια **PCNA** και **GADD45A**.

Αναλυτικότερα, το **PCNA** (Proliferating cell nuclear antigen), δηλαδή το πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, είναι ένας σταθεροποιητής DNA που δρα ως παράγοντας επεξεργασίας της δ πολυμεράσης του DNA ευκαρυωτικών κυττάρων και είναι απαραίτητος για την αντιγραφή. Το PCNA είναι ένα ομοτριμερές που επιτυγχάνει την επεξεργασία του με το να περικυκλώνει το DNA, το οποίο δρα ως ένα ικρίωμα για την πρόσληψη των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αντιγραφή του DNA, την επιδιόρθωση του DNA, την επαναμοντελοποίηση της χρωματίνης και την επιγενετική (Moldovan et al., 2007).

Πολλές πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με το PCNA μέσω των δύο γνωστών μοτίβων PCNA, το κουτί των αλληλεπιδρώντων PCNA πεπτιδίων (PIP) (Warbrick, 1998) και το ομόλογό 2 PCNA αλληλεπιδρόν μοτίβο AikB (APIM) (Gilljam et al., 2009). Οι πρωτεΐνες που προσδένονται στο PCNA μέσω του PIP εμπλέκονται κυρίως στην αντιγραφή του DNA, ενώ οι πρωτεΐνες πρόσδεσης στο PCNA μέσω του APIM είναι κυρίως σημαντικές στο πλαίσιο του γενοτοξικού στρες (Mailand et al., 2013).

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο βρίσκεται στον πυρήνα και είναι ένας συμπαράγοντας της δ DNA πολυμεράσης. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη δρα ως ομοτριμερές και βοηθά στην αύξηση της ικανότητα επεξεργασίας του βασικού κλώνου κατά την αντιγραφή του DNA. Ως απόκριση στη βλάβη του DNA, στην πρωτεΐνη αυτή προσδένονται μόρια ουβικιτίνης και η πρωτεΐνη συμμετέχει στην RAD6 οδό (οδός

εξαρτώμενη από την επιδιόρθωση του DNA). Έχουν βρεθεί δύο παραλλαγές μεταγραφής για αυτό το γονίδιο, που κωδικοποιούν την ίδια πρωτεΐνη. Τα ψευδογονίδια αυτού του γονιδίου έχουν περιγραφεί στο χρωμοσώματα 4 και X.

Το PCNA αρχικά θεωρούταν αντιγόνο που εκφράζεται στους πυρήνες των κυττάρων κατά τη διάρκεια της φάσης σύνθεσης του DNA του κυτταρικού κύκλου (Leonardi et al., 1992). Μέρος της πρωτεΐνης οργανώθηκε και η αλληλουχία της χρησιμοποιήθηκε για να επιτρέψει την απομόνωση ενός κλώνου cDNA (Matsumoto et al., 1987). Το PCNA βοηθά στη συγκράτηση της ε DNA πολυμεράσης στο DNA. Το PCNA σταθεροποιείται με το DNA μέσω της δράσης του παράγοντα αντιγραφής C (RFC), (Zhang et al., 1999a), το οποίο είναι ένα ετεροπενταμερές μέλος της AAA + κατηγορία των ATPασών. Η έκφραση του PCNA είναι υπό τον έλεγχο του E2F μεταγραφικού παράγοντα (Egelkrout et al., 2002).

Έτσι, αφού η ε DNA πολυμεράση εμπλέκεται στην επανασύνθεση των κατεστραμμένων κλώνων του DNA, κατά τη διάρκεια της επιδιόρθωσής του, το PCNA αποδεικνύεται σημαντικό τόσο για τη σύνθεση όσο και την επιδιόρθωση του DNA. (Essers et al., 2005)

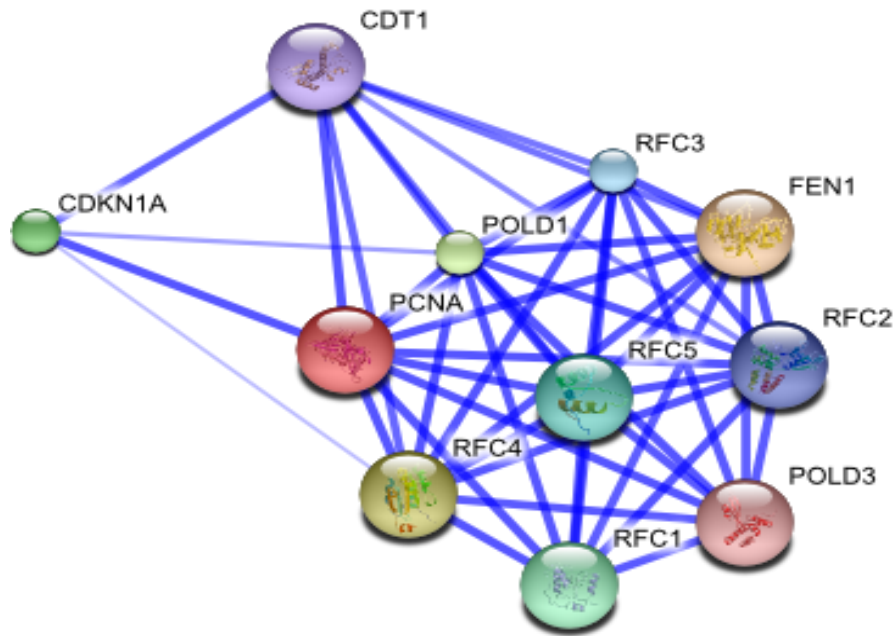
Το PCNA εμπλέκεται επίσης στην οδό επιδιόρθωσης μετά την αντιγραφή (PRR) (Lehmann and Fuchs, 2006). Στην PRR, υπάρχουν δυο υποοδοί: η οδός επέκτασης της βλάβης, που πραγματοποιείται από εξειδικευμένες DNA πολυμεράσες, οι οποίες είναι σε θέση να ενσωματώσουν κατεστραμμένες DNA βάσεις στις ενεργές θέσεις τους και έτσι, να παρακάμψουν τις βλάβες, και η οδός πρότυπου διακόπτη που πιστεύεται ότι σχετίζεται με την παρακάμψη βλαβών από την πρόσληψη του ομόλογου μηχανισμού ανασυνδυασμού. Το PCNA είναι ζωτικής σημασίας για την ενεργοποίηση αυτών των οδών και την επιλογή για το ποια οδός χρησιμοποιείται από το κύτταρο. Επίσης, το PCNA γίνεται μετα-μεταφραστικά τροποποιημένο από την ουβικιτίνη (Hoeye et al., 2002). Η μονο-ουβικιτίνη της λυσίνης 164 του PCNA ενεργοποιεί τη σύνθεση της οδού επέκτασης της βλάβης (translesion). Η επέκταση της μονο-ουβικιτίνης από μία μη-κανονική λυσίνη-63-συνδεδεμένη με αλυσίδα πολυ-ουβικιτινών στο PCNA θεωρείται ότι ενεργοποιεί την οδό πρότυπου διακόπτη.

Οι πρωτεΐνες πρόσδεσης στο γονίδιο PCNA (Moldovan et al., 2007) είναι οι εξής:

το πεδίο πρωτεΐνης TCP, ο υποδοχέας NKp44, οι πρωτεάσες που ενεργοποιούν τον κυτταρικό θάνατο, οι DNA πολυμεράσες, οι πρωτεΐνες που ενεργοποιούν τη σταθεροποίηση (clamp loader), η flap ενδονουκλεάση, η DNA λιγάση, η τοποϊσομεράση, η αναπαραγωγή παραγόντων αδειοδότησης, E3 λιγάσες ουβικιτίνης, το SUMO -ένζυμο σύζευξης E2 , οι ελικάσες ΑΤΡασών, τα ένζυμα ασυμφωνίας επισκευής, τα ένζυμα επισκευής σχετικά με την εκτομή βάσης, ένζυμο επιδιόρθωσης αποκοπής νουκλεοτιδίων, η Poly ADP ριβοσοπολυμεράση, η συνοδός ιστόνη, ο παράγοντας αναδιαμόρφωσης χρωματίνης, η ακετυλοτρανσφεράση της ιστόνης, οι αποακετυλάσες της ιστόνης, οι μεθυλοτρανφεράσες DNA, οι παράγοντες συνοχής αδελφών-χρωματίδων, οι πρωτεϊνικές κινάσες, οι ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, οι αποπτωτικοί παράγοντες.

Το PCNA έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με τα εξής:

Ku70 (Ohta et al., 2002), MSH3 (Kleczkowska et al., 2001), το σύνδρομο, ανεξάρτητο της ΑΤΡ ελικάσης, Werner (Huang et al., 2000), RFC2 (Pan et al., 1993), RFC3 (Merkle et al., 2003), RFC1 (van der Kuip et al., 1999), RFC4 (Ohta et al., 2002), RFC5 (Mossi et al., 1997), GADD45G (Azam et al., 2001), CDC25C (Kawabe et al., 2002), MUTYH (Parker et al., 2001), flap ειδικής δομής ενδονουκλεάσης 1 (Dianova et al., 2001), κυκλίνη O (Otterlei et al., 1999), CHTF18 (Ohta et al., 2002), Υ κουτί πρόσδεσης πρωτεϊνών 1 (Ise et al., 1999), κυκλίνη D1 (Xiong et al., 1993), ανεξίνη A2 (Ohta et al., 2002), MSH6 (Kleczkowska et al., 2001), DNMT1 (Iida et al., 2002), HDAC1 (Milutinovic et al., 2002), KCTD13 (He et al., 2001), XRCC1 (He et al., 2001), κυκλίνη-ανεξάρτητη της κινάσης 4 (Serrano et al., 1993), Ku80 (Matheos et al., 2002), HUS1 (Komatsu et al., 2000), GADD45A (Yang et al., 2000), POLD2 (Lu et al., 2002), ING1 (Scott et al., 2001), POLH (Haracska et al., 2001), KIAA0101 (Yu et al., 2001), POLDIP2 (Liu et al., 2003), EP300 (Hasan et al., 2001), MCL1 (Fujise et al., 2000), POLD3 (Ducoux et al., 2001), κυκλίνη-εξαρτώμενη από τον αναστολέα κινάση 1C (Watanabe et al., 1998), POLL (Shimazaki et al., 2002), ουβικιτίνη C (Brun et al., 2008) και P21 (Ciccia et al., 2012).

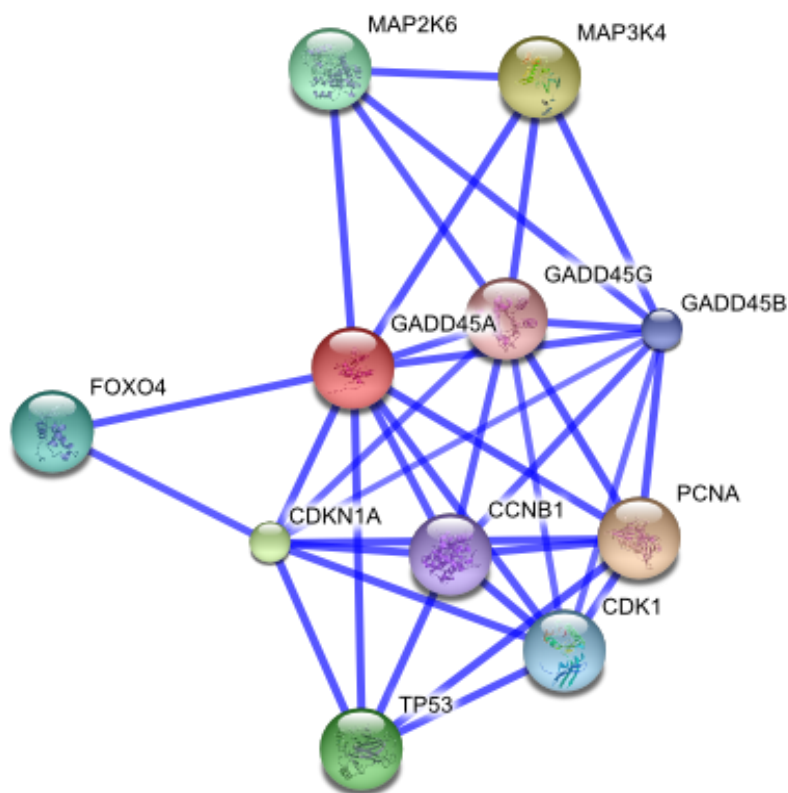


Η διακοπή της ανάπτυξης και η βλάβη του DNA επάγονται από την πρωτεΐνη Gadd45a, όπου είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο **GADD45A** (Hollander et al., 1993; Parathanasiou et al., 1991).

Αυτό το γονίδιο είναι ένα μέλος μιας ομάδας γονιδίων, των Gadd45a, των οποίων τα επίπεδα μεταγραφής αυξάνονται μετά από στρεσογόνες συνθήκες αναστολής της εξέλιξης και θεραπείας με παράγοντες που προκαλούν βλάβη του DNA (μεταλλαξογόνα). Η βλάβη που προκαλείται από τη μεταγραφή του DNA αυτού του γονιδίου ενεργοποιείται από μηχανισμούς που εξαρτώνται από το p53 αλλά και από αυτούς που είναι ανεξάρτητοι αυτού. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο αυτό ανταποκρίνεται στις περιβαλλοντικές πιέσεις ενεργοποιώντας την οδό του p38 / JNK μέσω των κινασών MTK1 / MEKK4.

Εφόσον η έκφραση αυτού του γονιδίου είναι ένας δείκτης βλάβης DNA, έχει αξιοποιηθεί για την κατασκευή μιας *in vitro* δοκιμής μεταλλαξογένεσης, την ανάλυση Gadd45a-GFP GreenScreen HC (Walmsley and Tate, 2012). Αυτή η ανάλυση αποτελείται από μία κυτταρική γραμμή η οποία είναι επεξεργασμένη έτσι ώστε η έκφραση του Gadd45a να οδηγήσει στην έκφραση της πράσινης φθορίζουσας πρωτεΐνης, η οποία μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί. Για να ελεγχθεί μια ουσία για μεταλλαξογένεση, εφαρμόζεται σε αυτά τα κύτταρα και μετρείται ο φθορισμός.

Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο Gadd45a αλληλεπιδρά με τα παρακάτω: AURKA (Sanchez et al., 2010), Cdk1 (Jin et al., 2000; Zhan et al., 1999), CCNB1 (Vairapandi et al., 2002), GADD45GIP1 (Chung et al., 2003), MAP3K4 (Takekawa and Saito, 1998), P21 (Zhao et al., 2000) και το PCNA.



Εκτός όμως των κοινών γονιδίων με τη βιβλιογραφία, τα υπόλοιπα γονίδια της δικής μας ανάλυσης ήταν τα εξής: HLA-DMB, ELL3, PPM1D, GZMA, RASGRP2, PHPT1, ZMAT3, ACTA2, IER5, FDXR, IRF4, CD79B, PHLDA3, CD80, SLC2A5, S100A4, RPS27L, XPC, CD79A, VWCE, TNFRSF10B, CXCL9, CD70, CD79A, TRIAP1, CD79B, SLC7A6, VPREB3, DDB2, CCR6, EBI3, MTHFD1L, SESN1, GNG7, AFF3, TNFSF4, TRAF4, IL21R, LINC00158, IGFBP4, AEN και S100A4.

Οι αναλύσεις από διάφορες οδούς, μέσω του WebGestalt, μας έδωσαν αποτελέσματα που εν μέρει τα περιμέναμε. Εφόσον ένας οργανισμός ακτινοβολείται είναι επόμενο να εμφανίσει μία ανταπόκριση στο ερέθισμα της ακτινοβολίας, καθώς και να παρουσιάσει διάφορες αλλαγές τόσο στο DNA του, όσο και στη λειτουργία των κυττάρων του. Προφανώς, εξαιτίας των κυτταρικών πολλαπλασιασμών και των βλαβών στο DNA είναι

αναμενόμενο να εμφανιστεί και μία πληθώρα ασθενειών ή συνδρόμων αλλά και μεταλλάξεων. Ακόμη, ιδιαίτερης βαρύτητας θεωρούμε την εύρεση γονιδίων που σχετίζονται με τον παράγοντα NF-κΒ, εφόσον, όπως έχει αναφερθεί και στην εισαγωγή της διπλωματικής αυτής, σχετίζεται με την εμφάνιση φλεγμονών και κατά επέκταση τη δημιουργία καρκίνου μετά από χρόνια. Γονίδια, τα οποία σχετίζονται με την επαγωγή κυτταρικού θανάτου ή την πρόκληση καρκίνου μέσω της p53 οδού είναι εξίσου σημαντικά. Τέτοιες επιπτώσεις της ακτινοβολίας που προκαλούνται από αυτά τα γονίδια χαρακτηρίζονται όψιμες, καθώς χρειάζονται κάποιο χρονικό διάστημα για να κάνουν την εμφάνισή τους στον εκάστοτε ασθενή. Δευτερεύουσες παρενέργειες, όπως δερματίτιδες, ασθένειες του τριχωτού, ερυθρότητα του δέρματος, ξηρότητα ή απολέπιση του, βλεννογονίτιδα, ναυτία και διάρροια θεωρούνται επίσης φυσιολογικές καθώς είναι γνωστά τα διαβρωτικά αποτελέσματα της ιονίζουσας ακτινοβολίας στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι τα πρώιμα αποτελέσματα της ακτινοβολίας που κάνουν την εμφάνισή τους είτε αμέσως μετά τη συνεδρία ακτινοβολήσης του ασθενούς, είτε σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν.

Δυστυχώς όμως, παρά τα αποτελέσματα της ανάλυσής μας, το κομμάτι της σύγκρισης ανάμεσα σε ακτινοευαίσθητους και φυσιολογικούς ασθενείς δεν έδωσε αποτελέσματα. Θεωρούμε ότι το πρόβλημα δεν εντοπίζεται στη δικιά μας ανάλυση, καθώς τα δεδομένα μας λήφθηκαν από προϋπάρχον πείραμα. Πιστεύουμε, ότι η απόφαση αθανатоποίησης των κυττάρων και μάλιστα αρκετό καιρό μετά τη λήψη τους από τους ασθενείς, αφείρεσε τις πληροφορίες που ίσως περιέχονταν στα κύτταρα και έπειτα η καλλιέργεια των αθανατοποιημένων αυτών κυττάρων δεν μπόρεσε να διατηρήσει το ιστορικό τους. Έτσι, είναι λογικό μετά από την επεξεργασία των πειραματικών δεδομένων τα γονίδια που σχετίζονται με την ακτινοευαίσθησία να προέρχονται μόνο από τη διάκριση ασθενών σε ακτινοβολημένους και μη.

Όπως φαίνεται και από τα διαγράμματα Venn της δεύτερης ανάλυσης με δεδομένα από πείραμα που διεξήχθη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δεν καταφέραμε να καταλήξουμε σε κανένα γονίδιο. Και σε αυτή την περίπτωση, διερευνώντας τη διαδικασία που ακολουθήθηκε μετά τη λήψη κυττάρων από τους ασθενείς, καταλήξαμε

ότι είναι αδύνατο να διατηρηθούν πληροφορίες στο κύτταρο όταν αυτό αθανατοποιείται και καλλιεργείται μετά από πολύ καιρό.

Στο εγγύς μέλλον θα πρέπει να αξιοποιηθούν τα καινοτόμα και προσεκτικά σχεδιασμένα *in vivo* πειράματα για την αντιμετώπιση των σημαντικών ζητημάτων που σχετίζονται με την επαγωγή, την επεξεργασία και τη βιολογική σημασία της ακτινοβολίας.

Επιπλέον, μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποιο βιολογικό κριτήριο για την εκτίμηση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της ιονίζουσας ακτινοβολίας, ιδίως στις μη ακτινοβολημένες περιοχές. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν αυτά τα θέματα, θα πρέπει να ξεκινήσει μια συνεκτική και ολοκληρωμένη διεπιστημονική προσπάθεια. Βασικό στοιχείο της μελλοντικής έρευνας, θα πρέπει να είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων ομαδοποιημένης βλάβης *in vivo* και η εκτενής μελέτη των δύο συμβαλλόντων παραγόντων: το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή. Σε δεύτερο επίπεδο, θα πρέπει να υπάρξει αναλυτική μελέτη του ρόλου και των μηχανισμών των μη στοχευμένων αποτελεσμάτων *in vivo* σε συνδυασμό με τη φλεγμονή, τις επιγενετικές μεταβολές και τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τέλος, εξίσου σημαντικό είναι να ληφθεί υπόψιν από τις μελλοντικές μελέτες η προσομοίωση της απόκρισης του κάθε ασθενούς στην ακτινοθεραπεία (therapy personalization), καθώς ο κάθε οργανισμός αντιδρά διαφορετικά στα διάφορα ερεθίσματα και παρουσιάζει και διαφορετικά αποτελέσματα.

Με λίγα λόγια η μελέτη των γονιδιακών βιοδεικτών ακτινοευαισθησίας σε ασθενείς με καρκίνο, θα βοηθήσει στην εξάλειψη διαφόρων «πρόδρομων καρκίνου» λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία, όπως αυτοί που αναφέρθηκαν προηγουμένως (βλάβες στο DNA, επιγενετικές αλλαγές, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, bystander effects, κ.ά.) και θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής ασθενών που είτε πάσχουν είτε θεραπεύτηκαν από τον καρκίνο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aivaliotis, I.L., Pateras, I.S., Papaioannou, M., Glytsou, C., Kontzoglou, K., Johnson, E.O., and Zoumpourlis, V. (2012). How do cytokines trigger genomic instability? *J Biomed Biotechnol* 2012, 536761.
- Albertson, D.G., Collins, C., McCormick, F., and Gray, J.W. (2003). Chromosome aberrations in solid tumors. *Nat Genet* 34, 369-376.
- Andreassen, C.N., Alsner, J., and Overgaard, J. (2002). Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis--where and how to look for it? *Radiother Oncol* 64, 131-140.
- Augsburger, J.J., and Shields, J.A. (1984). Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: indications, instrumentation and techniques. *Ophthalmic Surg* 15, 34-40.
- Azam, N., Vairapandi, M., Zhang, W., Hoffman, B., and Liebermann, D.A. (2001). Interaction of CR6 (GADD45gamma) with proliferating cell nuclear antigen impedes negative growth control. *J Biol Chem* 276, 2766-2774.
- Balkwill, F., and Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357, 539-545.
- Barrett, T., Wilhite, S.E., Ledoux, P., Evangelista, C., Kim, I.F., Tomashevsky, M., Marshall, K.A., Phillippy, K.H., Sherman, P.M., Holko, M., *et al.* (2013). NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update. *Nucleic Acids Res* 41, D991-995.
- Bartelink, H., Roelofsen, F., Eschwege, F., Rougier, P., Bosset, J.F., Gonzalez, D.G., Peiffert, D., van Glabbeke, M., and Pierart, M. (1997). Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15, 2040-2049.
- Breugom, A.J., van Gijn, W., Muller, E.W., Berglund, A., van den Broek, C.B., Fokstuen, T., Gelderblom, H., Kapiteijn, E., Leer, J.W., Marijnen, C.A., *et al.* (2014). Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomised phase III trial. *Ann Oncol*.
- Brown, P.O., and Botstein, D. (1999). Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nat Genet* 21, 33-37.
- Brun, J., Chiu, R., Lockhart, K., Xiao, W., Wouters, B.G., and Gray, D.A. (2008). hMMS2 serves a redundant role in human PCNA polyubiquitination. *BMC Mol Biol* 9, 24.
- Carter, H., Hofree, M., and Ideker, T. (2013). Genotype to phenotype via network analysis. *Curr Opin Genet Dev* 23, 611-621.
- Cerami, E.G., Gross, B.E., Demir, E., Rodchenkov, I., Babur, O., Anwar, N., Schultz, N., Bader, G.D., and Sander, C. (2011). Pathway Commons, a web resource for biological pathway data. *Nucleic Acids Res* 39, D685-690.
- Chang, C.T., Lin, H., Ho, T.Y., Li, C.C., Lo, H.Y., Wu, S.L., Huang, Y.F., Liang, J.A., and Hsiang, C.Y. (2011). Comprehensive assessment of host responses to ionizing radiation by nuclear factor-kappaB bioluminescence imaging-guided transcriptomic analysis. *PLoS One* 6, e23682.
- Chapman, J.D., Reuvers, A.P., Borsa, J., and Greenstock, C.L. (1973). Chemical radioprotection and radiosensitization of mammalian cells growing in vitro. *Radiat Res* 56, 291-306.
- Chatgililoglu, C., Ferreri, C., Melchiorre, M., Sansone, A., and Torreggiani, A. (2014). Lipid geometrical isomerism: from chemistry to biology and diagnostics. *Chem Rev* 114, 255-284.
- Chung, H.K., Yi, Y.W., Jung, N.C., Kim, D., Suh, J.M., Kim, H., Park, K.C., Song, J.H., Kim, D.W., Hwang, E.S., *et al.* (2003). CR6-interacting factor 1 interacts with Gadd45 family proteins and modulates the cell cycle. *J Biol Chem* 278, 28079-28088.
- Chvátal, V. (1979). The tail of the hypergeometric distribution. *Discrete Mathematics* 25, 285-287.

Ciccia, A., Nimonkar, A.V., Hu, Y., Hajdu, I., Achar, Y.J., Izhar, L., Petit, S.A., Adamson, B., Yoon, J.C., Kowalczykowski, S.C., *et al.* (2012). Polyubiquitinated PCNA recruits the ZRANB3 translocase to maintain genomic integrity after replication stress. *Mol Cell* *47*, 396-409.

Condeelis, J., and Pollard, J.W. (2006). Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* *124*, 263-266.

Cox, J.D., Stetz, J., and Pajak, T.F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *31*, 1341-1346.

Dainiak, N., and Tan, B.J. (1995). Utility of biological membranes as indicators for radiation exposure: alterations in membrane structure and function over time. *Stem Cells* *13 Suppl 1*, 142-152.

Das, I.J., Downes, M.B., Corn, B.W., Curran, W.J., Werner-Wasik, M., and Andrews, D.W. (1996). Characteristics of a dedicated linear accelerator-based stereotactic radiosurgery-radiotherapy unit. *Radiother Oncol* *38*, 61-68.

Denny, J.C., Ritchie, M.D., Basford, M.A., Pulley, J.M., Bastarache, L., Brown-Gentry, K., Wang, D., Masys, D.R., Roden, D.M., and Crawford, D.C. (2010). PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations. *Bioinformatics* *26*, 1205-1210.

Deorukhkar, A., and Krishnan, S. (2010). Targeting inflammatory pathways for tumor radiosensitization. *Biochem Pharmacol* *80*, 1904-1914.

Dianova, I., Bohr, V.A., and Dianov, G.L. (2001). Interaction of human AP endonuclease 1 with flap endonuclease 1 and proliferating cell nuclear antigen involved in long-patch base excision repair. *Biochemistry* *40*, 12639-12644.

Ducoux, M., Urbach, S., Baldacci, G., Hubscher, U., Koundrioukoff, S., Christensen, J., and Hughes, P. (2001). Mediation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-dependent DNA replication through a conserved p21(Cip1)-like PCNA-binding motif present in the third subunit of human DNA polymerase delta. *J Biol Chem* *276*, 49258-49266.

Egelkrou, E.M., Mariconti, L., Settlege, S.B., Cella, R., Robertson, D., and Hanley-Bowdoin, L. (2002). Two E2F elements regulate the proliferating cell nuclear antigen promoter differently during leaf development. *Plant Cell* *14*, 3225-3236.

Elston, C.W., and Ellis, I.O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* *19*, 403-410.

Essers, J., Theil, A.F., Baldeyron, C., van Cappellen, W.A., Houtsmuller, A.B., Kanaar, R., and Vermeulen, W. (2005). Nuclear dynamics of PCNA in DNA replication and repair. *Mol Cell Biol* *25*, 9350-9359.

Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A., and Sidransky, D. (2001). Head and neck cancer. *N Engl J Med* *345*, 1890-1900.

Fu, K.K., Cooper, J.S., Marcial, V.A., Laramore, G.E., Pajak, T.F., Jacobs, J., Al-Sarraf, M., Forastiere, A.A., and Cox, J.D. (1996). Evolution of the Radiation Therapy Oncology Group clinical trials for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *35*, 425-438.

Fujise, K., Zhang, D., Liu, J., and Yeh, E.T. (2000). Regulation of apoptosis and cell cycle progression by MCL1. Differential role of proliferating cell nuclear antigen. *J Biol Chem* *275*, 39458-39465.

Gabrilovich, D.I., and Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* *9*, 162-174.

Garcia, S.B., Novelli, M., and Wright, N.A. (2000). The clonal origin and clonal evolution of epithelial tumours. *Int J Exp Pathol* *81*, 89-116.

Gentleman, R.C., Carey, V.J., Bates, D.M., Bolstad, B., Dettling, M., Dudoit, S., Ellis, B., Gautier, L., Ge, Y., Gentry, J., *et al.* (2004). Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol* *5*, R80.

Georgakilas, A.G., Bennett, P.V., Wilson, D.M., 3rd, and Sutherland, B.M. (2004). Processing of bistranded abasic DNA clusters in gamma-irradiated human hematopoietic cells. *Nucleic Acids Res* 32, 5609-5620.

Georgakilas, A.G., O'Neill, P., and Stewart, R.D. (2013). Induction and repair of clustered DNA lesions: what do we know so far? *Radiat Res* 180, 100-109.

Gilljam, K.M., Feyzi, E., Aas, P.A., Sousa, M.M., Muller, R., Vagbo, C.B., Catterall, T.C., Liabakk, N.B., Slupphaug, G., Drablos, F., *et al.* (2009). Identification of a novel, widespread, and functionally important PCNA-binding motif. *J Cell Biol* 186, 645-654.

Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140, 883-899.

Gudjonsson, T., and Magnusson, M.K. (2005). Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS* 113, 922-929.

Haracska, L., Johnson, R.E., Unk, I., Phillips, B., Hurwitz, J., Prakash, L., and Prakash, S. (2001). Physical and functional interactions of human DNA polymerase eta with PCNA. *Mol Cell Biol* 21, 7199-7206.

Harris, M.A., Clark, J., Ireland, A., Lomax, J., Ashburner, M., Foulger, R., Eilbeck, K., Lewis, S., Marshall, B., Mungall, C., *et al.* (2004). The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res* 32, D258-261.

Hasan, S., Hassa, P.O., Imhof, R., and Hottiger, M.O. (2001). Transcription coactivator p300 binds PCNA and may have a role in DNA repair synthesis. *Nature* 410, 387-391.

Hatzi, V.I., Laskaratou, D.A., Mavragani, I.V., Nikitaki, Z., Mangelis, A., Panayiotidis, M.I., Pantelias, G.E., Terzoudi, G.I., and Georgakilas, A.G. (2015). Non-targeted radiation effects in vivo: A critical glance of the future in radiobiology. *Cancer Lett* 356, 34-42.

He, H., Tan, C.K., Downey, K.M., and So, A.G. (2001). A tumor necrosis factor alpha- and interleukin 6-inducible protein that interacts with the small subunit of DNA polymerase delta and proliferating cell nuclear antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 11979-11984.

Hecker, E. (1976). Definitions and terminology in cancer (tumor) etiology--an analysis aiming at proposals for a current internationally standardized terminology. *Gan* 67, 471-481.

Hepel, J.T., Syed, A.M., Puthawala, A., Sharma, A., and Frankel, P. (2005). Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62, 1444-1450.

Hirvonen, A. (1995). Genetic factors in individual responses to environmental exposures. *J Occup Environ Med* 37, 37-43.

Ho, D. (2010). Notepad++.

Hoege, C., Pfander, B., Moldovan, G.L., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S. (2002). RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO. *Nature* 419, 135-141.

Hollander, M.C., Alamo, I., Jackman, J., Wang, M.G., McBride, O.W., and Fornace, A.J., Jr. (1993). Analysis of the mammalian gadd45 gene and its response to DNA damage. *J Biol Chem* 268, 24385-24393.

Huang, S., Beresten, S., Li, B., Oshima, J., Ellis, N.A., and Campisi, J. (2000). Characterization of the human and mouse WRN 3'-->5' exonuclease. *Nucleic Acids Res* 28, 2396-2405.

Iida, T., Suetake, I., Tajima, S., Morioka, H., Ohta, S., Obuse, C., and Tsurimoto, T. (2002). PCNA clamp facilitates action of DNA cytosine methyltransferase 1 on hemimethylated DNA. *Genes Cells* 7, 997-1007.

Inagaki, J., Rodriguez, V., and Bodey, G.P. (1974). Causes of death in cancer patients. *Cancer* 33, 568-573.

International Commission on Radiological Protection (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 37, 1-332.

Ise, T., Nagatani, G., Imamura, T., Kato, K., Takano, H., Nomoto, M., Izumi, H., Ohmori, H., Okamoto, T., Ohga, T., *et al.* (1999). Transcription factor Y-box binding protein 1 binds preferentially to cisplatin-modified DNA and interacts with proliferating cell nuclear antigen. *Cancer Res* 59, 342-346.

Jeong, Y., Park, J.H., Lee, Y.J., Park, K.M., Hwang, S., Chang, H.M., Kim, K.P., Yoon, S.M., Jung, N.H., and Kim, J.H. (2014). Postoperative radiotherapy for gallbladder cancer. *Anticancer Res* 34, 5621-5629.

Jin, S., Antinore, M.J., Lung, F.D., Dong, X., Zhao, H., Fan, F., Colchagie, A.B., Blanck, P., Roller, P.P., Fornace, A.J., Jr., *et al.* (2000). The GADD45 inhibition of Cdc2 kinase correlates with GADD45-mediated growth suppression. *J Biol Chem* 275, 16602-16608.

Johnston, C.J., Williams, J.P., Okunieff, P., and Finkelstein, J.N. (2002). Radiation-induced pulmonary fibrosis: examination of chemokine and chemokine receptor families. *Radiat Res* 157, 256-265.

Kanehisa, M., Goto, S., Kawashima, S., Okuno, Y., and Hattori, M. (2004). The KEGG resource for deciphering the genome. *Nucleic Acids Res* 32, D277-280.

Kankura, T., Nakamura, W., Eto, H., and Nakao, M. (1969). Effect of ionizing radiation on passive transport of sodium ion into human erythrocytes. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 15, 125-136.

Kasperts, N., Slotman, B.J., Leemans, C.R., de Bree, R., Doornaert, P., and Langendijk, J.A. (2006). Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 106, 1536-1547.

Kawabe, T., Suganuma, M., Ando, T., Kimura, M., Hori, H., and Okamoto, T. (2002). Cdc25C interacts with PCNA at G2/M transition. *Oncogene* 21, 1717-1726.

Kelder, T., van Iersel, M.P., Hanspers, K., Kutmon, M., Conklin, B.R., Evelo, C.T., and Pico, A.R. (2012). WikiPathways: building research communities on biological pathways. *Nucleic Acids Res* 40, D1301-1307.

Kitano, H. (2002). Computational systems biology. *Nature* 420, 206-210.

Kleczkowska, H.E., Marra, G., Lettieri, T., and Jiricny, J. (2001). hMSH3 and hMSH6 interact with PCNA and colocalize with it to replication foci. *Genes Dev* 15, 724-736.

Komatsu, K., Wharton, W., Hang, H., Wu, C., Singh, S., Lieberman, H.B., Pledger, W.J., and Wang, H.G. (2000). PCNA interacts with hHus1/hRad9 in response to DNA damage and replication inhibition. *Oncogene* 19, 5291-5297.

Krtolica, A., and Campisi, J. (2002). Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging stroma. *Int J Biochem Cell Biol* 34, 1401-1414.

Krtolica, A., and Campisi, J. (2003). Integrating epithelial cancer, aging stroma and cellular senescence. *Adv Gerontol* 11, 109-116.

Kuncic, Z., Byrne, H.L., McNamara, A.L., Guatelli, S., Domanova, W., and Incerti, S. (2012). In silico nanodosimetry: new insights into nontargeted biological responses to radiation. *Comput Math Methods Med* 2012, 147252.

Landmark-Hoyvik, H., Reinertsen, K.V., Loge, J.H., Fossa, S.D., Borresen-Dale, A.L., and Dumeaux, V. (2009). Alterations of gene expression in blood cells associated with chronic fatigue in breast cancer survivors. *Pharmacogenomics J* 9, 333-340.

Laskaratou, D.A., Mavragani, I.V., and Georgakilas, A.G. (2014). Inflammatory Pathways of Radiation-Induced Tissue Injury. In *Cancer and Inflammation Mechanisms* (John Wiley & Sons, Inc.), pp. 249-269.

Lavaf, A., Genden, E.M., Cesaretti, J.A., Packer, S., and Kao, J. (2008). Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 112, 535-543.

Lee, J.C., Kinniry, P.A., Arguiri, E., Serota, M., Kanterakis, S., Chatterjee, S., Solomides, C.C., Javvadi, P., Koumenis, C., Cengel, K.A., *et al.* (2010). Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice. *Radiat Res* 173, 590-601.

Lehmann, A.R., and Fuchs, R.P. (2006). Gaps and forks in DNA replication: Rediscovering old models. *DNA Repair (Amst)* 5, 1495-1498.

Leonardi, E., Girlando, S., Serio, G., Mauri, F.A., Perrone, G., Scampini, S., Dalla Palma, P., and Barbareschi, M. (1992). PCNA and Ki67 expression in breast carcinoma: correlations with clinical and biological variables. *J Clin Pathol* 45, 416-419.

Lett, J.T. (1992). Damage to cellular DNA from particulate radiations, the efficacy of its processing and the radiosensitivity of mammalian cells. Emphasis on DNA double strand breaks and chromatin breaks. *Radiat Environ Biophys* 31, 257-277.

Lewanski, C.R., and Gullick, W.J. (2001). Radiotherapy and cellular signalling. *Lancet Oncol* 2, 366-370.

Liu, L., Rodriguez-Belmonte, E.M., Mazloum, N., Xie, B., and Lee, M.Y. (2003). Identification of a novel protein, PDIP38, that interacts with the p50 subunit of DNA polymerase delta and proliferating cell nuclear antigen. *J Biol Chem* 278, 10041-10047.

Lorimore, S.A., Mukherjee, D., Robinson, J.I., Chrystal, J.A., and Wright, E.G. (2011). Long-lived inflammatory signaling in irradiated bone marrow is genome dependent. *Cancer Res* 71, 6485-6491.

Lu, X., Tan, C.K., Zhou, J.Q., You, M., Carastro, L.M., Downey, K.M., and So, A.G. (2002). Direct interaction of proliferating cell nuclear antigen with the small subunit of DNA polymerase delta. *J Biol Chem* 277, 24340-24345.

Mailand, N., Gibbs-Seymour, I., and Bekker-Jensen, S. (2013). Regulation of PCNA-protein interactions for genome stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 269-282.

Mallick, I., and Waldron, J.N. (2009). Radiation therapy for head and neck cancers. *Semin Oncol Nurs* 25, 193-202.

Matheos, D., Ruiz, M.T., Price, G.B., and Zannis-Hadjopoulos, M. (2002). Ku antigen, an origin-specific binding protein that associates with replication proteins, is required for mammalian DNA replication. *Biochim Biophys Acta* 1578, 59-72.

Matsumoto, K., Moriuchi, T., Koji, T., and Nakane, P.K. (1987). Molecular cloning of cDNA coding for rat proliferating cell nuclear antigen (PCNA)/cyclin. *EMBO J* 6, 637-642.

Mayer, C., Popanda, O., Greve, B., Fritz, E., Illig, T., Eckardt-Schupp, F., Gomolka, M., Benner, A., and Schmezer, P. (2011). A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects. *Cancer Lett* 302, 20-28.

Merkle, C.J., Karnitz, L.M., Henry-Sanchez, J.T., and Chen, J. (2003). Cloning and characterization of hCTF18, hCTF8, and hDCC1. Human homologs of a *Saccharomyces cerevisiae* complex involved in sister chromatid cohesion establishment. *J Biol Chem* 278, 30051-30056.

Microsoft Corporation (2013). Command prompt, 6.3.9600, ed.

Miller, T.P., Dahlberg, S., Cassady, J.R., Adelstein, D.J., Spier, C.M., Grogan, T.M., LeBlanc, M., Carlin, S., Chase, E., and Fisher, R.I. (1998). Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339, 21-26.

Milutinovic, S., Zhuang, Q., and Szyf, M. (2002). Proliferating cell nuclear antigen associates with histone deacetylase activity, integrating DNA replication and chromatin modification. *J Biol Chem* 277, 20974-20978.

Moldovan, G.L., Pfander, B., and Jentsch, S. (2007). PCNA, the maestro of the replication fork. *Cell* 129, 665-679.

Mossi, R., Jonsson, Z.O., Allen, B.L., Hardin, S.H., and Hubscher, U. (1997). Replication factor C interacts with the C-terminal side of proliferating cell nuclear antigen. *J Biol Chem* 272, 1769-1776.

Multhoff, G., and Radons, J. (2012). Radiation, inflammation, and immune responses in cancer. *Front Oncol* 2, 58.

Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature* 420, 846-852.

Ohta, S., Shiomi, Y., Sugimoto, K., Obuse, C., and Tsurimoto, T. (2002). A proteomics approach to identify proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-binding proteins in human cell lysates. Identification of the human CHL12/RFCs2-5 complex as a novel PCNA-binding protein. *J Biol Chem* 277, 40362-40367.

Oller, A.R., Rastogi, P., Morgenthaler, S., and Thilly, W.G. (1989). A statistical model to estimate variance in long term-low dose mutation assays: testing of the model in a human lymphoblastoid mutation assay. *Mutat Res* 216, 149-161.

Otterlei, M., Warbrick, E., Nagelhus, T.A., Haug, T., Slupphaug, G., Akbari, M., Aas, P.A., Steinsbekk, K., Bakke, O., and Krokan, H.E. (1999). Post-replicative base excision repair in replication foci. *EMBO J* 18, 3834-3844.

Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L.E., Goitein, M., Loeffler, J.S., and Suit, H.D. (2002). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53, 407-421.

Pan, Z.Q., Chen, M., and Hurwitz, J. (1993). The subunits of activator 1 (replication factor C) carry out multiple functions essential for proliferating-cell nuclear antigen-dependent DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 6-10.

Papathanasiou, M.A., Kerr, N.C., Robbins, J.H., McBride, O.W., Alamo, I., Jr., Barrett, S.F., Hickson, I.D., and Fornace, A.J., Jr. (1991). Induction by ionizing radiation of the gadd45 gene in cultured human cells: lack of mediation by protein kinase C. *Mol Cell Biol* 11, 1009-1016.

Parker, A., Gu, Y., Mahoney, W., Lee, S.H., Singh, K.K., and Lu, A.L. (2001). Human homolog of the MutY repair protein (hMYH) physically interacts with proteins involved in long patch DNA base excision repair. *J Biol Chem* 276, 5547-5555.

Pavlov, I. (1999). 7-zip.

PHP Documentation Group (1997). PHP.

Pitot, H.C. (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72, 962-970.

R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing (Vienna, Austria).

Ritchie, M.E., Dunning, M.J., Smith, M.L., Shi, W., and Lynch, A.G. (2011). BeadArray expression analysis using bioconductor. *PLoS Comput Biol* 7, e1002276.

RStudio (2012). RStudio: Integrated development environment for R (Boston, MA).

Rubin, P., and Casarett, G.W. (1968). Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 22, 767-778.

Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., Rosen, N., Iny Stein, T., Shmoish, M., Nativ, N., Bahir, I., Doniger, T., Krug, H., *et al.* (2010). GeneCards Version 3: the human gene integrator. *Database (Oxford)* 2010, baq020.

Salazar, C., Schutze, J., and Ebenhoh, O. (2006). Bioinformatics meets systems biology. *Genome Biol* 7, 303.

Sancar, A., Lindsey-Boltz, L.A., Unsal-Kacmaz, K., and Linn, S. (2004). Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* 73, 39-85.

Sanchez, R., Pantoja-Uceda, D., Prieto, J., Diercks, T., Marcaida, M.J., Montoya, G., Campos-Olivas, R., and Blanco, F.J. (2010). Solution structure of human growth arrest and DNA damage 45alpha (Gadd45alpha) and its interactions with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Aurora A kinase. *J Biol Chem* 285, 22196-22201.

Schena, M. (1996). Genome analysis with gene expression microarrays. *Bioessays* 18, 427-431.

Scott, M., Bonnefin, P., Vieyra, D., Boisvert, F.M., Young, D., Bazett-Jones, D.P., and Riabowol, K. (2001). UV-induced binding of ING1 to PCNA regulates the induction of apoptosis. *J Cell Sci* 114, 3455-3462.

Serrano, M., Hannon, G.J., and Beach, D. (1993). A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 366, 704-707.

Shacter, E., and Weitzman, S.A. (2002). Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 16, 217-226, 229; discussion 230-212.

Shimazaki, N., Yoshida, K., Kobayashi, T., Toji, S., Tamai, K., and Koiwai, O. (2002). Over-expression of human DNA polymerase lambda in *E. coli* and characterization of the recombinant enzyme. *Genes Cells* 7, 639-651.

Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., and Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64, 9-29.

Silverstein, M.J., Poller, D.N., Waisman, J.R., Colburn, W.J., Barth, A., Gierson, E.D., Lewinsky, B., Gamagami, P., and Slamon, D.J. (1995). Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345, 1154-1157.

Singleton, B.K., Griffin, C.S., and Thacker, J. (2002). Clustered DNA damage leads to complex genetic changes in irradiated human cells. *Cancer Res* 62, 6263-6269.

Smyth, G.K. (2005). *limma: Linear Models for Microarray Data*. In *Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor*, R. Gentleman, V. Carey, W. Huber, R. Irizarry, and S. Dudoit, eds. (New York: Springer), pp. 397-420.

Smyth, G.K., Ritchie, M., Thorne, N., Wettenhall, J., Shi, W., and Hu, Y. (2014). *limma: Linear Models for Microarray Data-User's Guide*, pp. 114.

Solin, L.J., Yeh, I.T., Kurtz, J., Fourquet, A., Recht, A., Kuske, R., McCormick, B., Cross, M.A., Schultz, D.J., Amalric, R., *et al.* (1993). Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 71, 2532-2542.

Stelzl, U., Worm, U., Lalowski, M., Haenig, C., Brembeck, F.H., Goehler, H., Stroedicke, M., Zenkner, M., Schoenherr, A., Koeppen, S., *et al.* (2005). A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome. *Cell* 122, 957-968.

Strander, H., Turesson, I., and Cavallin-Stahl, E. (2003). A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42, 516-531.

Swann, J.B., and Smyth, M.J. (2007). Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 117, 1137-1146.

Takekawa, M., and Saito, H. (1998). A family of stress-inducible GADD45-like proteins mediate activation of the stress-responsive MTK1/MEKK4 MAPKKK. *Cell* 95, 521-530.

Urie, M.M., Goitein, M., Doppke, K., Kutcher, J.G., LoSasso, T., Mohan, R., Munzenrider, J.E., Sontag, M., and Wong, J.W. (1991). The role of uncertainty analysis in treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21, 91-107.

Vairapandi, M., Balliet, A.G., Hoffman, B., and Liebermann, D.A. (2002). GADD45b and GADD45g are cdc2/cyclinB1 kinase inhibitors with a role in S and G2/M cell cycle checkpoints induced by genotoxic stress. *J Cell Physiol* 192, 327-338.

Valentin, J. (2005). Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann ICRP* 35, 1-140.

van der Kuip, H., Carius, B., Haque, S.J., Williams, B.R., Huber, C., and Fischer, T. (1999). The DNA-binding subunit p140 of replication factor C is upregulated in cycling cells and associates with G1 phase cell cycle regulatory proteins. *J Mol Med (Berl)* 77, 386-392.

van der Schans, G.P., Bleichrodt, J.F., and Blok, J. (1973). Contribution of various types of damage to inactivation of a biologically-active double-stranded circular DNA by gamma-radiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 23, 133-150.

Vandenbrouck, C., Sancho, H., Le Fur, R., Richard, J.M., and Cachin, Y. (1977). Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer* 39, 1445-1449.

Varelas, X., and Kukuruzinska, M.A. (2014). Head and neck cancer: from research to therapy and cure. *Ann N Y Acad Sci* 1333, 1-32.

Wallace, S.S. (1998). Enzymatic processing of radiation-induced free radical damage in DNA. *Radiat Res* 150, S60-79.

Wallach, D.F. (1972). Infrared and laser Raman spectroscopy in membrane analysis. *Chem Phys Lipids* 8, 347-354.

Walmsley, R.M., and Tate, M. (2012). The GADD45a-GFP GreenScreen HC assay. *Methods Mol Biol* 817, 231-250.

Wang, C.C., Blitzer, P.H., and Suit, H.D. (1985). Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. *Cancer* 55, 2100-2104.

Wang, X. (2008). miRDB: a microRNA target prediction and functional annotation database with a wiki interface. *RNA* 14, 1012-1017.

Warbrick, E. (1998). PCNA binding through a conserved motif. *Bioessays* 20, 195-199.

Ward, J.F. (1981). Some biochemical consequences of the spatial distribution of ionizing radiation-produced free radicals. *Radiat Res* 86, 185-195.

Watanabe, H., Pan, Z.Q., Schreiber-Agus, N., DePinho, R.A., Hurwitz, J., and Xiong, Y. (1998). Suppression of cell transformation by the cyclin-dependent kinase inhibitor p57KIP2 requires binding to proliferating cell nuclear antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 1392-1397.

Watson, G.E., Pocock, D.A., Papworth, D., Lorimore, S.A., and Wright, E.G. (2001). In vivo chromosomal instability and transmissible aberrations in the progeny of haemopoietic stem cells induced by high- and low-LET radiations. *Int J Radiat Biol* 77, 409-417.

Wingender, E., Dietze, P., Karas, H., and Knuppel, R. (1996). TRANSFAC: a database on transcription factors and their DNA binding sites. *Nucleic Acids Res* 24, 238-241.

Wright, E.G., and Coates, P.J. (2006). Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. *Mutat Res* 597, 119-132.

Wu, L.J., Randers-Pehrson, G., Xu, A., Waldren, C.A., Geard, C.R., Yu, Z., and Hei, T.K. (1999). Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 4959-4964.

Xiong, Y., Zhang, H., and Beach, D. (1993). Subunit rearrangement of the cyclin-dependent kinases is associated with cellular transformation. *Genes Dev* 7, 1572-1583.

Yang, Q., Manicone, A., Coursen, J.D., Linke, S.P., Nagashima, M., Forgues, M., and Wang, X.W. (2000). Identification of a functional domain in a GADD45-mediated G2/M checkpoint. *J Biol Chem* 275, 36892-36898.

Yoav Benjamini, Y.H. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A practical and power approach to multiple testing. *Journal Of the Royal Statistical Society* 57, 289-300.

Yu, P., Huang, B., Shen, M., Lau, C., Chan, E., Michel, J., Xiong, Y., Payan, D.G., and Luo, Y. (2001). p15(PAF), a novel PCNA associated factor with increased expression in tumor tissues. *Oncogene* 20, 484-489.

Zamarron, B.F., and Chen, W. (2011). Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci* 7, 651-658.

Zhan, Q., Antinore, M.J., Wang, X.W., Carrier, F., Smith, M.L., Harris, C.C., and Fornace, A.J., Jr. (1999). Association with Cdc2 and inhibition of Cdc2/Cyclin B1 kinase activity by the p53-regulated protein Gadd45. *Oncogene* 18, 2892-2900.

Zhang, B., Kirov, S., and Snoddy, J. (2005). WebGestalt: an integrated system for exploring gene sets in various biological contexts. *Nucleic Acids Res* 33, W741-748.

Zhang, G., Gibbs, E., Kelman, Z., O'Donnell, M., and Hurwitz, J. (1999a). Studies on the interactions between human replication factor C and human proliferating cell nuclear antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 1869-1874.

Zhang, J., Shen-Ong, G., and Ostell, J. (1999b). "KARIBIN," an information resource for obtaining genomic information in a cytogenetic band. *Genome Res* 9, 91-98.

Zhao, H., Jin, S., Antinore, M.J., Lung, F.D., Fan, F., Blanck, P., Roller, P., Fornace, A.J., Jr., and Zhan, Q. (2000). The central region of Gadd45 is required for its interaction with p21/WAF1. *Exp Cell Res* 258, 92-100.

Zirke, R.E., and Tobias, C.A. (1953). Effects of ploidy and linear energy transfer on radiobiological survival curves. *Arch Biochem Biophys* 47, 282-306.