Tese de doutorado

Identificação e anotação funcional de novos transcritos com expressão alterada no câncer pancreático

— Omar Julio Sosa —

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Moraes Rego Reis
Co-orientador: Prof. Dr. João Carlos Setubal

Universidade de São Paulo
2019

AGRADECIMENTOS

- ❖ A todos os membros do “Laboratório de Pesquisas Integradas em Câncer” (LAPIC, IQ-USP), e especialmente do “Laboratório de Genômica e Expressão Gênica em Câncer” do Prof. Eduardo Reis. Por ter me recebido e orientado durante esse importante período acadêmico.
- ❖ Aos membros do “Laboratório de Bioinformática” (LIB, IQ-USP) do Prof. João Carlos Setubal, por ter brindado o suporte computacional fundamental para o desenvolvimento do projeto.
- ❖ À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro (processo nº 2013/13350-0).
- ❖ À equipe do Hospital AC Camargo, por ter contribuído na preparação das amostras.
- ❖ A meus amigos, tanto da Argentina quanto do Brasil e outros países. Cada um contribuiu para que eu possa estar aqui hoje.
- ❖ À Nathalia, o amor da minha vida. Obrigado pelo companheirismo, pela amizade, por ter trazido cores na cidade cinza. Por ter me ajudado dando forças para conseguir terminar esta etapa da melhor forma, juntos!
- ❖ *Gracias a mi familia, siempre juntos sin importar los kilómetros que nos puedan separar. A mis hermanos Riqui, Silvana y Laura, por ayudarme en cada momento, por enseñarme a compartir y a valorar las “pequeñas” grandes cosas de la vida. A mis cuñados Gabriela, Daniel y Carlos, y a mis sobrinos Marcos, Martín, Pablo, Sebastián, Martina y Agustina, por ser la representación más pura de amor. A mis padres, por darme su apoyo incondicional, ser mi ejemplo de vida, mis maestros dentro y fuera de la escuela. Por mostrarme que cuando tenemos un sueño debemos transformarlo en un plan y luchar para conseguirlo. Gracias por darme las herramientas necesarias para conquistar este objetivo y tantos otros que vendrán!*
- ❖ Finalmente, dedico esse trabalho aos pacientes participaram no estudo e a suas famílias. A todas as pessoas que padecem ou padeceram algum tipo de câncer. A meus tios Omar e Daniel.

RESUMO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias mais agressivas, com uma incidência próxima à mortalidade, e uma sobrevida de até 5 anos que permanece invariável nas últimas décadas. Os adenocarcinomas ductais pancreáticos (PDAC) que acometem a região exócrina do órgão correspondem a mais do 80% dos casos. Sua resistência a tratamentos quimioterápicos convencionais, dificuldades na detecção em estágios iniciais da doença e falta de marcadores precisos, indicam a necessidade de novos alvos moleculares para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. A aplicação de tecnologias de sequenciamento de RNA (RNA-Seq) tem um enorme potencial para contribuir na identificação de variações transcricionais presentes em neoplasias humanas. A maioria dos trabalhos que aplicam essa técnica em PDAC foram realizados exclusivamente com tecido tumoral, e utilizaram bibliotecas enriquecidas em RNAs poliadenilados. Neste estudo foi implementado um *pipeline* bioinformático para processar e analisar dados de RNA-Seq total e fita-específico gerados em nosso laboratório a partir de amostras pareadas de tumor e tecido adjacente não tumoral de 14 pacientes com o objetivo de catalogar com alta-resolução a composição e alterações no transcritoma no PDAC incluindo genes codificadores e não codificadores de proteína. Além de 41.341 transcritos conhecidos que mapeiam em 17.834 genes do GENCODE, detectamos 6.710 transcritos novos, incluindo 6.187 variantes de *splicing*, 339 RNAs intergênicos e 184 RNAs antisensos. A análise dos novos transcritos ainda não anotados revelou que a maioria possui um baixo potencial codificador e apresenta marcas de regulação epigenética, sugerindo que são possíveis RNAs não codificadores longos (lncRNAs) expressos no tecido pancreático. Um subconjunto composto por 669 mRNAs codificantes de proteínas, 171 variantes de *splicing* não anotadas, 86 lncRNAs intergênicos (34 conhecidos e 52 novos) e 49 lncRNAs antisensos (14 conhecidos e 35 novos), apresentam expressão diferencial no PDAC. Também foi investigada a presença de RNAs circulares (circRNAs), que revelou a expressão no tecido pancreático de 6.285 circRNAs já anotados incluindo 23 circRNAs com expressão aberrante no PDAC, além de 1.174 possíveis novos circRNAs. Uma análise de enriquecimento de vias moleculares confirmou a desregulação nas amostras tumorais de genes envolvidos em processos celulares que favorecem o desenvolvimento do PDAC. A expressão aberrante de um subconjunto de lncRNAs foi validada experimentalmente a través de RT-qPCR em amostras de tumor/tecido não-tumoral de pacientes, linhagens celulares e xeno-tumores murinos derivados de pacientes. Considerando tudo, foi gerado um catálogo do transcritoma do PDAC que inclui alterações na expressão gênica em relação ao tecido pancreático não tumoral adjacente que pode contribuir com um maior entendimento do câncer pancreático e na descoberta de novos biomarcadores moleculares da doença.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the more aggressive neoplasias, with an incidence close to mortality, and a survival rate of 5 years that remain constant in the last decades. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) that affect the exocrine region of the organ correspond to more than 80% of the cases. Resistance to conventional chemotherapeutic treatments, difficulties for the early detection and lack of precise markers, highlights the necessity to find novel targets for the development of more effective therapeutic and diagnostic strategies. The application of RNA sequencing technologies (RNA-Seq) has a huge potential to contribute with the identification of transcriptional variations in human neoplasias. Most studies of the PDAC transcriptome were performed using RNA isolated exclusively from tumor tissue samples, with polyadenylated RNA enriched libraries. In the present work, we applied a bioinformatic *pipeline* to process and analyse data from total RNA-seq strand-oriented generated in our laboratory from matched samples of tumor and non-tumor adjacent pancreatic tissue from 14 patients with the goal of generate a high resolution catalog of the composition and the alterations in the transcriptome of PDAC, including protein coding and non coding genes. In addition to 41,341 known transcripts mapping to 17,834 GENCODE annotated genes, we detected 6,710 novel transcripts, including 6,187 *splicing* variants, 339 intergenic RNAs and 184 antisense RNAs. Analysis of the novel transcripts revealed that most of them have low coding potential and they present regulatory chromatin marks, suggesting that they could be novel long noncoding RNAs (lncRNAs) expressed in pancreatic tissues. A subset of 669 protein-coding mRNAs, 171 unannotated *splicing* isoforms, 86 intergenic lncRNAs (34 known and 52 novel) and 49 antisense lncRNAs (14 known and 35 novel) were aberrantly expressed in PDAC. We also investigate the presence of circular RNAs (circRNAs), that reveal the expression in pancreatic tissue of 6,285 annotated circRNAs including 23 circRNAs aberrantly expressed, besides 1,174 potentially novel circRNAs. An enrichment pathways analysis confirmed the presence of genes related to key cellular process that promote the tumorigenesis of PDAC. The dysregulated expression of a subset of lncRNAs was validated experimentally by RT-qPCR in samples of tumor/non-tumor tissues, cell lines and patient-derived tumor xenografts. Taken together, we have generated an original catalog of the PDAC transcriptome and identified gene expression changes in protein-coding and long noncoding RNAs relative to nontumor adjacent pancreatic tissue that may contribute with novel insights into the biology of pancreatic cancer and novel targets and biomarkers for the disease.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	7
I.1 Câncer de pâncreas	7
I.1.a Fatores de risco	8
I.1.b Lesões precursoras	8
I.1.c Biomarcadores do PDAC	9
I.1.d Classificações moleculares a partir de perfis globais de expressão gênica	10
I.2 <i>Splicing</i> alternativo	11
I.3 RNAs não codificadores longos (lncRNAs)	13
I.4 RNAs circulares (circRNAs)	15
I.5 Motivação	17
II. OBJETIVOS	18
II.1 Objetivos gerais	18
II.2 Objetivos específicos	18
III. MATERIAIS E MÉTODOS	19
III.1 Amostras de pacientes	19
III.2 Preparação das bibliotecas	20
III.3 Análises bioinformáticas	20
III.3.1 Controle de qualidade das sequências	22
III.3.2 Alinhamento das sequências	22
III.3.3 Montagem do transcrito	22
III.3.4 Caracterização dos transcritos novos	24
III.3.4.a Potencial codificador e conservação evolutiva	24
III.3.4.b Marcas epigenéticas	25
III.3.4.c Variantes de <i>splicing</i> alternativo	25
III.3.5 Quantificação e análise de expressão diferencial	26
III.3.6 Identificação e quantificação de RNAs circulares	27
III.3.7 Análise de vias moleculares alteradas no PDAC	27
III.4 Seleção de candidatos	27
IV. RESULTADOS	28
IV.1 Análise da qualidade das sequências obtidas por RNA-seq	28
IV.2 Alinhamento genômico das sequências	29
IV.3 Montagem do transcrito de tecido pancreático	30
IV.4 Anotação <i>in silico</i> dos novos transcritos	42
IV.4.1 Potencial codificador e conservação evolutiva	42
IV.4.2 Marcas regulatórias da cromatina	45

IV.4.3 Variantes de <i>splicing</i> alternativo	46
IV.5 Quantificação da expressão gênica	50
IV.5.1 Quantificação ao nível dos genes	50
IV.5.2 Quantificação ao nível dos transcritos	53
IV.6 Análise de vias moleculares alteradas no PDAC	70
IV.7 Identificação de RNAs circulares	73
IV.8 Seleção de candidatos para validação	76
V. DISCUSSÃO	78
V.1 RNAs não codificadores longos	79
V.2 Potencial codificador	80
V.3 Marcas de regulação associadas a expressão de novos transcritos	80
V.4 Variantes de <i>splicing</i>	82
V.5 RNAs circulares	83
V.6 Avaliação da metodologia para a quantificação da expressão gênica	84
V.7 Genes diferencialmente expressos no PDAC	85
V.8 Anotação em subtipos moleculares de PDAC	87
V.9 Vias moleculares alteradas em PDAC	88
V.10 Potencial prognóstico de transcritos diferencialmente expressos no PDAC	90
V.11 Seleção e validação de candidatos	94
VI. CONCLUSÕES	96
REFERÊNCIAS	97
ANEXO 1. Scripts	115
Script “controle_de_qualidade”:	115
Script “trimagem”:	115
Script “mapeamento”	116
Script “montagem”	116
Script “melhora_montagem_1”	117
Script “melhora_montagem_2”	118
Script “melhora_montagem_3”	122
Script “anotação”	123
Script “remove_utrs”	123
Script “potencial_codificador”	124
Script “busca_de_orfs”	124
Script “marcas_de_regulação”	124
Script “sequências_aleatórias”	125
Script “porcentagem_sequências_aleatórias”	126
Script “splicing”	126

Script “htseq”	126
Script “star_rsem”	127
Script “Salmon”	128
Script “Kallisto”	128
Script “expressão_diferencial”	129
Script “circrna”	130
Script “anota_circrnas”	131
ANEXO 2. Certificado Comitê de �tica	133
ANEXO 3. Validações experimentais	135
ANEXO 4. Novas isoformas	138

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de pâncreas

O câncer de pâncreas é uma patologia altamente agressiva, sendo a sétima causa de morte relacionada a câncer no mundo, com um número de novos casos muito próximo ao número de óbitos pela doença (458.918 e 432.242 respectivamente) (F. Bray et al. 2018). No Brasil é responsável por aproximadamente 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% das mortes por câncer (“INCA” 2018). O câncer pancreático pode ser dividido em dois grandes grupos: endócrinos e exócrinos. O primeiro é menos comum e afeta as células produtoras de hormônios (Roldo et al. 2006). Os adenocarcinomas ductais que acometem a região exócrina do pâncreas (PDAC, “Pancreatic ductal adenocarcinoma”) constituem o tipo mais frequente de neoplasia pancreática, representando mais de 80% dos casos (Anirban Maitra 2008). Uma das características histológicas mais importantes do PDAC é a presença de um denso estroma, que pode constituir aproximadamente o 90% do tumor e é caracterizado pela falta de vascularização, fibrose, infiltrados imunológicos, e hipóxia (Apte et al. 2004). Esse tecido fibroso está constituído por fibroblastos associados à câncer (CAFs: “cancer-associated fibroblasts”), que principalmente derivam de células estreladas pancreáticas (PSCs: “pancreatic stellate cells”) (Pandol et al. 2009). A maioria dos infiltrados imunológicos são células mieloides, com granulócitos, monocitos MDSCs (“myeloid-derived suppressor cells”) e macrófagos associados ao tumor (TAMs), que contribuem na imunossupressão (Doughan 2017). O componente não celular do estroma está representado pela matriz extracelular (ECM: “extracellular matrix”) composta por colágeno, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e fatores de crescimento (P. Lu, Weaver, and Werb 2012). Esse processo de acumulação de tecido conectivo é também conhecido como desmoplasia, e tem um papel muito importante no desenvolvimento do câncer de pâncreas (Veenstra et al. 2018). O denso estroma contribui na produção de fatores de crescimento, secreção de proteínas da matriz extracelular e ativação de fibroblastos que estimulam a proliferação e invasão das células cancerígenas (Qian et al. 2003).

O PDAC é um câncer altamente invasivo e 80% dos pacientes são diagnosticados num estado avançado da doença geralmente com metástase, com uma sobrevida de entre 2-4 meses (Q. Zhang et al. 2016). Está associado com um pobre prognóstico por vários motivos (Paul E. Oberstein 2013; Kamisawa et al. 2016): a) diagnóstico tardio (sintomas não específicos ou nulos), b) falta de marcadores moleculares sensíveis e específicos, c) dificuldades no diagnóstico por imagem dos

tumores em estágios iniciais, d) resistência à quimioterapia e radioterapia. Somado a isso, somente 10-20% dos pacientes diagnosticados são operáveis, e deste grupo, somente 15-25% atingem conseguem viver até 5 anos (He et al. 2014). Com todas estas dificuldades, a taxa de sobrevivência permanece invariável já há duas décadas (Q. Zhang et al. 2016).

I.1.a Fatores de risco

Fatores genéticos e ambientais podem aumentar a probabilidade de desenvolver a doença, entre eles: ter um histórico familiar de câncer pancreático pode aumentar duas vezes o risco (Greer, Whitcomb, and Brand 2007); o hábito de fumar aumenta as probabilidades de contrair câncer pancreático num 75% comparado com não fumadores (Iodice et al. 2008); indivíduos com diabetes mellitus possuem duas vezes mais risco (Maisonneuve and Lowenfels 2015; Batabyal et al. 2014); pancreatite crônica (1,34% dos casos de câncer pancreático) ou hereditária (50-60 vezes mais risco do esperado) (Lowenfels, Maisonneuve, and Whitcomb 2000; Duell et al. 2012); e idade (80% dos casos de câncer pancreático acontecem entre os 60 e 80 anos) (Bosetti et al. 2012).

I.1.b Lesões precursoras

O desenvolvimento do PDAC é progressivo e existem três tipos de neoplasias precursoras que diferem biologicamente. A neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) é composta por células produtoras de mucina no ducto pancreático principal; o neoplasma cístico mucinoso (MCN) que não está conectado ao ducto primário e pode ser subclassificado em benigno, “borderline” e maligno; e a neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) que é o precursor mais frequente e pode ser dividido em quatro estágios (PanIN-1A, PanIN1-B, PanIN-2 e PanIN-3) de acordo com suas características histológicas (Q. Zhang et al. 2016). As PanIN-1 são formadas por células epiteliais colunares com núcleos basais e redondos; as PanIN-2 apresentam perda de polaridade nuclear, variações nos tamanhos dos núcleos (pleomorfismo) e hiper cromasia nuclear; e as PanIN-3 que são alargadas, pleomórficas, com nucléolos proeminentes e mitoses anormais (Hruban et al. 2001). Já foram observadas alterações em oncogenes e genes supressores de tumores que ocorrem com frequência durante as etapas da progressão. Nas lesões PanIN-1, são observadas mutações ativadoras em *KRAS* e um encurtamento dos telômeros, seguido por inativação de *p16/CDKN2A* (PanIN-2) e inativação de *TP53*, *SMAD4* e *BRCA2* nas lesões PanIN-3 (figura 1) (Wilentz et al. 2000; Goggins, Hruban, and Kern 2000; Löhr et al. 2005; Rosty et al. 2003).

Figura 1. Alterações histológicas e genéticas no PDAC. Observa-se frequentemente a progressão desde células normais (esquerda), passando por lesões precursoras PanIN (centro) até o estágio de câncer pancreático invasivo (direita). (Imagem de Hruban et al. 2008)

I.1.c Biomarcadores do PDAC

Os biomarcadores utilizados correntemente para o diagnóstico do câncer pancreático como as proteínas CA19-9 (“carbohydrate antigen 19-9”) e CEA (“carcinoembryonic antigen”), tem valor no direcionamento do tratamento do PDAC sendo utilizados como indicadores da progressão da doença durante a quimioterapia ou depois da cirurgia, mas não são efetivos na detecção de pequenos tumores e apresentam baixa sensibilidade e especificidade (Poruk et al. 2013; Locker et al. 2006). CA19-9 é um antígeno do grupo sanguíneo Lewis (Koprowski et al. 1981). Embora a maioria das pessoas sejam heterozigotas para esse gene, entre 6 e 22% da população (nos Estados Unidos) são recessivos e não sintetizam o antígeno específico (Hamanaka, Hamanaka, and Suzuki 1996) de modo que CA19-9 é inefetivo nessa população, dando resultados falsos negativos. Outro problema deste marcador é que também pode estar elevado em condições benignas assim como em doenças extra-pancreáticas, diminuindo a especificidade e dificultando o diagnóstico adequado do PDAC (Poruk et al. 2013). O marcador CEA é uma glicoproteína que foi inicialmente encontrada em câncer de cólon (Phil Gold 1965), mas que também está elevada em câncer de pâncreas, mama, pulmão e tireoide (Meng et al. 2017). Particularmente em pâncreas, foram encontrados níveis aumentados no soro de 30%-60% dos pacientes (Nazli et al. 2000). Outra aplicação possível para CEA é como marcador prognóstico, Imaoka e colaboradores fizeram um estudo retrospectivo utilizando dados de 433 pacientes com metástase. Seus resultados indicaram que altos níveis de CEA estavam correlacionados com um comportamento mais agressivo, pior sobrevida e mais probabilidades de metástase no fígado (Imaoka et al. 2016).

O entendimento das alterações genéticas em estágios iniciais da doença e a possibilidade de detectar DNA circulante (cfDNA: “circulating cell-free DNA”) em plasma abre uma janela de oportunidades para possíveis testes diagnósticos. Embora a estratégia de detectar mutações em *KRAS* e *TP53* seja em princípio promissora, os trabalhos que abordaram essa estratégia apresentaram até o momento resultados controversos, com uma grande variabilidade na sensibilidade e especificidade (Brychta, Krahn, and von Ahsen 2016; Maire et al. 2002; Marchese et al. 2006; Däbritz et al. 2009; H. Chen et al. 2010; Bettegowda et al. 2014). Recentemente Perets e colaboradores analisaram plasma de pacientes e encontraram mutações de *KRAS* somente em 5 de 17 amostras, e nos casos positivos a utilidade do ctDNA era semelhante a CA19-9 como marcador de resposta ao tratamento (Perets et al. 2018). Um outro estudo em 294 amostras de plasma de indivíduos com pancreatite crônica, detectaram mutações em *KRAS* em 64 casos e de *p53* em apenas 4, determinando a falta de eficácia dessa abordagem para monitorar o câncer pancreático (Rashid et al. 2018). Existe assim a necessidade de identificação de novos biomarcadores da presença do câncer de pâncreas que permitam a identificação da presença da doença de forma mais específica e sensível.

I.1.d Classificações moleculares a partir de perfis globais de expressão gênica

A partir de estudos globais do transcrito e genoma de amostras clínicas foram propostas classificações moleculares do PDAC que apresentam associação com a sobrevida e têm possíveis implicações na conduta terapêutica dos pacientes. Em um estudo pioneiro, Collisson e colaboradores usaram dados de expressão de *microarrays* de 27 amostras de PDAC para definir três subtipos: “Classical”, com genes epiteliais associados à adesão, uma maior sobrevida e terapia baseada em erlotinib; “Quasimesenchymal”, apresenta genes associados à mesênquima, baixa sobrevida e sensível a gemcitabine; e “Exocrine-like”: com genes enzimáticos digestivos e sobrevida intermediária (Collisson et al. 2011). Dados de expressão gênica de fragmentos de tumor refletem alterações na expressão dos diferentes componentes celulares que compõem a amostra de tecido. Moffitt et. al. separaram digitalmente o estroma do tumor chegando na identificação de dois tipos de amostras. Quanto ao tipo de estroma: “Normal” enriquecido em marcadores de células estreladas e associados com uma melhor sobrevida; e “Activated”, enriquecido em genes associados com macrófagos e genes que promovem o tumor, e pior prognóstico. Também classificaram o tumor em “Classical”, quando apresentavam alta expressão de genes de adesão, ribossômicos e GATA6, e sobrevida de 19 meses; e “Basal-like”: com expressão de lamininas e queratinas, e sobrevida de 11 meses (Moffitt et al. 2015). Outra

classificação foi proposta por Bailey e colaboradores, que propuseram quatro subtipos: “Squamous”, apresenta mutações em *TP53* e *KDM6A*, alta expressão de *TP63*, hipermetilação de genes determinantes endodérmicos pancreáticos e sobrevida de 13 meses; “Pancreatic progenitor”, com genes envolvidos no desenvolvimento pancreático precoce (*FOXA2/3*, *PDX1* e *MNX1*) e sobrevida de 23 meses; “Immunogenic”: apresenta alta expressão de vias imunológicas e sobrevida de 30 meses; e “Aberrantly differentiated endocrine exocrine (ADEX)”: com alta expressão de genes que regulam vias de ativação de *KRAS*, diferenciação exócrina (*NRA2* e *RBPJL*) e endócrina (*NEUROD1* e *NKX2-2*), com sobrevida de 25 meses (Bailey et al. 2016). Mais recentemente Raphael et al. realizaram uma análise com dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos com 150 amostras, classificando dois subtipos de tumores: “basal-like/squamous” (enriquecido em mutações *TP53*) e “classical/pancreatic-progenitor” (com mutações em *GNAS*) (Aguirre A and TCGA 2017). Embora não exista um consenso perfeito, existe uma sobreposição entre algumas das classificações moleculares propostas. Todas as classificações identificam um subtipo clássico/canônico, caracterizado por genes epiteliais, e um subtipo mesenquimal de pior prognóstico com alta expressão de genes mesenquimais (Bijlsma et al. 2017). Também foram encontrados subtipos relacionados à funções exócrinas do pâncreas (Collisson “exocrine-like” e Bailey “ADEX”) e imunogênicas (Bailey “immunogenic” e Moffitt “stroma normal/activated”) (Veenstra et al. 2018). Resulta importante a contribuição desses estudos, mas ainda são necessários testes clínicos para verificar sua utilidade no direcionamento dos pacientes (Birnbbaum et al. 2017).

I.2 *Splicing* alternativo

Um processo essencial das células eucariotas para regular a expressão dos genes e gerar mais variabilidade é o *splicing*. Na sua forma constitutiva, é o processo de remoção de íntron e ligação de éxon na ordem em que estão dispostos no gene. No *splicing* alternativo alguns éxons podem ser ignorados e íntrons podem ser mantidos resultando em formas distintas do mRNA maduro (Y. Wang et al. 2015). Na figura 2 é apresentada uma representação dos diferentes tipos de *splicing*. O mais frequente em vertebrados é o “exon skipping” onde um éxon é desconsiderado (E. Kim, Magen, and Ast 2007). As retenções de íntrons em transcritos humanos estão posicionados principalmente em regiões UTRs (Galante et al. 2004) e foram associadas com sítios de *splicing* fracos, tamanho de íntrons curtos e regulação de elementos regulatórios em *cis* (Noboru Jo Sakabe 2007). A seleção alternativa de sítios 3’ ou 5’ dentro de éxons podem levar a pequenas mudanças na sequência codificadora, e um outro caso que aumenta a complexidade é o de éxons alternativos mutuamente exclusivos (Y. Wang et al. 2015).

Uma grande porcentagem das doenças genéticas em humanos estão relacionadas com mutações em sítios de *splicing* e elementos regulatórios resultando na formação alternativa de éxons (Matlin, Clark, and Smith 2005; Cáceres and Kornblihtt 2002; Cartegni, Chew, and Krainer 2002). Particularmente, variantes de *splicing* de genes relacionados a câncer poderiam afetar diversas funções tumorigênicas como controle do ciclo celular, apoptose, vias de sinalização, angiogênese, invasão e metástase (Skotheim and Nees 2007; Venables 2006a; Babita Singh 2017). A exclusão de um éxon no gene *MST1R* foi correlacionada com a aquisição de mobilidade celular e invasão em câncer de mama e cólon (Ghigna et al. 2005). Goldstein e colaboradores encontraram que alterações no *splicing* do gene *NFE2L2* levam a uma perda da interação com seu regulador negativo *KEAP1* ativando a via Nrf2 em vários cânceres humanos (Goldstein et al. 2016). Assim, a identificação e anotação de variantes de *splicing* com expressão alterada no tumor resulta de grande importância para entender a biologia do câncer, e podem ser utilizados como biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e terapêuticos (Venables 2006b; Babita Singh 2017).

Figura 2. Esquema representativo dos tipos de *splicing* alternativos. Painéis (a) *splicing* constitutivo, (b) éxons mutuamente exclusivos, (c) “exon skipping”, (d) sítio alternativo 3’, (e) sítio alternativo 5’ e (f) retenção de íntron. (Figura de Wang et al. 2014)

I.3 RNAs não codificadores longos (lncRNAs)

Os recentes avanços nas tecnologias de microarrays e sequenciamento de nova geração (NGS: “Next Generation Sequencing”) revelaram que a maior parte do genoma humano (~75%) é transcrito em RNA, enquanto que somente cerca de 2% codifica proteínas (Djebali et al. 2012). Os RNAs não codificadores podem ser divididos em dois grandes grupos quanto a seu tamanho, se superam os 200 nt são designados como RNAs não-codificadores longos (lncRNAs: “long non-coding RNAs”), e os menores como RNAs pequenos (sRNAs: “small RNAs”) (Huarte 2015). Os sRNAs são um grupo heterogêneo que inclui microRNAs (miRNAs), small nucleolar RNAs (snoRNAs) e piwiRNAs (piRNAs) (Ma, Bajic, and Zhang 2013). Dependendo de sua localização genômica os lncRNAs podem ser classificados em lncRNA intergênicos (lincRNA, quando é transcrito entre dois genes), lncRNA intrônico (transcrito completamente dentro de um íntron de outro gene), lncRNA senso (transcrito na mesma fita que o gene codificante e com sobreposição a éxons dele), ou lncRNA antisense (transcrito na fita oposta do outro gene, com sobreposição parcial ou total) (Ma, Bajic, and Zhang 2013).

Os lncRNAs tem em geral expressão tecido específica, são menos abundantes e menos conservados evolutivamente que os genes codificadores (Derrien et al. 2012). Eles podem atuar em diversos processos, por exemplo: regulando a atividade transcricional em *cis* ou em *trans*, recrutando fatores de transcrição ou complexos modificadores de cromatina (Tsai et al. 2010); modulando o *splicing* alternativo (Gonzalez et al. 2015); regulando a tradução ou degradação de mRNAs (Yoon et al. 2012; Chenguang Gong 2011); ou ainda como esponjas de miRNAs que alvejam mRNAs (Z. Du et al. 2016). Uma classe especial de RNA não codificador recentemente descrita corresponde aos *enhancers* RNAs (eRNAs). Esses transcritos tem a capacidade de regular a expressão gênica através de sua ligação com fatores de transcrição (K. Lee et al. 2015) e formação de um *loop* que aproxima as regiões promotoras e *enhancer* (Schaukowitch et al. 2014; Y. Liu et al. 2018). eRNAs apresentam certas marcas epigenéticas características, como modificações de histonas (H3K4me1, H3K27Ac), variantes de histonas (como H2AZ, H3.3) e estruturas de cromatina aberta (como hipersensibilidade a DNase I) que permitem sua interação com reguladores transcricionais (Ding et al. 2018)

Figura 3. lncRNAs e seus mecanismos moleculares. Os lncRNAs podem atuar como RNAs competitivos endógenos (a); se-ligando a mRNAs e reprimindo sua tradução (b); como “scaffold” recrutando proteínas modificadoras da cromatina (c); como “decoy” inibindo a função de proteínas (d); guiando proteínas (e); ativando a transcrição (f). (Figura de Hu et al. 2018)

Os lncRNAs já foram envolvidos em vários processos que favorecem o desenvolvimento do câncer, como regulação do ciclo celular, sobrevivência, resposta imune e pluripotência (Huarte 2015). Por exemplo, *PTENP1* atua como esponja, se-ligando a microRNAs que de outra forma inibiriam a expressão do mRNA *PTEN*, permitindo que cumpra sua função como supressor tumoral (Cesana et al. 2011). O lncRNA *ANRIL* atua silenciando os genes vizinhos *CDKN2A* e *CDKN2B* induzindo a proliferação celular (Kotake et al. 2011). *HOTAIR* tem um papel na repressão de genes distantes, como *HOXD*, mediante recrutamento de *PRC2* e modificação da cromatina, promovendo a metástase em câncer de mama (Gupta et al. 2010).

Um importante estudo realizado para anotar novos lncRNAs no transcriptoma humano foi desenvolvido por Iyer e colaboradores (Iyer et al. 2015). Nesse trabalho, designado como “MiTranscriptome”, foram analisadas 7,256 bibliotecas de RNA-seq provenientes de dezenas de tumores (incluindo pâncreas, mama, ovário, próstata, pulmão e estômago) (Iyer et al. 2015). O grupo conseguiu identificar 91,013 genes, dos quais 58.648 foram classificados como lncRNAs e um 79% deles eram desconhecidos até o momento (Iyer et al. 2015).

No contexto do câncer pancreático, poucos estudos fizeram análises comparativas entre amostras tumorais (T) e normais (N) para identificação de lncRNAs

associados a tumorigênese. Dois trabalhos utilizaram microarranjos de cDNA para analisar amostras T/N identificando perfis de expressão de lncRNAs associados com malignidade e metástase (Tahira et al. 2011; Fu et al. 2016). Recentemente, Song e colaboradores exploraram dados de expressão de 178 amostras de PDAC e apenas 4 de tecido não tumoral de pâncreas e encontraram 5 lncRNAs com potencial como marcador prognóstico (*C9orf139*, *MIR600HG*, *RP5-965G21.4*, *RP11-436K8.1*, e *CTC-327F10.4*) (Song et al. 2018). O grupo de Mao et al. foi o único que utilizou amostras pareadas de tecidos tumorais e normais adjacentes (n=10) (Mao et al. 2017). Neste estudo, usaram RNA-seq enriquecido em mRNA para detectar 2.736 genes diferencialmente expressos, validando experimentalmente 5 RNAs codificadores de proteína (*KRT16*, *HOXA10*, *CDX1*, *SI*, e *SERPINB5*) por RT-PCR.

I.4 RNAs circulares (circRNAs)

Décadas atrás foi observada a presença de RNAs circulares (circRNAs) (Nigro et al. 1991; Cocquerelle et al. 1993), e por muito tempo foram esquecidos e considerados como produtos aberrantes do *splicing*. Recentemente, a aplicação de RNA-seq enriquecido com RNA total permitiu a identificação de circRNAs em humanos, macacos, camundongos, moscas, vermes, plantas, fungos e protistas (Salzman et al. 2012; Ivanov et al. 2015; S. P. Barrett, Wang, and Salzman 2015; Broadbent et al. 2015; T. Lu et al. 2015). Os circRNAs são conservados evolutivamente dentro dos mamíferos e possuem uma expressão tecido-específica (S. Barrett and Salzman 2016). Eles são sintetizados a partir do mRNA precursor (pre-mRNA) por um “back-splicing” de éxons nos quais o sítio de *splicing* (ss) 5’ “downstream” é unido com um ss 3’ “upstream”, e o RNA circular resultante é ligado por uma união fosfodiéster 3’-5’ no sítio da junção (X. Li, Yang, and Chen 2018).

Figura 4. Biogênese dos circRNAs por "back-splicing". ss: "splice site", bss: "back splice site". (Figura de Li et al, 2018)

Embora a expressão dos circRNAs em geral seja baixa, diversos estudos sugerem que podem ter funções importantes em condições fisiológicas e patológicas, incluindo em câncer (X. Li, Yang, and Chen 2018). Panda e colaboradores demonstraram que a redução dos níveis do RNA circular *circPVT1* em fibroblastos desencadeia a senescência (Panda et al. 2017), enquanto que Guarnerio et al. trabalhando com leucemia promielocítica aguda evidenciaram que a translocação *PML/RARα* induz a formação de circRNAs específicos que promovem a transformação maligna (Guarnerio et al. 2016). Em relação ao PDAC, recentemente foram publicados três trabalhos descrevendo a expressão de circRNAs. Li e colaboradores usaram microarrays para investigar o perfil de expressão de circRNAs em câncer pancreático (H. Li et al. 2016). Shao et al. identificaram dois circRNAs como possíveis alvos terapêuticos para pacientes que não respondem a gemcitabina (Shao et al. 2018). E outro estudo permitiu detectar uma expressão elevada do *circ-IARS* em tumores pancreáticos primários e em exossomas no plasma de pacientes com metástase (J. Li et al. 2018). As características mencionadas anteriormente, incluindo a estabilidade dos

circRNAs dentro da célula, sangue, saliva e exossomas (Bahn et al. 2015; Y. Li et al. 2015) sugere que estas moléculas têm um alto potencial para serem utilizadas como biomarcadores para monitoramento da presença ou recorrência de tumores (X. Li, Yang, and Chen 2018).

I.5 Motivação

Embora muitos esforços estão sendo feitos, o câncer de pâncreas continua sendo um dos mais mortais e a sobrevivência de 5 anos de 6% dos pacientes permanece invariável nas últimas quatro décadas (Paul E. Oberstein 2013). Sua agressividade, resistência a tratamentos quimioterápicos convencionais e falta de marcadores moleculares precisos, indicam que são necessários mais estudos para compreender melhor a biologia do tumor. Enquanto que a grande maioria dos trabalhos são concentrados na região codificadora de proteína, recentemente foi destacada a importância dos RNAs não codificadores em uma grande variedade de doenças, incluindo câncer. Apesar do grande número de lncRNAs no genoma humano, só uma minoria foram bem caracterizados, e mais estudos são necessários (X. Hu et al. 2018). Particularmente no câncer pancreático, poucos trabalhos em larga escala focaram na identificação de RNAs não codificadores com expressão desregulada no tumor em relação ao tecido pancreático não tumoral (Tahira et al. 2011; Song et al. 2018; Fu et al. 2016; Mao et al. 2017), sendo que nenhum deles aplicou uma abordagem experimental que investigasse a fração não-poliadenilada no transcrito.

O presente trabalho pretendeu estabelecer uma rotina informática para a análise dos dados de sequenciamento com alta capacidade (RNA-seq) de bibliotecas geradas a partir de RNA poliadenilado e não poliadenilado, para a geração de um catálogo mais completo de genes expressos e desregulados no PDAC, incluindo novas variantes de *splicing* alternativo e lncRNAs conhecidos e transcritos ainda não anotados. Este catálogo permitirá aumentar nosso conhecimento sobre as bases moleculares da doença e será um recurso importante para guiar a seleção e priorização de transcritos com potencial biomarcador para serem validados experimentalmente.

II. OBJETIVOS

II.1 Objetivos gerais

- Catalogar novos transcritos expressos e identificar alterações transcricionais através da análise computacional do transcriptoma de amostras pareadas de adenocarcinoma e tecido pancreático não tumoral

II.2 Objetivos específicos

- Criar rotinas informáticas baseada em *scripts* customizados e programas pré-existentes para automatizar o processamento de dados de RNA-seq e a reconstrução do transcriptoma de amostras de tumor e tecido não tumoral de 14 pacientes com PDAC;

- Comparar a sequência dos transcritos reconstruídos com anotações do transcriptoma humano disponível em banco de dados públicos para identificar novos RNAs expressos no tecido pancreático;

- Catalogar potenciais novos lncRNAs (> 200 nt) intergênicos e antisensos;
- Identificar variantes de *splicing* expresso no PDAC e avaliar sua estrutura;
- Detectar a expressão de possíveis RNAs circulares (circRNAs) nas amostras tumorais e não-tumorais;
- Identificar genes codificadores e não codificadores diferencialmente expressos em amostras de PDAC, assim como vias moleculares enriquecidas entre os genes com expressão alterada nas células tumorais.

- Priorizar uma lista de transcritos para validação experimental através de qPCR e sequenciamento.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

III.1 Amostras de pacientes

Foram avaliadas amostras pareadas de tecido tumoral e não-tumoral adjacente de 14 indivíduos com uma média de 68 anos, sendo 8 homens e 6 mulheres (tabela 1). Um certificado do Comitê de ética para a participação de pacientes no estudo encontra-se no anexo 2.

Tabela 1. Informação clínico patológica dos pacientes avaliados por RNA-seq

ID sample	Survival (days)	Status	Sex	Age	Anatomopathological classification (H&E)
1	369	Dead	M	81	95% PDAC , 5% inseparable intra-ductal neoplasia.
2	3291	Dead	M	67	80% PDAC, non-neoplastic border removed from the sample.
3	448	Dead	W	75	100% PDAC.
4	397	Dead	M	65	80% Adenosquamous carcinoma, 20% borderline small intestine .
5	115	Dead	M	77	100% PDAC.
6	80	Alive	M	77	80% PDAC, 20% inseparable endocrine pancreatic tissue.
7	658	Alive	M	53	80% PDAC, 20% inseparable endocrine pancreatic tissue.
8	1608	Alive	W	46	70% PDAC, 30% inseparable endocrine pancreatic tissue.
9	1077	Alive	M	80	100% IPMN.
10	1170	Alive	W	67	100% PDAC.
11	405	Alive	M	62	70% PDAC, 30% IPMN low grade, non-neoplastic border removed.
12	531	Dead	W	65	90% PDAC, 10% inseparable duodenum wall border.
13	1287	Alive	W	75	100% Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN).
14	936	Alive	W	61	90% PDAC, 5% non-separable in situ lesion, non-neoplastic border

III.2 Preparação das bibliotecas

As bibliotecas de RNA-seq de amostras pareadas de PDAC e tecido pancreático não tumoral de 14 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas provenientes do banco de tumores do Hospital AC Camargo foram preparadas em nosso laboratório pelo aluno de doutorado Vinícius Ferreira da Paixão. As bibliotecas foram geradas a partir de RNA total depletado de RNA ribossomal citoplasmático e mitocondrial e mantém a informação de orientação genômica do transcrito (kit TruSeq Stranded Total RNA with RiboZero Gold, Illumina). O sequenciamento (“Paired-end”) foi realizado utilizando kits de 150 ciclos (2 x 75 nt) na plataforma Illumina HiSeq 1500 do Instituto Butantan.

III.3 Análises bioinformáticas

O *pipeline* desenvolvido para realizar as análises bioinformáticas encontra-se representado na figura 5. O processamento inicial dos dados envolveu a atribuição das sequências a cada biblioteca (“demultiplexing”), o controle de qualidade das sequências (*reads*) obtidas, a filtragem das regiões com baixa qualidade e por fim o mapeamento das sequências no genoma humano. A reconstrução do transcrito incluiu a montagem incremental das sequências obtidas a partir das amostras tumorais e não-tumorais, uma série de filtrações para remover possíveis artefatos, e a comparação dos transcritos reconstruídos com catálogos de genes conhecidos (Gencode e MiTranscriptome). Os novos transcritos identificados foram avaliados em relação à presença de marcas de regulação epigenéticas, tipo de *splicing* alternativo, potencial codificador e conservação evolutiva. A análise de expressão gênica envolveu a identificação de genes/transcritos com expressão aumentada ou diminuída no PDAC em relação ao tecido não-tumoral e a avaliação das vias moleculares e funções biológicas preferencialmente perturbadas no PDAC. Também foi investigada a presença de potenciais RNAs circulares e sua expressão alterada nas amostras tumorais. Finalmente, foram selecionados um subconjunto de potenciais marcadores moleculares para validação experimental.

Figura 5. Fluxograma geral da rotina empregada na análise computacional dos dados de RNAseq de tumores de pâncreas. *Scripts* desenvolvidos em Bash, R e Python foram utilizados para integrar as entradas e saídas dos diferentes programas usados no *pipeline*. As diferentes etapas do *pipeline* informática estão representadas por cores.

Para realizar a análise computacional foram desenvolvidos *scripts* em Bash, Python e R que integram a execução de diferentes programas para cada etapa do *pipeline*, como detalhado nos itens abaixo.

III.3.1 Controle de qualidade das sequências

O controle de qualidade dos *reads* foi feito com o programa FastQC v0.10.1 (Andrews 2010), esta é uma ferramenta que permite fazer uma série de análises modulares, entre elas a determinação da qualidade por base e conteúdo de bases indeterminadas (N) e conteúdo GC da sequência. Os resultados de todas as amostras foram sumarizados utilizando o programa MultiQC (Ewels et al. 2016). Para a automatização do processamento das sequências (“reads”) foi desenvolvido o *script* “controle_de_qualidade” (Anexo 1) em Bash. O mesmo recebe como entrada os arquivos com sequências em formato .fastq e para cada um deles executa o programa FastQC, salvando os resultados na pasta “fastqc_results”.

A remoção dos adaptadores e filtragem dos *reads* com baixa qualidade foi feita com o programa Trimmomatic (Bolger, Lohse, and Usadel 2014). O *script* “trimagem” (Anexo 1) aceita os arquivos .fastq originais e remove os adaptadores Illumina, assim como sequências com qualidade inferior que 15 e *reads* excessivamente pequenos (menores que 35 nucleotídeos).

III.3.2 Alinhamento das sequências

As sequências foram alinhadas e mapeadas contra o genoma humano de referência pré-indexado (HG 19) utilizando o programa TopHat v2.0.11 (D. Kim et al. 2013). Este programa utiliza as coordenadas genômicas para detectar junções de exons de genes previamente anotados assim como novas junções. Foi criado o *script* “mapeamento” (Anexo 1) para uma automatização desta etapa. O programa aceita como entrada os *reads* processados e tem como saída arquivos de formato bam (equivalente a “Sequence Alignment/Map”) que armazenam informação do alinhamento.

III.3.3 Montagem do transcrito

A reconstrução do transcrito do pâncreas tumoral e não-tumoral foi feita separadamente e de forma hierárquica (figura 6) usando o programa StringTie (Pertea et al. 2015), ferramenta que permite uma rápida montagem dos *reads*. Para isso, os resultados dos alinhamentos (.bam) foram combinados em dois arquivos, um para as amostras tumorais e outro para as não-tumorais. Para cada montagem foi utilizado o arquivo de anotações “gencode.v19.annotation.gtf” como referência (*script* “montagem” no Anexo 1).

Figura 6. Reconstrução do transcrito. Foi feita a montagem das amostras tumorais e não tumorais separadamente usando o programa StringTie (Pertea et al. 2015), e os transcritos foram filtrados por $FPKM > 0,1$ e tamanho $> 200nt$. As duas montagens foram combinadas (Normal_filtrado.gtf e Tumor_filtrado.gtf) num só arquivo “Pâncreas.gtf”, que foi comparado com a referência Gencode.v19 utilizando a ferramenta Cuffcompare (Trapnell, Roberts, et al. 2012).

Para melhorar a reconstrução do transcrito removendo possíveis artefatos da reconstrução foram desenvolvidos *scripts* em Python. O código “melhora_montagem_1” (Anexo 1) remove transcritos que contém exatamente as mesmas coordenadas genômicas (duplicados), enquanto que “melhora_montagem_2” (Anexo 1) dispensa possíveis pre-RNAs mensageiros evidenciados como transcritos mono-exônicos que estão dentro de genes multi-exônicos anotados no Gencode.

Os transcritos com baixa expressão (FPKM menor que 0,1) e tamanho menor que 200nt também foram excluídos das análises posteriores. Para isso foi criado o *script* “melhora_montagem_3” (Anexo 1).

Em seguida, o programa Cuffcompare (Trapnell, Roberts, et al. 2012) foi usado para combinar as montagens das amostras tumorais e não-tumorais, assim como para anotar os transcritos em função dos catálogos de referência GENCODE (versão 19) e MiTranscriptome (Iyer et al. 2015) (*script* “anotação”, Anexo 1).

Transcritos intergênicos com coordenadas genômicas menores que 1 kb de distância em comparação com genes conhecidos foram consideradas possíveis UTRs e não foram utilizados nas análises posteriores. Para realizar essa tarefa foi elaborado o *script* em Python “remove_utrs” (Anexo 1).

Também para restringir a possibilidade de artefatos resultantes da presença de pré-RNA imaturo não processado nas bibliotecas, optamos por não examinar novos transcritos mono-exônicos: foram considerados para análises mais detalhadas apenas novos transcritos intergênicos e antisensos com evidência de *splicing* (multi-exônicos). Baseado na observação de que 99% dos transcritos anotados no GENCODE tem exons com tamanho menor que 2420 nt, apenas foram analisadas novas isoformas que apresentassem exons menores que 2420 nt (ou maiores desde que confirmado de forma independente no catálogo MiTranscriptome).

III.3.4 Caracterização dos transcritos novos

Em relação aos transcritos reconstruídos que não estavam na referência (GENCODE.v19), foram analisadas certas características para identificar possíveis lncRNAs expressos em tecido pancreático, entre elas o potencial codificador, conservação evolutiva, presença de marcas regulatórias e tipos de *splicing* das novas isoformas.

As informações sobre os transcritos foram visualizadas no UCSC Genome Browser (James Kent et al. 2002). Para isso foram criados *tracks* customizados acessando ao site <https://genome.ucsc.edu/>. Os arquivos .bam foram previamente ordenados e indexados usando a ferramenta Samtools (Heng Li et al. 2009).

III.3.4.a Potencial codificador e conservação evolutiva

Considerando que um transcrito codificador provavelmente tem um *Open Reading Frame* (ORF) maior e de melhor qualidade que um RNA não codificador, o programa CPC (Heng Li et al. 2009; Kong et al. 2007) usa essa característica, em combinação com uma busca por similaridade de sequências (BLASTX) no banco de dados UniProt Reference Clusters (UniRef90), para estimar o potencial codificador do transcrito. Outro programa utilizado foi o PhyloCSF (Lin, Jungreis, and Kellis 2011), que aplica uma abordagem diferente examinando perfis evolutivos característicos a

alinhamentos de regiões conservadas, tais como alta frequência de substituições de códons sinônimas e substituições de aminoácidos conservativas, e baixa frequência de outras substituições “missense” e “nonsense” (CSF = Codon Substitution Frequencies). Os transcritos foram classificados de acordo com seu score como “non-coding” (CPC score < -1; ou PhyloCSF score <= -5), “non-coding weak” (CPC score >= -1 & < 0; ou PhyloCSF score < 0 & > -5), “coding weak” (CPC score >= 0 & < 1; ou PhyloCSF score >= 0 & < 5) e “coding” (CPC score >= 1; or PhyloCSF score >= 5).

Foi desenvolvido o *script* em Bash “potencial_codificador” (Anexo 1), que a partir das sequências em formato fasta executa os programas PhyloCSF e CPC, obtendo os escores dos diferentes tipos de transcritos.

Também foi realizada uma busca de ORFs (*Open Reading Frames*) utilizando o programa TransDecoder (Haas et al. 2013), considerando somente ORFs codificantes de sequências maiores que 100 aminoácidos. Foi avaliada a similaridade com o banco de dados Swissprot (baseado no threshold 1-e-5) utilizando BLASTP (Altschul SF n.d.) (*script* “busca_de_orfs”, Anexo 1”)

III.3.4.b Marcas epigenéticas

Regiões com hipersensibilidade DNase com atividade epigenética suportada por modificações nas histonas (H3K4me3 e H3K27ac) e dados de ligação com CTCF (cis-Regulatory Elements, ccRE) foram baixados do projeto ENCODE (<http://screen.encodeproject.org>). No *script* “marcas_de_regulação” (Anexo 1) foi usado o pacote BEDTools (Quinlan and Hall 2010) para estimar a distância entre as coordenadas genômicas dos ccREs e os sítios de início da transcrição (TSS) dos transcritos novos (formas alternativas de *splicing*, RNAs intergênicos e RNAs antisensos) e dos já anotados no GENCODE que foram detectados em nosso trabalho (transcritos codificantes de proteínas, lincRNAs e antisensos). Para testar a significância estatística foi confeccionado o *script* em Bash “sequências_aleatórias” (Anexo 1), que cria 50 *datasets* de sequências aleatórias intergênicas, utilizando o programa “Bedtools shuffle” e considerando genes da referência Gencode. O *script* “porcentagem_sequências_aleatórias” foi elaborado para salvar as porcentagens de transcritos que possuem marcas de regulação próximas em cada intervalo. Finalmente, foi calculada a média dos 50 *datasets* aleatórios para cada distância (*script* em python “calcula_media_porcentagens”, Anexo 1). Para comparar as distribuições e verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov (KS).

III.3.4.c Variantes de *splicing* alternativo

As novas variantes de *splicing* alternativo foram anotadas utilizando o programa SUPPA (Alamancos et al. 2014) e classificadas em “retained intron”, “skipped exon”, “mutually exclusive exons”, “alternative 5’ splice-site”, “alternative 3’ splice-site”, “alternative first exon” and “alternative last exon”. O *script* em Bash “splicing” permitiu a execução do programa SUPPA para cada nova isoforma, a partir dos arquivos em formato gtf.

Para inferir a associação entre os genes contendo novas isoformas e câncer, os mesmos foram cruzados com a lista de genes do projeto “Cancer Gene Census” (Andrew Futreal et al. 2004) contido no banco de dados COSMIC (Forbes et al. 2017).

III.3.5 Quantificação e análise de expressão diferencial

Para a quantificação da expressão gênica a partir de dados de RNAseq, inicialmente foram criadas matrizes de contagem dos *reads*, considerando como referência o conjunto de transcritos reconstruídos na montagem inicial. Foram avaliadas diferentes abordagens para quantificar a expressão em nível de gene (considerando um valor único para o *locus*) ou a expressão em nível de transcrito (expressão individual das diferentes isoformas expressas no *locus*, considerando que um gene pode ter vários transcritos).

Para a quantificação ao nível de gene foram usados os programas HTSeq (Anders, Pyl, and Huber 2015) e RSEM (B. Li and Dewey 2011). O *script* “htseq” (Anexo 1) utiliza os arquivos de alinhamento (formato .bam) e a referência gerada na montagem (formato .gtf) para quantificar a expressão dos genes reconstruídos. Foi elaborado em Bash o código “star_rsem” (Anexo 1) para automatizar a execução dos programas STAR (Dobin et al. 2013) e RSEM. O primeiro é um alinhador que usa os arquivos das sequências (.fastq) e a montagem reconstruída como entrada, gerando arquivos de formato bam que são utilizados posteriormente pelo programa RSEM para quantificar em nível de gene e de isoforma.

Também foram comparadas diferentes abordagens para a quantificação relativa das diferentes isoformas de transcritos, incluindo Salmon (Patro et al. 2017), Kallisto (Nicolas L. Bray et al. 2016) e RSEM (B. Li and Dewey 2011). Tanto Salmon quanto Kallisto utilizam os arquivos de formato fastq como entrada, para estimar a expressão dos transcritos (*scripts* em Bash “salmon” e “kallisto”, Anexo 1).

A elaboração do *script* em R “expressão_diferencial” (Anexo 1) possibilitou utilizar as contagens de *reads* geradas pelos diferentes programas como entrada para a identificação de genes/transcritos diferencialmente expressos no tumor utilizando a ferramenta DEseq2 (Love, Huber, and S 2014). O mesmo *script* inclui análises não supervisionadas baseadas em clusterização hierárquica, análise de componentes principais (PCA) e geração de figuras, com o pacote “ggplot2” (Wickham 2016).

III.3.6 Identificação e quantificação de RNAs circulares

A identificação e quantificação de possíveis circRNAs expressos em tecido pancreático foi feita com o programa CIRI (Y. Gao, Wang, and Zhao 2015), que procura *reads* de junções com sinais característicos, incluindo sítios GT-AG ou AT-AC, informação do *paired read*, qualidade do mapeamento, e tamanho do alinhamento do *read* nas junções. Para isso, primeiramente foi necessário fazer um alinhamento dos *reads* com BWA (H. Li and Durbin 2009), programa que usa as sequências em formato fastq e gera arquivos sam que são utilizados por CIRI. Como referência foram usados o genoma humano hg19 e o arquivo de anotação gencode.v19. Todos os passos integrados no *script* “circrna” (Anexo 1).

Para a quantificação da expressão foram considerados somente os circRNAs com dois ou mais *junction reads* detectados em pelo menos 14 amostras. A análise de expressão diferencial foi feita com o programa Deseq2 (Love, Huber, and S 2014) (*script* “expressão_diferencial”, Anexo 1).

Os circRNAs identificados foram anotados em relação ao banco de dados circBase (Glažar, Papavasileiou, and Rajewsky 2014) que contém informação de 92.368 circRNAs humanos. Para isso, foi desenvolvido o *script* em Python “anota_circrnas” (Anexo 1). O mesmo compara as coordenadas dos potenciais circRNAs de nosso trabalho com os da referência (circBase), classificando em “iguais” (símbolo “=”) se tem coincidência perfeita, “contidos” (símbolo “c”) se está dentro de um circRNA anotado, ou “novo” (símbolo “-”) se não está na referência.

III.3.7 Análise de vias moleculares alteradas no PDAC

Para a análise de enriquecimento de vias entre os genes diferencialmente expressos foi usada a ferramenta gProfiler (Reimand et al. 2007), que utiliza informação do *Gene Ontology* (The Gene Ontology Consortium et al. 2000), KEGG (Minoru Kanehisa 2000) e Reactome (Fabregat et al. 2018).

III.4 Seleção de candidatos

Genes com expressão diferencial nas amostras tumorais, incluindo novas formas de *splicing* e novos transcritos intergênicos, foram selecionados para validação experimental mediante RT-qPCR utilizando um equipamento *Applied Biosystems® 480 7500 Real-Time PCR System* (Thermo Fisher) em colaboração com o aluno doutorando Vinicius Ferreira e os alunos de iniciação científica Victoria de Paiva e Ricardo Chiong.

IV. RESULTADOS

IV.1 Análise da qualidade das sequências obtidas por RNA-seq

A análise das sequências resultantes do sequenciamento das 14 amostras pareadas de indivíduos com tumores pancreáticos (Tumor/No-tumor) foi realizada utilizando o programa FastQC v0.10.1 (Andrews 2010). Na figura 7a é apresentada a qualidade (*Phred Score*) em função da posição da base na sequência para cada uma das amostras, enquanto que na figura 7b é possível observar uma distribuição do número de *reads* considerando a qualidade média das sequências. Posteriormente foi utilizado o programa Trimmomatic (Bolger, Lohse, and Usadel 2014) para remover: 1) adaptadores Illumina; 2) bases iniciais e finais com qualidade inferior a 3 ou Ns; 3) regiões com qualidade inferior que 15; 4) *reads* com tamanho menor que 35. Após essa série de filtrações restaram 92,3% dos *reads* que foram utilizados nas análises subsequentes.

Figura 7. Controle de qualidade feito com FastQC (Andrews 2010). A qualidade média por base está representada no painel A, enquanto que os scores das qualidades por sequências estão no painel B. As figuras com todas as amostras foram geradas utilizando Multiqc (Ewels et al. 2016)

IV.2 Alinhamento genômico das sequências

Na tabela 2 é apresentado um resumo do resultado do alinhamento genômico das sequências usando o programa TopHat2 v2.0.11 (D. Kim et al. 2013). A porcentagem de mapeamento foi satisfatória, com uma média de 85%. As sequências alinhadas no genoma foram utilizadas na etapa seguinte de montagem do transcrito.

Tabela 2. Número de reads total e mapeados (N: não-tumor, T: tumor).

Sample	# total reads	# mapped reads	% mapped reads
1N	25,465,297	22,383,996	88
1T	21,581,898	20,783,368	96
2N	16,819,523	9,553,489	57
2T	13,048,291	12,539,408	96
3N	13,506,679	12,074,971	89
3T	13,850,211	12,645,243	91
4N	22,893,874	20,077,927	88
4T	21,060,319	19,670,338	93
5N	12,668,831	9,032,877	71

5T	14,164,307	13,073,655	92
6N	13,639,049	8,565,323	63
6T	12,944,700	9,223,748	89
7N	11,636,296	10,728,665	92
7T	14,659,909	12,944,700	88
8N	17,334,453	10,626,020	61
8T	18,715,428	16,525,723	88
9N	11,485,387	10,061,199	88
9T	14,639,918	13,878,642	95
10N	21,180,027	18,045,383	85
10T	12,782,377	10,852,238	85
11N	21,739,600	20,348,266	94
11T	20,274,193	19,361,854	96
12N	17,555,622	7,777,141	44
12T	22,347,733	21,096,260	94
13N	15,073,484	12,857,682	85
13T	19,683,721	17,498,828	89
14N	20,070,073	16,999,352	85
14T	24,023,625	23,543,153	98
Average	17,182,995	14,705,530	85

A cobertura média do transcriptoma obtido no sequenciamento das amostras de tecido pancreático na plataforma HiSeq foi de 3,4 Gb.

IV.3 Montagem do transcrito de tecido pancreático

Como descrito em detalhe na seção Metodologia (figuras 5 e 6), e com o objetivo de tentar reconstruir transcritos raros expressos em tecido neoplásico e não tumoral, as montagens das amostras tumorais e não-tumorais foram feitas separadamente com o programa StringTie (Pertea et al. 2015), resultando na reconstrução de 79.498 genes (incluindo 189.837 transcritos) nas bibliotecas de tecido não tumoral e 104.452 genes (incluindo 242.093 transcritos) nas bibliotecas de tecido tumoral.

Aproximadamente 80% dos transcritos tiveram FPKM menor que 0,3 (figura 8), sendo a maior parte deles mono-exônicos (figuras 9 e 10). Para minimizar a presença de possíveis artefatos resultantes de pre-mRNAs nas bibliotecas de RNA total, foram excluídos os transcritos que apresentaram somente um éxon e estavam dentro de

coordenadas de genes multi-exônicos do GENCODE considerando uma margem de $\pm 500\text{nt}$ (*down-stream* e *up-stream* respectivamente). Esse filtro resultou em uma redução de $\sim 33\%$ e $\sim 15\%$ dos potenciais novos transcritos representados nas montagens de bibliotecas de amostras de tecido não tumoral (figura 9) e tumoral (figura 10) respectivamente.

Figura 8. Distribuição cumulativa da abundância (em FPKM) de transcritos detectados em amostras tumorais (a) e não tumorais (b). FPKM em eixo “x” e proporção de transcritos no eixo “y”.

Figura 9. Histograma de número de éxons na montagem não-tumoral antes e depois da filtragem de transcritos mono-exônicos com coordenadas dentro de genes multi-exônicos anotados no GENCODE (considerando uma margem ± 500 nt, *down-stream* e *up-stream* respectivamente).

Figura 10. Histograma de número de éxons na montagem tumoral antes e depois da filtragem de transcritos mono-exônicos com coordenadas dentro de genes multi-exônicos anotados no GENCODE (versão 19) (considerando uma margem +500nt, *down-stream* e *up-stream* respectivamente).

Considerando a grande porcentagem de transcritos com baixa expressão, foram feitas análises para estabelecer um valor de corte conservador a fim de restringir a presença de artefatos e priorizar um conjunto de transcritos mais confiável para seleção de candidatos para validação experimental, sem perder muita informação relevante.

As montagens de bibliotecas derivadas de amostras não-tumorais e tumorais foram comparadas com o catálogo de referência GENCODE (versão 19) usando o programa Cuffcompare (Trapnell, Roberts, et al. 2012), permitindo a identificação de três categorias de transcritos (classes “j”, “u” e “x”) que poderiam conter novos lncRNAs. Essa nomenclatura é definida pelo programa Cuffcompare e utiliza as anotações do GENCODE. A categoria “j” compreende isoformas de genes conhecidos que compartilham pelo menos um sítio de *splicing* com o transcrito de referência (*novel isoform*). A categoria “u” corresponde a transcritos desconhecidos intergênicos (*intergenic*). Enquanto que a classe “x” tem sobreposição com algum gene conhecido

na fita oposta (*antisense*). Foram estabelecidos diferentes *cutoffs* de FPKM, e para cada um deles foi verificada a quantidade de transcritos de cada categoria (figura 11). Usando um FPKM > 0,1 o número de potenciais novas isoformas e antisensos permanece relativamente constante (em relação a *cutoffs* menores). Usando esse mesmo filtro, apenas 29% e 19% dos potenciais novos transcritos intergênicos reconstruídos a partir das bibliotecas de tecido não-tumoral e tumoral permaneceram na análise (figura 11).

a)

b)

Figura 11. Seleção de *cutoff* por FPKM da montagem não-tumoral (a) e tumoral (b). Comparação dos transcritos com catálogo de referência GENCODE (versão 19) realizada usando o programa Cuffcompare (Trapnell et. al., 2012).

Também foi avaliado o efeito da abundância sobre a proporção de novos transcritos mono e multi-exônicos. A figura 12 apresenta o número de transcritos nas diferentes classes em função do FPKM, considerando somente aqueles com tamanho genômico maior que 200 nucleotídeos. Dados semelhantes foram observados para as bibliotecas de tumor (resultado não mostrado).

Figura 12. Número de transcritos mono-exônicos (a) e multi-exônicos (b) em função do FPKM na montagem de bibliotecas de tecido não-tumoral de pâncreas.

Como é possível observar na figura 12.a, a grande maioria dos novos transcritos mono-exônicos (82%) são intergênicos. Fazendo um corte por $FPKM > 0,3$ restariam 816 transcritos já anotados no GENCODE (11% do total detectado), 462 transcritos “Intergenic” (1%) e 132 transcritos “Antisense” (10%), entanto que com $FPKM > 0,1$ sobrariam 2158 transcritos já anotados no GENCODE (30%), 11461 “Intergenic” (29%) e 779 “Antisense” (59%), enquanto que que não foram encontradas potenciais novas isoformas mono-exônicas. Optamos por usar um filtro de $FPKM > 0,1$ pois este valor de *cutoff* resultou em um número maior de novos transcritos e novas isoformas para seguir com as análises subsequentes.

Posteriormente foi utilizado o programa Cuffcompare (Trapnell, Roberts, et al. 2012) para unificar as duas montagens em um arquivo e fazer a anotação em relação ao GENCODE (versão 19) e MiTranscriptome (Iyer et al. 2015), um catálogo com mais de 6.500 amostras e ~91.000 genes, sendo a maioria lncRNAs previamente não descritos.

É plausível que trechos correspondentes à regiões UTRs de genes sejam reconstruídas de forma fragmentada e incompleta, levando a sua anotação errônea como um transcrito intergênico. Para minimizar esse problema, foi aplicado o seguinte filtro considerando só os intergênicos. As coordenadas genômicas dos transcritos mono-exônicos classificados como “Intergenic” pelo programa Cuffcompare foram cruzadas com as coordenadas do conjunto de referência GENCODE usando a ferramenta Bedtools, e aqueles transcritos com uma distância em relação com genes conhecidos era menor que 1kb foram excluídos.

Após essa filtragem permaneceram na análise 90.522 transcritos referentes a 41.095 genes (“merged set”, tabela 3), dos quais 58% deles estão anotados no GENCODE, 16% correspondem a “potential novel isoform”, 21% “Intergenic”, 2% “antisense” e 3% outras categorias. O tamanho médio dos transcritos reconstruídos em nossa montagem foi de ~4.200 nucleotídeos, enquanto as potenciais novas isoformas tem um tamanho maior (média 15.321nt). Acreditamos que o maior tamanho médio das novas isoformas de transcritos seja influenciado pela presença de pré-mRNA residual presente na fração de RNA total depletado de rRNA usada para a construção das bibliotecas de cDNA. Em relação ao número de éxons, mais do 90% dos intergênicos e antisensos detectados são mono-exônicos, enquanto que os conhecidos e potenciais novas isoformas têm distribuições mais variáveis. A expressão média dos lncRNAs é notoriamente mais baixa que a de mRNAs codificadores de proteínas. Em função do grau de cobertura alcançado durante o sequenciamento das bibliotecas de RNAseq, que favorece a caracterização de RNAs mais abundantes, optamos por nos concentrar nas análises subsequentes em lncRNAs e isoformas de *splicing* multiexônicos. Nossa hipótese é que transcritos processados pela maquinaria celular tem maior possibilidade de serem biologicamente relevantes e portanto teriam prioridade para estudos funcionais. Os novos transcritos intergênicos mono-exônicos constituirão um recurso para exploração futura em combinação com novos dados gerados por outros grupos.

Para minimizar possíveis artefatos resultantes da presença de RNA imaturo nas bibliotecas de RNA-seq foram aplicados filtros baseados na distribuição de tamanho de éxons em genes conhecidos anotados no GENCODE (figura 13).

Figura 13. Histograma de tamanho dos éxons do catálogo GENCODE (v.19). Nota-se que 99% dos éxons possuem um tamanho menor que 2.420nt (linha vermelha).

Considerando que o 99% dos éxons neste catálogo têm tamanho menor que 2.420nt, foram filtradas as potenciais novas isoformas com éxons maiores que este valor que não foram confirmadas no catálogo MiTranscriptome (Iyer et al. 2015). Para evitar outros possíveis artefatos só foram considerados os novos transcritos intergênicos ou antisensos que apresentem evidências de *splicing* (multi-exônicos). Após as filtrações, restou um conjunto com 41,341 transcritos anotados no GENCODE (inclui as categorias “protein-coding”, “processed transcript”, “pseudogene”, “lincRNA” e “antisense”), 6.187 novas isoformas, 339 novos intergênicos e 184 novos antisensos (“filtered set b”, tabela 3).

Tabela 3. Reconstrução do transcrito pancreático. Número de *loci* e transcritos detectados nas diferentes etapas da montagem. Primeiro, os transcritos das amostras tumorais e não tumorais foram filtrados para remover RNAs curtos e de baixa expressão (“Filtered set a”). A continuação as montagens foram combinadas para gerar o transcrito do pâncreas (“Merged set”) que foi filtrado para remover novas isoformas com exons aberrantes (n=8.080) e outros possíveis artefatos (ver Metodologia para mais detalhes). Transcritos intergênicos e antisensos não anotados mono-exônicos (n=18,453 and 1,515, respectively) não foram considerados para análises subsequentes. O conjunto final (“Filtered set b”) contém 41.341 transcritos conhecidos do GENCODE correspondentes com 17.834 *loci*, assim como 6.710 transcritos não anotados (11,3% do total) de 4.359 *loci* (22,3% do total). A maioria dos transcritos não anotados (>90%) são variantes de *splicing* de genes conhecidos, uma proporção menor intergênicos (5%) ou antisensos (3%) em relação aos transcritos do GENCODE.

	LOCI		TRANSCRIPTS	
	Non-tumor	Tumor	Non-tumor	Tumor
Total	66,307	92,761	149,586	198,830
Filtered set (a)	28,081	30,625	58,762	73,613
Merged set	41,095		90,522	
Filtered set (b)	21,668		62,474	
Annotated GENCODE	17,834		41,341	
Protein-coding	13,560		30,771	
Processed transcript	3,951		5,993	
Pseudogene	1,540		1,578	

lincRNA	1,076	1,473
Antisense RNA	1,196	1,526
Unannotated	4,358	6,710
splicing variant	3,935	6,187
intergenic RNA	298	339
antisense RNA	146	184
Other*	8,770	14,423

* “Other” inclui: miscRNAs, 3 prime overlapping ncRNAs, IG genes, Mt rRNA, non stop decay, retained intron, nonsense mediated decay, sense overlapping, snoRNA, snRNA, TR genes, possible pre-mRNA fragments, intronic RNAs, possible polymerase run-on fragments.

As distribuições da contagem média de reads (*base mean*), tamanho e número de éxons de cada categoria estão representadas na figura 14. Percebem-se dois tipos de transcritos que apresentam distribuições semelhantes: novas isoformas detectadas em nosso trabalho e os genes codificadores anotados no GENCODE (roxo e preto na figura 14, respectivamente). Eles apresentam maior expressão (figura 12.a), maiores tamanhos (figura 14.b) e mais exons (figura 14.c), quando são comparados com os transcritos intergênicos (vermelho, laranja) e antisense (azul escuro, azul claro), tanto novos quanto anotados no GENCODE. Essa observação coincide com dados da literatura onde RNAs não codificadores longos apresentam um número menor de exons e menor expressão que genes codificadores de proteína (Derrien et al. 2012; Igor Ulitsky 2013).

Figura 15. Distribuições de “base-mean”, tamanho e número de éxons dos transcritos filtrados. Roxo: novas isoformas; Vermelho: novos intergênicos; Azul: novos antisensos; Preto: codificantes anotados no GENCODE; Laranja: lincRNAs anotados; Azul claro: antisensos anotados.

Para verificar a sobreposição do transcrito detectado neste estudo com transcritos já detectados anteriormente na literatura foi feita a comparação com o catálogo MiTranscriptome (Iyer et al. 2015), trabalho no qual foram analisadas 7.256 bibliotecas de tecidos tumorais, normais e linhagens celulares, chegando numa reconstrução com 91.013 genes (sendo 68% deles lincRNAs). Aproximadamente 47% das 6.187 potenciais novas isoformas de *splicing* foram também detectados no MiTranscriptome (MT), assim como 52% dos 339 potenciais novos transcritos intergênicos e 43% dos 184 novos antisensos (figura 16).

Figura 16. Comparação da montagem final dos dados de RNAseq de tecidos pancreáticos com o catálogo MiTranscriptome (MT).

Para facilitar a inspeção visual do transcrito foram criados *tracks* customizados num servidor local:

http://genome.lbi.iq.usp.br/cgi-bin/hgTracks?hgS_doOtherUser=submit&hgS_otherUserName=juliososa&hgS_otherUserSessionName=paper_pdac

Os arquivos .bam foram previamente ordenados e indexados usando a ferramenta Samtools (Heng Li et al. 2009), e convertidos ao formato BigWig. Na figura 17 é possível observar os genes do catálogo Ensembl (em vermelho), transcritos reconstruídos na presente montagem (em preto) e uma nova variante de *splicing* do gene reparador do DNA XRCC4 (em lilás) que foi detectada em nosso trabalho (TCONS_00069307). Na parte inferior encontram-se os “BigWig” contendo os *reads* mapeados correspondentes às amostras tumorais (azul) e não-tumorais (verde).

Figura 17. Visualização da reconstrução do transcrito utilizando *tracks* customizados no UCSC Genome Browser. Em vermelho estão representados transcritos anotados no GENCODE, em preto transcritos reconstruídos do pâncreas e em lilás uma nova isoforma do gene XRCC4.

IV.4 Anotação *in silico* dos novos transcritos

Foram avaliadas diferentes características dos novos transcritos (6187 isoformas de *splicing*, 339 RNAs intergênicos e 184 RNAs antisensos), entre elas a presença de marcas regulatórias, tipos de *splicing*, potencial codificador e conservação evolutiva.

IV.4.1 Potencial codificador e conservação evolutiva

Foi estimado o grau de conservação evolutiva do conjunto de potenciais novos transcritos com o programa PhyloCSF (Lin, Jungreis, and Kellis 2011). O resultado é um “score” (em decibans) que expressa as probabilidades relativas da sequência de um dado transcrito estar sob um modelo que explica a evolução de códons em uma região codificadora versus um modelo de evolução de tripletes em regiões não codificadoras, baseado no alinhamento de sequências conservadas (Lin, Jungreis, and Kellis 2011). Por exemplo, um “score” de 10 decibans significa que o modelo codificador é 10:1 mais provável que o não codificador; 20 decibans, 100:1; 30 decibans, 1000:1; e assim sucessivamente. Um “score” de -20 indica que o modelo não codificador é 100:1 mais provável, e um valor de 0 significa que os dois modelos são igualmente prováveis.

Na figura 18 pode-se observar os histogramas dos “scores” separados por

categorias dos transcritos. A grande maioria dos novos antisensos e intergênicos estão representados por sequências não codificadoras, enquanto que as novas isoformas contém um número semelhante de codificadores e não codificadores. Esses resultados confirmam o potencial para identificação de novos lncRNAs nos dados gerados no projeto.

Figura 18. Histogramas dos “score” (em decibans) gerados pelo programa PhyloCSF para as diferentes categorias de transcritos (novas isoformas de *splicing*, novos transcritos intergênicos e novos transcritos antisenso).

Para uma melhor interpretação dos resultados, os “scores” foram divididos na seguinte escala: Non-coding (PhyloCSF ≤ -5), Non-coding weak (PhyloCSF < 0 & $>$

-5), Coding weak (PhyloCSF ≥ 0 & < 5) e Coding (PhyloCSF ≥ 5). Os resultados, representados na figura 7, indicam que ~75% dos novos transcritos antisense e mais do que 85% dos novos transcritos intergênicos, correspondem a um modelo de RNA não codificador, enquanto que ~52% das novas isoformas são possivelmente codificadoras.

Outra abordagem utilizada para estimar o potencial codificador foi o “CPC calculator” (Kong et al. 2007) (figura 19). Esse programa aplica um classificador de aprendizado de máquina SVM (“Support Vector Machine”) incorporando características das ORFs (“Open Reading Frame”) e do alinhamento com sequências de proteínas conhecidas, para estimar o potencial codificador do transcrito. Aqui valores menores que zero indicam um baixo potencial codificador, e os transcritos com valores entre -1 e 1 são considerados “weak non coding” ou “weak coding” respectivamente (Kong et al. 2007). Os resultados do programa CPC indicam que mais do 90% das novas isoformas são codificadoras, enquanto que ~60% dos antisensos são não codificadores, assim como ~52% dos intergênicos.

Figure 19. Potencial codificador dos novos transcritos (intergênicos, antisensos e variantes de *splicing*). O potencial codificador de proteína foi estimado utilizando CPC (Kong et al. 2007) (panel A) e PhyloCSF (Lin, Jungreis, and Kellis 2011) (panel B), e foi agrupado como

“protein-coding”, “coding/non-coding weak” e “non-coding” segundo os scores calculados com cada programa (ver Metodologia para mais detalhes). Panel C; diagrama com a intersecção entre os transcritos “non-coding” (score < 0) detectado pelos programas CPC e PhyloCSF. A análise das ORFs (“Open Reading Frame”) foi feita com TransDecoder (<https://transdecoder.github.io>) e a similaridade com o banco de dados Swissprot foi avaliada usando BLASTP (Altschul et al. 1990).

Para avaliar a concordância entre os resultados gerados pelos programas PhyloCSF e CPC, foram cruzadas as listas de transcritos com valores menores que zero (potenciais não codificadores) (figura 19.c). Foram encontrados 333 transcritos com baixo potencial codificador comuns às duas análises, enquanto que 2963 foram determinados como não codificadores exclusivamente pelo programa PhyloCSF e 118 pelo CPC. A principal diferença entre os dois programas fica evidente na classificação das novas variantes de *splicing*, enquanto que CPC identifica a maioria deles como “coding” ou “coding-weak”, PhyloCSF estima que aproximadamente a metade deles são “non-coding” a pesar de que a maioria possui ORFs maiores que 100 aminoácidos com similaridade significativa com proteínas conhecidas, como indicado na figura 17.c (direita).

IV.4.2 Marcas regulatórias da cromatina

Para documentar as características genômicas dos novos transcritos e obter evidências de que estes sejam gerados de forma regulada no tecido pancreático, foi feita uma análise procurando marcas epigenéticas que indiquem possíveis regiões regulatórias, usando dados de ChIP-Seq disponibilizados pelo projeto *Encode* (<http://screen.encodeproject.org/>). Os sítios de hipersensibilidade a DNase são classificados em três grupos: a) “Promoter-like signature”: com alto enriquecimento de H3K4me3; b) “Enhancer-like signature”: alto H3K27Ac; c) “CTCF-only”: os restantes que somente possuem enriquecimento de sítios de ligação da proteína CTCF.

Como é possível observar na figura 20, uma fração significativa dos novos transcritos possui marcas relacionadas com regiões promotoras e *enhancers* a uma distância de até 1.000 nt desde o sítio de início da transcrição (TSS). Eles representam 17,1% / 58,7% dos intergênicos, 46,2% / 44,5% dos antisenso e 60,6% / 31,5% das novas isoformas, considerando promotor e enhancer respectivamente. No caso do CTCF as marcas encontram-se espalhadas uniformemente nos diferentes tipos de transcritos, sendo discretamente mais concentradas perto do TSS em 10,8% dos antisensos.

Figure 20. Identificação de elementos regulatórios. Distribuições das distâncias entre os TSSs (sítios de início da transcrição) e marcas associadas a regiões regulatórias promotoras, enhancers e insulator (CTCF).

IV.4.3 Variantes de *splicing* alternativo

Foram determinados os novos eventos de *splicing* das 6187 isoformas utilizando o programa SUPPA (Alamancos et al. 2014) (figura 19.a), encontrando-se 1.083 sítios alternativos 3' (A3 16.6%), 1.006 sítios alternativos 5' (A5 15,4%), 538 primeiro éxon alternativo (AF 8,3%), 87 último éxon alternativo (AL 1,3%), 62 éxons mutuamente excludentes (MX 1,0%), 1.831 retenções de íntrons (RI 28,1%) e 1.914 éxons ignorados (SE 29,4%) (lista completa no Anexo 4, tabela 2). Na figura 21 observam-se alguns exemplos detectados de cada tipo de *splicing* alternativo.

Figura 21. Tipos de *splicing* e participação dos genes em câncer considerando o banco de dados COSMIC. SE: éxons ignorados, RI: retenções de íntrons, A3: sítios alternativos 3', A5: sítios alternativos 5', AF: primeiro éxon alternativo, AL: último éxon alternativo, MX: éxons mutuamente excludentes, TSG: gene supressor tumoral.

Cabe mencionar que um transcrito pode ter mais de um tipo de evento de *splicing*, enquanto que outros (1.975) não foram anotados pelo programa devido a sua complexidade (exemplos na figura 22) e foram classificados como “Others”.

A) Alternative 3' splice-site (A3)

B) Alternative 5' splice-site (A5)

C) Alternative first exon (AF)

D) Alternative last exon (AL)

E) Mutually exclusive exons (MX)

F) Retained intron (RI)

G) Skipping exon (SE)

H) Others (O)

Figura 22. Eventos de *splicing* não detectados pelo programa SUPPA.

Os 4.001 genes correspondentes às 6.187 novas isoformas foram cruzados com um conjunto dados do projeto “Cancer Gene Census” (Andrew Futreal et al. 2004) contido no banco de dados COSMIC (Forbes et al. 2017). Esse catálogo contém 720 genes com mutações que foram implicadas no desenvolvimento de diferentes tipos de câncer. Entre eles encontram-se 172 que foram detectados em nosso trabalho, e que estão associados com funções tumorigênicas como oncogene, gene supressor tumoral (TSG) e fusões (figura 19.b, e tabela 1 do Anexo 4). Considerando o câncer de pâncreas em particular, encontramos 9 dos genes com variantes de *splicing*, entre eles *FAT1* (TSG), *GNAS* (oncogene), *HIF1A* (oncogene), *RNF43* (TSG), *KRAS* (oncogene), *APC* (TSG), *ELF3* (TSG), *FAT4* (TSG) e *DAXX* (TSG). Na figura 23 são apresentados alguns exemplos de isoformas relacionadas com câncer que foram detectadas neste estudo.

A) APC

B) *SMAD2*

C) *MMP14*

D) *CAPN8*

E) *LIF*

Figura 23. Novas variantes de *splicing* relacionadas com câncer. (a) *APC* e (b) *SMAD2* integram o “Cancer Gene Census” no banco de dados COSMIC. Outras variantes também relacionadas com câncer incluem (c) *MMP14*, (d) *CAPN8* e (e) *LIF*.

IV.5 Quantificação da expressão gênica

Uma das aplicações mais importantes da técnica de RNA-seq é a estimativa da expressão dos genes e transcritos. Foram testadas diferentes alternativas para fazer a análise em cada um desses níveis, e os resultados são descritos abaixo.

IV.5.1 Quantificação ao nível dos genes

Foram criadas matrizes de contagem dos *reads* usando o programa HTSeq (Anders, Pyl, and Huber 2015) implementado no ambiente R e considerando como referência o conjunto de genes reconstruídos na montagem.

Como é possível visualizar na figura 24, a análise de componentes principais (PCA) indica uma separação em dois grandes grupos correspondentes às bibliotecas não-tumorais (vermelho) e tumorais (azul).

Figura 24. Análise de componentes principais (PCA) das amostras tumorais (azul) e não-tumorais (vermelho) utilizando os 500 genes mais variáveis.

De um total de 41,095 genes detectados em amostras pancreáticas, 11.942 apresentaram expressão diferencial estatisticamente significativa nas amostras tumorais ($p_{adj} < 0,1$, usando Deseq2), e encontram-se representados como pontos vermelhos no plotMA da figura 25.

Figura 25. Plot MA com *log fold change* no eixo “y”, e a contagem média normalizada no eixo “x”. Pontos vermelhos representam genes com p valor ajustado menor que 0,1.

Posteriormente, os genes foram filtrados considerando apenas os que tiveram um $p_{adj} < 0.001$ e $Log2FoldChange > |3.32|$. Após esse critério de filtragem restaram 1617 genes (1085 *down-regulated* e 532 *up-regulated*). Os dados foram agrupados por clusterização hierárquica e foi gerado o *heatmap* da figura 26, no qual é possível perceber uma clara separação dos padrões de expressão entre amostras tumorais (marcadas com azul na coluna da direita) e não tumorais (cinza).

Figura 26. Agrupamento de genes com $p\text{-adj} < 0,001$ e $lfc > |3,32|$. Na primeira linha estão representadas com cor azul as amostras tumorais e cinza as amostras não tumorais.

Para testar a robustez dos resultados, a expressão gênica diferencial também foi avaliada com outros dois programas amplamente utilizados na literatura, EdgeR (Robinson, McCarthy, and Smyth 2010) e Cuffdiff2 (Trapnell, Hendrickson, et al. 2012), e os resultados encontram-se resumidos na tabela 4 e figura 27.

Tabela 4. Análise de expressão diferencial utilizando três metodologias: Deseq2, EdgeR e Cuffdiff2.

Software	Filter	DEGs	Up-regulated	Down-regulated
Deseq2	$lfc \geq 3.32 $ & $p\text{adj} < 0.001$	1617	532	1085
EdgeR	$lfc \geq 3.32 $ & $p\text{adj} < 0.001$	1545	710	835
Cuffdiff2	$lfc \geq 3.32 $ & $p\text{adj} < 0.005$	295	146	149

Figura 27. Sobreposição das análises de expressão diferencial utilizando Deseq2 (azul), EdgeR (vermelho) e Cuffdiff2 (verde).

A maior similaridade entre os resultados do Deseq2 e EdgeR pode ser explicada pela semelhança nos modelos estatísticos aplicados, entanto que Cuffdiff2 proporciona menos genes diferencialmente expressos, o 80% deles são compartilhados com os métodos anteriores. Em termos de tempo de processamento, Deseq2 e EdgeR são os mais velozes (na ordem de minutos), enquanto que Cuffdiff2 leva dias para concluir a análise usando 40 processadores. Esses resultados coincidem com estudos anteriores (Z. H. Zhang et al. 2014; Seyednasrollah, Laiho, and Elo 2015), e sugerem que a escolha do método depende principalmente das características dos dados e que quando o controle de falsos positivos é uma prioridade, a interseção dos resultados de vários métodos é uma boa opção.

IV.5.2 Quantificação ao nível dos transcritos

Para investigar a expressão diferencial ao nível de transcrito foram testadas diferentes ferramentas que geram contagens de *reads*, entre elas: HTSeq (Anders, Pyl, and Huber 2015), Salmon (Patro et al. 2017), Kallisto (N. L. Bray et al. 2016) e RSEM (B. Li and Dewey 2011).

Os resultados obtidos podem ser observados na figura 28, onde foi considerado o número de isoformas anotadas para cada gene (eixo “x”), com transcritos classificados como “detectados” se seu “base-mean” fosse maior ou igual que 1 (eixo “y”). Observa-se que o programa Salmon (verde) detectou um número maior de

transcritos, independentemente do número de isoformas anotadas no *locus*. Seguem no ranqueamento o RSEM, Kallisto e por último HTSeq.

Figura 28. Comparação de ferramentas para quantificação da expressão em nível de transcrito, considerando o número de isoformas por gene. Um transcrito foi categorizado como detectado se tivesse um “base-mean” maior ou igual a 1. Azul: HTSeq (Anders, Pyl, and Huber 2015); Vermelho: RSEM (B. Li and Dewey 2011); Laranja: Kallisto (Nicolas L. Bray et al. 2016); Verde: Salmon (Patro et al. 2017).

Em seguida realizamos a inspeção visual de alguns genes de interesse para verificar a consistência entre os valores de quantificação ao nível de gene obtidos com HTSeq na secção anterior, e a expressão ao nível de transcrito realizada com os diferentes programas. Foram avaliados cinco genes que apresentavam um alto nível de expressão (“base-mean”) ao nível de gene e ao menos 3 variantes de *splicing* anotadas: *FN1*, *PRSS1*, *TSPAN1*, *KRAS* e *SLC4A4* (tabela 6).

Tabela 6. Genes com mais de 3 isoformas e elevado “base-mean” selecionados para teste de ferramentas que quantificam em nível de transcrito.

Gene_ID	GENCODE_Nam e	BaseMean	log2FoldChange	padj
---------	------------------	----------	----------------	------

XLOC_021770	<i>FN1</i>	9403.0	2.6	3.0e-4
XLOC_034688	<i>PRSS1</i>	179777.1	-6.5	2.8e-20
XLOC_000565	<i>TSPAN1</i>	348.8	5.4	1.9e-33
XLOC_008982	<i>KRAS</i>	358.8	0.9	1.3e-3
XLOC_027134	<i>SLC4A4</i>	3992.5	-3.5	8.7e-10

Para uma análise mais detalhada do desempenho dos programas de quantificação em nível de isoformas, foram testadas as ferramentas HTSeq, RSEM, Kallisto e Salmon, considerando 5 genes com as características acima descritas. Na tabela 7 e figura 29, encontram-se as contagens médias das isoformas correspondentes aos 5 genes, calculada com os diferentes programas (HTSeq, RSEM, Kallisto e Salmon).

Tabela 7. Contagens médias das isoformas dos genes *FN1* (XLOC_021770), *PRSS1* (XLOC_034688), *TSPAN1* (XLOC_000565), *KRAS* (XLOC_008982) e *SLC4A4* (XLOC_027134), utilizando os programas HTSeq, RSEM, Kallisto e Salmon. Uma isoforma foi considerada “detectada” se tivesse contagem média maior ou igual que 1.

Gene_Id	Transcript_Id	HTSeq	RSEM	Kallisto	Salmon
XLOC_021770	TCONS_00051219	0	2,6	2,0	2.0
XLOC_021770	TCONS_00051220	0	229,7	297,5	169.1
XLOC_021770	TCONS_00051221	0	3,8	4,9	2.8
XLOC_021770	TCONS_00051222	0	181,5	111,3	46.6
XLOC_021770	TCONS_00051223	0	10,0	12,2	59.8
XLOC_021770	TCONS_00051224	0	4,3	81,3	155.8
XLOC_021770	TCONS_00051225	0	424,0	214,7	99.2
XLOC_021770	TCONS_00051226	0	1,1	137,8	60.9
XLOC_021770	TCONS_00051227	0	12,6	230,2	271.8
XLOC_021770	TCONS_00051228	0	4020,1	4907,7	4996.9
XLOC_021770	TCONS_00051229	0	3936,7	4120,6	4494.2
XLOC_021770	TCONS_00051230	0	4,4	1,0	3.1
XLOC_021770	TCONS_00051231	0	2138,9	2724,9	2641.2
XLOC_021770	TCONS_00051232	0	3493,1	3958,1	3968.0
XLOC_021770	TCONS_00051233	0,9	26,9	13,7	13.9
XLOC_021770	TCONS_00051234	7,1	158,0	239,2	234.3

XLOC_021770	TCONS_00053339	66,5	624,5	698,9	626.4
Number of isoforms detected:		2	17	17	17
Gene_Id	Transcript_Id	HTSeq	RSEM	Kallisto	Salmon
XLOC_034688	TCONS_00080090	0	76,8	0,1	83.5
XLOC_034688	TCONS_00080091	0	270,1	1,3	371.3
XLOC_034688	TCONS_00080092	0	126743,2	344,1	131144.1
XLOC_034688	TCONS_00080093	0	1465,2	1,0	270.6
XLOC_034688	TCONS_00080094	0	70,5	38,7	78.1
XLOC_034688	TCONS_00080095	0	3355,3	9,3	3102.5
Number of isoforms detected:		0	6	5	6
Gene_Id	Transcript_Id	HTSeq	RSEM	Kallisto	Salmon
XLOC_000565	TCONS_00001059	0	0	0	0.6
XLOC_000565	TCONS_00001060	0	0,2	0	0.1
XLOC_000565	TCONS_00001061	0	0,2	0	0.3
XLOC_000565	TCONS_00001062	0	432,0	0,5	503.6
XLOC_000565	TCONS_00001063	0,5	5,6	0,2	8.6
XLOC_000565	TCONS_00001064	0	0,7	0,1	1.0
XLOC_000565	TCONS_00001065	0,7	0,2	0,2	3.9
XLOC_000565	TCONS_00001066	0	7,9	0,4	7.3
XLOC_000565	TCONS_00007215	0	76,5	0,8	81.7
Number of isoforms detected:		0	4	0	6
Gene_Id	Transcript_Id	HTSeq	RSEM	Kallisto	Salmon
XLOC_008982	TCONS_00020360	0	138,0	208,5	310.7
XLOC_008982	TCONS_00020361	0	240,7	251,8	176.3
XLOC_008982	TCONS_00020362	0	4,7	4,2	4.3
XLOC_008982	TCONS_00020363	2,8	17,5	30,3	28.6
Number of isoforms detected:		1	4	4	4
Gene_Id	Transcript_Id	HTSeq	RSEM	Kallisto	Salmon
XLOC_027134	TCONS_00064861	0	11,7	2,0	29.0
XLOC_027134	TCONS_00064862	0	1078,7	8,6	1454.9
XLOC_027134	TCONS_00064863	0	39,9	2,6	75.6
XLOC_027134	TCONS_00067432	0	56,2	0,5	53.1
XLOC_027134	TCONS_00067433	0,6	3,9	0,2	21.6
XLOC_027134	TCONS_00067434	0	1697,2	3,2	1776.6

Number of isoforms detected:	0	6	4	6
------------------------------	---	---	---	---

Figura 29. Contagem média das isoformas dos genes (a) *FN1*, (b) *PRSS1*, (c) *TSPAN1*, (d) *KRAS* e (e) *SLC4A4* utilizando os programas HTSeq (azul), RSEM (vermelho), Kallisto (laranja) e Salmon (verde).

É possível observar que Salmon e RSEM são os programas que apresentam contagens mais altas para os *loci* avaliados, seguido por Kallisto. Chama a atenção o fraco desempenho do programa HTSeq em detectar a presença e abundância das diferentes isoformas dos genes avaliados quando comparado às demais abordagens, em especial Salmon e RSEM (Tabela 7 e Figura 29); nos exemplos analisados o HTSeq detectou apenas 3 de 42 isoformas anotadas (< 10 %).

Para avaliar a estratégia mais eficiente para quantificação e expressão diferencial de transcritos foi feito uma comparação utilizando as seguintes estratégias:

- a) Tophat2 - HTSeq - Deseq2
- b) Star - RSEM - Deseq2
- c) Kallisto - Deseq2
- d) Salmon - Deseq2
- e) Tophat2 - Cuffdiff2
- f) Tophat2 - HTSeq - EdgeR

Os resultados para os 5 genes estão representados na figura 30, onde é plotado o lfc (log2 fold change) e p-adj (sendo: * $p_{adj} < 0.5$, ** $p_{adj} < 0.1$, *** $p_{adj} < 0.01$), calculado com as 6 estratégias.

a)

b)

c)

d)

e)

Figura 30. Análise de expressão diferencial para os genes *FN1* (a), *KRAS* (b), *PRSS1* (c), *SLC4A4* (d) e *TSPAN1* (e) utilizando os *pipelines*: Tophat2-HTSeq-Deseq2 (azul), Star-RSEM-Deseq2 (vermelho), Kallisto-Deseq2 (laranja), Salmon-Deseq2 (verde), Tophat2-Cuffdiff2 (lilás) e Tophat2-HTSeq-EdgeR (azul claro). * padj < 0.5, ** padj < 0.1, *** padj < 0.01

Baseado na análise destes 5 genes, os *pipelines* que utilizam quantificação das isoformas dos genes usando RSEM, Kallisto e Salmon apresentam alta concordância nos resultados de detecção de transcritos diferencialmente expressos (em média 62% das isoformas anotadas no *locus* são detectadas), e permitem uma boa diferenciação das isoformas dos genes estudados. Quando é usado o estimador de abundância HTSeq percebe-se uma baixa sensibilidade para detecção de isoformas diferencialmente expressas (7%) em relação às outras abordagens.

Os resultados das análises, considerando todos os transcritos diferencialmente expressos com um $lfc > |3,32|$ e $padj < 0,001$, encontram-se resumidos na tabela 7. Observa-se um maior número de transcritos detectados com RSEM-Deseq2, seguido por HTSeq-EdgeR e Salmon-Deseq2. Curiosamente, as análises com HTSeq-EdgeR não tiveram um bom desempenho na detecção de isoformas dos genes previamente descritos (figura 30), mas ainda assim identifica um número elevado de transcritos diferencialmente expressos (tabela 8).

Tabela 8. Análise de expressão diferencial, apresentando número de transcritos com $lfc > |3,32|$ e $padj < 0,001$

Softwares	Genes	Transcripts
Tophat2 / Cuffdiff2 *	295	311 (0.3%)
Star / RSEM / Deseq2	1767	2341 (2.6%)

HTSeq / Edger	1545	1917 (2.1%)
HTSeq / Deseq2	1617	1610 (1.8%)
Kallisto / Deseq2	801	1075 (1.2%)
Salmon / Deseq2	1331	1825 (2.0%)

* Tophat2 / Cuffdiff2: foi usado um *cutoff* de $lfc > |3.32|$ e $padj < 0.005$ para genes, e $lfc > |3.32|$ e $padj < 0.05$ para transcritos

Os transcritos detectados como diferencialmente expressos por cada *pipeline* foram cruzados (figura 31), encontrando em ordem decrescente de sobreposição de transcritos em comum: 1395 entre HTSeq e RSEM, 1391 entre RSEM e Salmon, 903 entre HTSeq e Salmon, 823 entre Kallisto e Salmon, 808 entre RSEM e Kallisto, e 502 entre HTSeq e Kallisto. A maior similaridade foi observada entre os programas que aplicam uma etapa inicial de mapeamento (HTSeq e RSEM), embora isso pode estar relacionado ao fato que esses são também os protocolos que detectaram o maior número de DEGs.

Figura 31. Intersecção dos transcritos diferencialmente expressos ($lfc > |3.32|$ e $padj < 0.001$) utilizando os *pipelines*: HTSeq (HTSeq-Deseq2), RSEM (Star-RSEM-Deseq2), Kallisto (Kallisto-Deseq2) e Salmon (Salmon-Deseq2).

As abordagens de quantificação utilizando Salmon, RSEM e Kallisto foram ainda avaliadas quanto a capacidade de recuperar os mesmos genes diferencialmente expressos identificados na seção anterior utilizando o *pipeline* HTSeq-DESeq2. Destas, apenas RSEM permite a quantificação ao nível de gene. Para Kallisto e Salmon, a análise de contagem e expressão diferencial foram realizadas ao nível de transcrito e

os *loci* gênicos correspondentes usados na comparação. A identificação de genes diferencialmente expressos foi feita usando DESeq2 e os mesmos critérios de corte ($|\log_2(\text{fold change})| > 3$ e $p\text{-adj} < 0.001$). O cruzamento par-a-par da lista de DEGs resultou na sobreposição de 81% dos DEGs entre HTSeq e RSEM, 46% entre HTSeq e Salmon e 27% entre HTSeq e Kallisto. A comparação entre todos as 4 abordagens está representada na figura 32.

Figura 32. Sobreposição de genes diferencialmente expressos ($|\log_2(\text{fold change})| > 3$ e $p\text{-adj} < 0.001$) utilizando as abordagens HTSeq-DESeq2, RSEM-DESeq2, Kallisto-DESeq2 e Salmon-DESeq2

Considerando as diversas análises abordadas percebe-se que a quantificação da expressão em nível de gene e de transcrito não é uma tarefa trivial, e de fato, não existe um consenso geral na comunidade científica na determinação de qual é a melhor ferramenta disponível (Kanitz et al. 2015; C. Zhang et al. 2017). Para a quantificação ao nível do *locus* gênico, tanto a abordagem com HTSeq quanto por RSEM geram alta concordância, e são recomendados. Quando o objetivo é quantificar individualmente as diferentes isoformas produzidas em um mesmo *locus* gênico, os programas que apresentaram melhor desempenho foram Salmon, RSEM e Kallisto.

Considerando o bom desempenho e a flexibilidade de uso tanto em nível de gene quanto para transcrito, decidimos utilizar a ferramenta RSEM nas etapas subsequentes deste trabalho. Com esta ferramenta junto com DESeq2, e aplicando um filtro de *fold change* $> |10|$ e $p\text{-adj} \leq 0.001$, foram detectados 669 transcritos codificantes de proteínas, 171 novas formas de *splicing*, 49 RNAs antisensos (14

conhecidos e 35 novos) e 86 RNAs intergênicos (34 conhecidos e 52 novos) (figura 33 e tabela 9).

Figura 33. Transcritos novos e anotados no GENCODE diferencialmente expressos em PDAC. Painéis: a) codificadores de proteína (n=669); b) novas variantes de *splicing* (n=171); c) RNAs intergênicos (n=86; 34 conhecidos, 52 novos); e d) RNAs antisensos (n=49; 14 conhecidos, 35 novos). Barras brancas: amostras não tumorais; barras pretas: amostras tumorais.

Na figura 34 estão representados os valores de expressão ($\log_2$ da razão Tumor/Não-tumor) desses 975 transcritos, junto com informação da classificação das amostras tumorais (colaboração do aluno Diogo Pessoa) nos subtipos descritos por Collison (Collisson et al. 2011) (“classical”, “exocrine”, “quase-mesenchymal”) e Moffit (Moffitt et al. 2015) (“normal stroma”, “activated stroma”, “classical tumor” and “basal tumor”). A maioria das amostras foram classificadas como “activated stroma Moffit”, “classical Moffit” (menos amostras s2, s4, s12 e s14), “exocrine Collison” (exceto s2, s4, s8, s10 e s14), enquanto que três amostras não foram enriquecidas nos subtipos Moffit tumor (amostras s3 e s10) nem Moffit stroma (s9).

Figura 34. Heatmap representado os valores de expressão ($\log_2$ da razão Tumor/Não-tumor) dos 975 transcritos diferencialmente expressos (RSEM-Deseq2) separados por categorias e classificados nos subtipos tumorais descritos por Collison (Collisson et al. 2011) (*classical, exocrine, quase-mesenchymal*) e Moffit (Moffitt et al. 2015) (*normal stroma, activated stroma, classical tumor and basal tumor*).

Tabela 9. Top 10 genes de cada categoria identificados como diferencialmente expressos com um filtro de fold change $> |10|$ e $p\text{-adj} \leq 0.001$ (quantificação com RSEM e Deseq2).

Annotated in GENCODE (protein coding)			
Up-regulated			
Transcript Id	Lfc	Padj	Gene name
TCONS_00010277	23.2	5.5e-13	DMBT1

TCONS_00086165	23.1	7.3e-13	<i>PLEC</i>
TCONS_00051220	21.9	1.4e-11	<i>FN1</i>
TCONS_00079546	9.8	6.7e-06	<i>MUC17</i>
TCONS_00048662	9.1	1.0e-16	<i>UGT1A10</i>
Down-regulated			
TCONS_00082445	-23.7	1.8e-13	<i>CUX1</i>
TCONS_00064861	-20.8	1.7e-10	<i>SLC4A4</i>
TCONS_00064878	-10.4	0.0001	<i>ALB</i>
TCONS_00022133	-9.5	1.6e-20	<i>C12orf39</i>
TCONS_00008861	-8.6	1.2e-12	<i>PM20D1</i>
Annotated in GENCODE (lincRNA)			
Up-regulated			
TCONS_00079631	5.4	4.3e-06	<i>RP5-884M6.1</i>
TCONS_00037260	5.2	0.0002	<i>LINC00675</i>
TCONS_00002346	5.1	5.9e-09	<i>RP11-48O20.4</i>
TCONS_00085965	4.9	1.2e-07	<i>CCAT1</i>
TCONS_00000395	4.9	0.0003	<i>RP3-340N1.2</i>
Down-regulated			
TCONS_00008912	-5.9	1.2e-08	<i>RP11-392O17.1</i>
TCONS_00067877	-5.8	2.8e-12	<i>RP11-502M1.2</i>
TCONS_00021964	-5.7	1.7e-14	<i>RP11-320N7.2</i>
TCONS_00077139	-5.5	1.2e-09	<i>RP11-354K4.2</i>
TCONS_00052408	-5.5	2.9e-06	<i>AC011298.2</i>
Annotated in GENCODE (Antisense)			
Up-regulated			
TCONS_00078564	5.0	0.0007	<i>AC005550.3</i>

TCONS_00005824	4.9	8.9e-09	<i>RP11-284F21.10</i>
TCONS_00074870	4.5	8.2e-07	<i>RP11-350J20.12</i>
TCONS_00011020	4.2	0.0002	<i>UNC5B-AS1</i>
TCONS_00081467	4.2	4.0e-05	<i>RP11-395B7.4</i>
Down-regulated			
TCONS_00086777	-7.1	1.0e-18	<i>AF131216.5</i>
TCONS_00057992	-5.2	0.0004	<i>DGCR5</i>
TCONS_00050250	-5.1	1.2e-08	<i>AC066593.1</i>
TCONS_00027110	-4.7	2.4e-08	<i>RP11-404P21.3</i>
TCONS_00052435	-4.5	5.8e-06	<i>AC131097.3</i>
Novel isoform			
Up-regulated			
TCONS_00073520	21.1	7.7e-11	<i>CD83</i>
TCONS_00084483	8.5	1.4e-06	<i>FER1L6</i>
TCONS_00062418	8.2	2.8e-12	<i>PLD1</i>
TCONS_00042620	7.9	3.1e-10	<i>MIA-RAB4B</i>
TCONS_00038567	7.7	2.1e-05	<i>ACOX1</i>
Down-regulated			
TCONS_00063350	-9.0	4.6e-21	<i>CPB1</i>
TCONS_00041017	-8.4	5.3e-21	<i>ANKRD62</i>
TCONS_00045939	-7.8	1.8e-17	<i>ATP4A</i>
TCONS_00001645	-7.7	3.4e-16	<i>AMY1A</i>
TCONS_00077036	-7.5	4.0e-10	<i>CLPSL1</i>
Novel intergenic			
Up-regulated			
TCONS_00009076	6.8	2.1e-06	-

TCONS_00085964	6.3	1.2e-10	-
TCONS_00021240	5.7	1.3e-09	-
TCONS_00036574	5.7	5.8e-06	-
TCONS_00060634	5.6	0.0003	-
Down-regulated			
TCONS_00093593	-6.8	4.5e-17	-
TCONS_00053018	-6.3	5.0e-14	-
TCONS_00067632	-6.0	1.0e-07	-
TCONS_00028038	-6.0	1.0e-09	-
TCONS_00055269	-5.9	4.7e-07	-
Novel antisense			
Up-regulated			
TCONS_00014424	6.0	8.3e-11	<i>MMP12</i>
TCONS_00089029	5.9	1.8e-22	<i>RP11-460N11.2</i>
TCONS_00016117	5.1	0.0003	<i>ACER3</i>
Down-regulated			
TCONS_00067826	-7.0	2.7e-17	<i>RP11-6C14.1</i>
TCONS_00082593	-6.9	2.3e-08	<i>TRBV5-4</i>
TCONS_00083248	-6.0	3.9e-14	<i>TRBV5-1</i>
TCONS_00067825	-5.9	1.5e-16	<i>RP11-6C14.1</i>
TCONS_00086443	-5.7	1.0e-10	<i>RNF5P1</i>
TCONS_00017328	-5.6	1.0e-07	<i>OR6M1</i>
TCONS_00012834	-5.3	7.8e-11	<i>PNLIPRP1</i>

Entre os antisensos, 13 apresentam expressão diretamente correlacionada com seu par (senso), enquanto que 2 estão inversamente correlacionados ($Lfc < 0$ e $P_{adj} <$

0,5) (tabela 10). A lista completa de genes diferencialmente expressos foi inspecionada com o catálogo “Cancer Gene Census”, encontrando 29 DEGs codificadores de proteína implicados em câncer com funções como oncogene e gene supressor tumoral (tabela 11).

Tabela 10. Correlação entre genes antisensos e seus respectivos senso. Foram considerados significativos os pares com Lfc $\neq$ 0 e Padj $<$ 0,5.

Transcript Id	Antisense gene	Lfc	Padj	Sense gene	Lfc sense gene	Padj sense gene
TCONS_00011020	UNC5B-AS1	4.26	0.0002	UNC5B	1.55	0.0002
TCONS_00081467	RP11-395B7.4	4.24	4.06e-05	MUC12	3.36	0.0002
TCONS_00014917	AP006621.8	-4.50	2.92e-06	EFCAB4A	-2.02	0.0002
TCONS_00052435	AC131097.3	-4.59	5.80e-06	AC131097.4	-4.72	2.11e-08
TCONS_00050250	AC066593.1	-5.15	1.26e-08	DPP10	-4.41	7.38e-09
TCONS_00063750	FLNB-AS1	-4.53	9.22e-05	FLNB	0.81	0.0018
TCONS_00086777	AF131216.5	-7.19	1.05e-18	TDH	-6.59	4.45e-17
TCONS_00012834	-	-5.35	7.82e-11	PNLIPRP1	-6.39	8.71e-17
TCONS_00014424	-	6.00	8.36e-11	MMP12	3.53	0.0066
TCONS_00016117	-	5.16	0.0003	ACER3	0.90	0.0012
TCONS_00045274	-	-4.20	6.36e-09	RP11-678G14.3	-4.64	2.57e-10
TCONS_00063392	-	-3.96	0.0001	SERPINI2	-7.10	1.25e-21
TCONS_00077037	-	-4.47	0.0002	CLPS	-7.46	2.05e-24
TCONS_00083282	-	-4.63	4.33e-06	PRSS3P2	-4.78	8.97e-08
TCONS_00090957	-	-4.63	0.0005	LRRC8A	1.32	0.0003

Tabela 11. Genes diferencialmente expressos (DEGs) encontrados no catálogo “Cancer Gene Census”.

Gene	Ensembl Id	Role in cancer	Cancer type
BCL11B	ENSG00000127152	oncogene, TSG, fusion	T-ALL
BUB1B	ENSG00000156970	TSG	rhabdomyosarcoma
CASC5	ENSG00000137812	TSG, fusion	AML

CDH11	ENSG00000140937	TSG, fusion	aneurysmal bone cyst
COL1A1	ENSG00000108821	fusion	DFSP, aneurysmal bone cyst
CSMD3	ENSG00000164796	TSG	ovarian cancer, oral SCC, lung cancer
CTNNA2	ENSG00000066032	oncogene	gastric cancer
CTNND2	ENSG00000169862	oncogene	prostate adenocarcinoma, GIST
CUX1	ENSG00000257923	oncogene, TSG	endometrial, melanoma, colorectal, AML, MDS, other tumour types
ELF4	ENSG00000102034	oncogene, TSG, fusion	AML
FOXA1	ENSG00000129514	oncogene	breast, prostate
HIST1H3B	ENSG00000124693	oncogene	glioma
HMGA2	ENSG00000149948	oncogene, fusion	lipoma, leiomyoma, pleomorphic salivary gland adenoma
HOXA13	ENSG00000106031	oncogene, fusion	AML
KCNJ5	ENSG00000120457	oncogene	adrenal adenoma
LEF1	ENSG00000138795	oncogene, TSG	B-ALL, T-ALL, eyelid sebaceous carcinoma, AML, lymphomas
MUC4	ENSG00000145113	oncogene	HNSCC
MYB	ENSG00000118513	oncogene, fusion	adenoid cystic carcinoma
MYCL	ENSG00000116990	oncogene	small cell lung carcinoma
PALB2	ENSG00000083093	TSG	Wilms tumour, medulloblastoma, AML, breast
PTK6	ENSG00000101213	oncogene, TSG	renal, gastric, head and neck, ovarian, others
RHOH	ENSG00000168421	TSG, fusion	NHL
RUNX1	ENSG00000159216	oncogene, TSG, fusion	AML, pre B-ALL, T-ALL
SIX1	ENSG00000126778	oncogene	Wilms tumour
SLC45A3	ENSG00000158715	fusion	prostate
SOX21	ENSG00000125285	TSG	multiple myeloma
TP63	ENSG00000073282	oncogene, TSG	HNSCC, DLBCL, NSCLC
TPM3	ENSG00000143549	TSG, fusion	papillary thyroid, ALCL, NSCLC, Spitzoid tumour
WNK2	ENSG00000165238	TSG	gastric cancer

IV.6 Análise de vias moleculares alteradas no PDAC

Considerando os genes codificadores de proteínas que foram encontrados na seção anterior com uma expressão diferencial significativa, foi realizado uma análise de categorias funcionais e vias moleculares enriquecidas com o programa gProfiler (Reimand et al. 2007). Esta ferramenta utiliza informação de “Gene Ontology” (The Gene Ontology Consortium et al. 2000), KEGG (Minoru Kanehisa 2000) e “Reactome” (Fabregat et al. 2018) para gerar uma lista das vias afetadas (tabela 12). Entre os processos biológicos “up-regulated” observamos alterações que promovem o desenvolvimento tumoral como proliferação celular, divisão nuclear e regulação negativa de processos biológicos. Também encontramos vias relacionadas com o microambiente tumoral como degradação da matriz extracelular, ativação de metaloproteinases e formação de colágeno. Adicionalmente, vias envolvidas na regulação epigenética como metilação do DNA, histonas acetilases HATs e histonas metilases PRC2 são essenciais na tumorigênese (Biswas and Rao 2017), e o complexo repressivo Polycomb (PRC2) tem recebido a atenção da comunidade científica por seu envolvimento com diferentes tipos de tumores e a possibilidade de terapia com inibidores (Comet et al. 2016). Entre as vias “down-regulated” podemos observar uma alteração no funcionamento normal do pâncreas incluindo processos metabólicos, digestão, absorção, secreção e inclusive problemas na regulação de expressão gênica de células pancreáticas precursoras.

Tabela 12. Análise de enriquecimento gênico. Os genes codificantes de proteínas com expressão diferencial significativa (tumor vs não-tumor) foram considerados para realizar uma análise de vias utilizando o programa gProfiler (Reimand et al. 2007).

UP-REGULATED			
Term name	N. of term genes	Corrected p-value	N. of query genes
Gene Ontology (Biological process)			
cell proliferation	2121	1.64E-05	78
regulation of cell proliferation	1708	1.27E-02	59
negative regulation of peptidase activity	263	3.48E-02	17
immune system process	3044	4.33E-04	96
anaphase-promoting complex-dependent catabolic process	35	1.03E-02	7
organelle fission	444	1.49E-08	34
nuclear division	401	8.44E-10	34
cellular process	15950	4.81E-02	331
cell division	591	2.57E-16	51

cell cycle	1766	3.27E-05	68
cellular developmental process	4270	3.36E-02	116
epithelial cell differentiation	759	4.26E-07	43
cell cycle checkpoint	213	4.15E-02	15
negative regulation of biological process	5209	3.11E-02	136
cellular component organization	6120	2.74E-02	155
extracellular matrix organization	332	6.85E-05	24
chromosome organization	1167	2.89E-06	54
chromatin assembly or disassembly	187	1.69E-03	16
nucleosome organization	174	3.46E-03	15
response to stress	3862	4.80E-05	118
hemidesmosome assembly	11	5.53E-05	6
cell adhesion	1343	4.45E-03	51
keratinocyte proliferation	40	1.35E-04	9
collagen metabolic process	100	8.89E-03	11
Gene Ontology (Molecular function)			
laminin binding	28	3.44E-02	6
cell adhesion molecule binding	470	1.11E-02	25
calcium ion binding	707	5.59E-03	33
Biological pathways (KEGG)			
ECM-receptor interaction	82	8.80E-03	9
Alcoholism	180	2.08E-02	13
Cell cycle	124	6.85E-05	14
Biological pathways (Reactome)			
Signaling by Rho GTPases	427	1.30E-05	30
RHO GTPases Activate Formins	121	1.45E-03	13
RHO GTPases activate PKNs	94	3.68E-03	11
Polo-like kinase mediated events	16	3.70E-04	6
Cyclin A/B1/B2 associated events during G2/M transition	25	4.18E-04	7
Signaling by Nuclear Receptors	199	4.91E-03	16
Cell Cycle	628	1.89E-08	43
Type I hemidesmosome assembly	9	4.26E-08	7
HATs acetylate histones	143	9.14E-03	13
PRC2 methylates histones and DNA	73	1.62E-02	9

Phosphorylation of Emi1	6	1.64E-03	4
HDACs deacetylate histones	94	7.66E-05	13
RMTs methylate histone arginines	79	3.06E-02	9
TP53 Regulates Transcription of Cell Cycle Genes	49	4.70E-02	7
Nucleosome assembly	73	1.62E-02	9
Extracellular matrix organization	296	9.88E-09	29
Degradation of the extracellular matrix	111	8.28E-05	14
Activation of Matrix Metalloproteinases	33	3.70E-02	6
Collagen formation	90	3.46E-04	12
DNA methylation	65	6.26E-03	9
Activation of NIMA Kinases NEK9, NEK6, NEK7	7	3.76E-03	4
MET promotes cell motility	29	1.71E-02	6
MET activates PTK2 signaling	18	1.70E-02	5
DOWN-REGULATED			
Term name	N. of term genes	Corrected p-value	N. of query genes
Gene Ontology (Biological process)			
vitamin metabolic process	126	1.46E-04	10
cofactor metabolic process	533	1.18E-02	16
drug metabolic process	757	5.08E-03	20
Gene Ontology (Molecular function)			
serine hydrolase activity	281	5.77E-03	12
peptidase activity	721	9.70E-03	19
Biological pathways (KEGG)			
Protein digestion and absorption	90	4.23E-07	11
Pancreatic secretion	96	6.34E-13	16
Fat digestion and absorption	41	8.12E-03	5
Glycine, serine and threonine metabolism	40	1.08E-06	8
Biological pathways (Reactome)			
Digestion	22	4.42E-04	5
Metabolism of amino acids and derivatives	369	1.88E-03	14
Metabolism of vitamins and cofactors	189	2.67E-03	10
Regulation of gene expression in early pancreatic precursor cells	8	1.34E-02	3

IV.7 Identificação de RNAs circulares

Os RNAs circulares (circRNAs) são um tipo de moléculas que possuem as extremidades 5' e 3' ligadas covalentemente resultante de processamento pós-transcricional (Salzman et al. 2012). Sua detecção em amostras de RNA-seq é feita procurando especificamente *reads* “quiméricos”, ou seja, *reads* em que a sequência 5' no *read* é “downstream” da sequência 3' com respeito à transcrição (S. Barrett and Salzman 2016). No presente trabalho foi aplicado o programa CIRI (Y. Gao, Wang, and Zhao 2015), resultando na identificação de 3.731 possíveis circRNAs nas amostras não-tumorais, e 6.115 nas amostras tumorais. As coordenadas dos possíveis circRNAs das duas condições foram cruzadas, chegando na identificação de 2.387 circRNAs comuns, 1.344 exclusivos não-tumorais e 3.728 exclusivos tumorais (figura 35a). Os mesmos foram classificados como exônicos (3.464 não-tumorais e 5.518 tumorais), intrônicos (129 não-tumorais e 315 tumorais) ou intergênicos (138 não-tumorais e 282 tumorais) (figura 35b). Os potenciais circRNAs foram anotados considerando o banco de dados circBase (Glažar, Papavasileiou, and Rajewsky 2014), chegando na identificação de 6.285 RNAs com coordenadas dentro de circRNAs conhecidos (84,3%) e 1.174 novos (15,7%).

Figura 35. Identificação de circRNAs no pâncreas. A) Número de possíveis circRNAs nas amostras tumorais e não-tumorais. B) Diferentes tipos de circRNAs (exônicos, intrônicos e intergênicos) detectados nas duas condições. C) Análise de expressão diferencial dos circRNAs detectados ($\text{log}_2\text{FC} < 0$ & $\text{padj} < 0.05$).

Como seguinte passo, consideramos somente os potenciais circRNAs que foram detectados em pelo menos a metade das amostras, restando 340 transcritos que foram utilizados para fazer uma análise de expressão diferencial (figura 35c) resultando em 10 circRNAs “up-regulated” e 13 “down-regulated”, considerando um $\text{log}_2\text{FC} < 0$ e $\text{p-adj} < 0,05$ (tabela 13).

Tabela 13. circRNAs diferencialmente expressos no PDAC (padj < 0.05 & lfc <> 0)

Chr	Coo1	Coo2	Strand	lfc	padj	Class	Locus_id	Gene_name
chr12	109046048	109048186	-	1.5	3.00E-02	c	XLOC_009555	<i>CORO1C</i>
chr21	37619815	37620866	+	2.1	0.0357	c	XLOC_022904	<i>DOPEY2</i>
chr2	9048751	9098771	-	2.6	0.0012	c	XLOC_020158	<i>MBOAT2 (a)</i>
chr2	9083316	9098771	-	2.6	0.0076	c	XLOC_020158	<i>MBOAT2 (b)</i>
chr3	56661065	56662642	-	2	0.0324	c	XLOC_025893	<i>FAM208A</i>
chr5	137320946	137324004	-	0.8	4.32E-02	c	XLOC_030790	<i>FAM13B</i>
chr7	99621042	99621930	+	1.1	4.63E-02	c	XLOC_034337	<i>ZKSCAN1</i>
chr8	18622959	18662408	-	2.4	0.0072	c	XLOC_037008	<i>PSD3 (b)</i>
chr8	18656805	18662408	-	2.1	0.0069	c	XLOC_037008	<i>PSD3 (a)</i>
chr9	4286038	4286523	-	1.7	0.0377	c	XLOC_038679	<i>GLIS3</i>
chr1	117944808	117957453	+	-1.9	5.31E-06	c	XLOC_001008	<i>MAN1A2 (b)</i>
chr1	117944808	117963271	+	-1.5	2.06E-05	c	XLOC_001008	<i>MAN1A2 (a)</i>
chr1	117944808	117984947	+	-1.1	0.0432	c	XLOC_001008	<i>MAN1A2 (c)</i>
chr1	22307531	22332037	+	-7.4	8.79E-09	-	XLOC_000238	<i>CELA3A / CELA3B</i>
chr13	96409898	96416207	+	-2.5	1.87E-05	c	XLOC_010033	<i>DNAJC3</i>
chr14	32559708	32563592	+	-1.6	0.0069	c	XLOC_010745	<i>ARHGAP5 (a)</i>
chr14	32559708	32586493	+	-2.6	0.0006	c	XLOC_010745	<i>ARHGAP5 (b)</i>
chr15	100871094	100874385	-	-3.1	0.0004	-	XLOC_013225	<i>ADAMTS17</i>
chr21	30693542	30702014	+	-1.4	0.0307	c	XLOC_022873	<i>BACH1</i>
chr4	121675708	121732604	-	-2.1	0.0069	c	XLOC_028497	<i>PRDM5</i>
chr4	128995615	129003460	+	-2.2	0.0099	c	XLOC_027386	<i>LARP1B</i>
chr4	72102293	72121116	+	-3.3	0.0001	c	XLOC_027134	<i>SLC4A4</i>
chr7	40027198	40041630	+	-2	0.0049	c	XLOC_034006	<i>CDK13</i>

Foi observada uma alta correlação entre o log2-fold-change dos circRNAs e dos genes parentais (correlação Pearson = 0.8), como pode ser observado no *scatter plot* da figura 36.

Figura 36. *Scatter plot* da correlação de lfc (*log2 fold change*) dos circRNAs com os genes parentais (Pearson = 0,8).

IV.8 Seleção de candidatos para validação

Foram selecionados genes diferencialmente expressos detectados com pelo menos três programas diferentes (seção IV.2.5.1). As validações experimentais por RT-PCR, foram realizadas pelos alunos Vinicius Ferreira, Victoria de Paiva e Ricardo Chiong como parte do seus projetos de doutorado e iniciação científica respectivamente.

Inicialmente foram escolhidos 6 RNAs não-codificadores longos (lncRNAs) já anotados no catálogo GENCODE que não tinham sido descritos anteriormente em PDAC (*LINC01559*, *LINC01614*, *LINC01133*, *LINC00920*, *RP-5884M61*, e *DRAIC*), assim como um (*CCAT1*) que já foi relacionado com câncer pancreático (Yu et al. 2016). Os resultados das validações encontram-se na figura 1 do Anexo 3.

Considerando os transcritos novos, foram selecionados e validados experimentalmente dois RNAs intergênicos (TCONS_00085964 e TCONS_00009076) com o maior *fold change* nas análises de RNA-seq (resultados da validação na figura 2 do Anexo 3). Um resumo de suas características é apresentado na tabela 14.

Tabela 14. Transcritos novos intergênicos selecionados para validação experimental. Marcas regulatórias foram consideradas presentes se estavam a menos de 5 kb do TSS.

Transcript Id	Lfc	P-adj	Cpc	PhyloCSF	Promoter	Enhancer	CTCF
TCONS_00085964	6.3	1.2e-10	0.37	-6944.9	-	yes	yes
TCONS_00009076	6.8	2.1e-06	0.45	-6956.6	-	yes	-

Em relação às novas formas de *splicing*, foram selecionados para validação três genes (*MMP14*, *CAPN8* e *LIF*) relacionados com diversos tipos de câncer, incluindo PDAC (Ota et al. 2009; W. Jiang et al. 2015; D.-T. Chen et al. 2015; Bressy et al. 2018; Ma et al. 2016), e que tem expressão desregulada em nossas amostras. Na figura 23 (painéis C, D e E) foi apresentada uma visualização dos transcritos no *genome browser*, e na figura 3 do Anexo 3 os resultados das validações experimentais.

V. DISCUSSÃO

A agressividade do câncer de pâncreas, junto com as dificuldades diagnósticas e resistência aos tratamentos convencionais, o projetam como a segunda causa de morte relacionada à neoplasias para o ano 2030 (Rahib et al. 2014). Sendo assim, resulta fundamental aumentar nosso conhecimento da biologia molecular do tumor para tentar achar novos alvos diagnósticos e terapêuticos.

Em nosso trabalho, aplicamos a técnica de sequenciamento massivo de RNA (RNA-Seq) para caracterizar o transcritoma do tecido pancreático tumoral e tecido adjacente histologicamente normal, incluindo o componente que não codifica proteínas que até o momento foi pouco estudado. A boa qualidade dos *reads* e a alta porcentagem de mapeamento (média 85%), assim como uma série de etapas de filtragem no processo de montagem para remover possíveis artefatos, baseadas em informação da literatura e na observação dos nossos dados, permitiu a identificação de um conjunto de 41.341 transcritos já anotados em Gencode e 6.710 transcritos ainda não anotados neste catálogo, muitos deles com um baixo potencial codificador.

Esses resultados foram obtidos utilizando uma cobertura média do transcritoma de 3,4Gb, e é plausível que o sequenciamento das bibliotecas com maior profundidade permita a detecção de transcritos raros não amostrados nessa análise. Para estimar se a profundidade é suficiente para detectar transcritos e formas alternativas de *splicing* menos abundantes, foram geradas curvas de rarefação utilizando a ferramenta RSeQC (L. Wang, Wang, and Li 2012) (colaboração Eduardo Reis). Este programa utiliza como referência as junções de *splicing* já anotadas no transcritoma e verifica a saturação com que estas junções são detectadas nas bibliotecas sequenciadas fazendo amostragens de 5%, 10%, 15%,...,até 95% do total de alinhamentos partindo do arquivo BAM (Figura 37).

Figura 37. Curvas de rarefação da detecção de junções de *splicing* anotadas em genes com diferentes faixas de expressão (RSeQC). Créditos Eduardo Reis.

Nota-se que para os genes mais abundantes a profundidade de sequenciamento é adequada, pois o número de junções conhecidas vai chegando a um plateau. Por outro lado, observa-se que para os genes ranqueados entre os 40-50% mais abundantes a curva de rarefação não atinge um plateau, sendo necessário mais sequenciamento para que todas as junções de *splicing* anotadas sejam detectadas. Este resultado indica que para detectar a totalidade de transcritos expressos nesses tecidos, incluindo novos transcritos e novas formas de *splicing*, seria necessário produzir mais sequências das bibliotecas.

V.1 RNAs não codificadores longos

Os lncRNAs são um grupo RNAs não codificadores frequentemente reportados como envolvidos na regulação da expressão gênica e que já foram vinculados com diversas funções que favorecem ou inibem o desenvolvimento tumoral, tendo sido propostos como possíveis biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e terapia (C. Huang et al. 2015; X. Q. Zhang et al. 2013; M. Zhou et al. 2015; Gibb, Brown, and Lam 2011; X. Hu et al. 2018; Evans, Feng, and Chinnaiyan 2016). Em relação ao câncer pancreático a maioria dos estudos de expressão gênica global focaram no componente codificador de proteínas. Nosso trabalho resultou na descoberta de milhares de novos transcritos que foram comparados com catálogos de referências, incluindo Gencode e MiTranscriptome. Coincidindo com a literatura, encontramos que os RNAs intergênicos

e antisense possuem baixa expressão, menor número de éxons e menor tamanho quando são comparados com genes codificantes (Derrien et al. 2012; Igor Ulitsky 2013). Também observamos que um 52% dos transcritos intergênicos e um 43% dos antisenses foram confirmados no catálogo MiTranscriptome, enquanto que os restantes (48% e 57% respectivamente) são possíveis novos lncRNAs detectados em nosso trabalho.

V.2 Potencial codificador

Para a determinação do potencial codificador, utilizamos diferentes abordagens: CPC que aplica aprendizado de máquina e calcula um *score* considerando características das ORFs (“Open reading frame”) e de alinhamentos das sequências (Kong et al. 2007); e PhyloCSF que analisa a conservação evolutiva, sendo que as regiões mais conservadas têm maiores probabilidades de serem codificantes (Lin, Jungreis, and Kellis 2011). Além dessas duas ferramentas, procuramos a maior ORF de cada transcrito e comparamos a possível sequência de aminoácidos com o banco de dados de proteínas Swissprot, obtendo resultados mais semelhantes aos do CPC (a maioria dos que foram classificados como não-codificantes pelo CPC não possuem ORFs maiores que 100 aminoácidos, ou se têm não são semelhantes a proteínas conhecidas). O programa PhyloCSF por outra parte, classificou quase a metade das novas isoformas como não-codificadoras embora a maioria delas tem ORFs maiores que 100 com similaridade significativa no Swissprot.

Embora os lncRNAs em geral possuam um baixo potencial codificador, foi observado que uma fração deles possui a capacidade de gerar pequenos peptídeos. Por exemplo, o gene SRA foi inicialmente descrito como não codificador, mas Leygue e colaboradores encontraram que também pode ser traduzido em proteína (Leygue 2007). Num trabalho mais recente, Ruiz-Orera e colaboradores identificaram que uma importante proporção de lncRNAs expressos em células de 6 espécies diferentes estão associados com ribossomos (Ruiz-Orera et al. 2014). Em nosso trabalho, encontramos que entre um 48 e um 10% das novas variantes de *splicing* possuem baixo potencial codificador (considerando PhyloCSF e CPC respectivamente), assim como mais de um 75% dos novos RNAs intergênicos e antisenses, sendo possíveis lncRNAs.

V.3 Marcas de regulação associadas a expressão de novos transcritos

Foi observado que unidades transcricionais possuem marcas de regulação epigenéticas características que tem a capacidade de influenciar a arquitetura da cromatina, desde um estado condensado e inativo até um nível laxo e ativo que possibilita o acesso de fatores de transcrição e da RNA polimerase (Ernst et al. 2011;

Barski A 2007). No presente trabalho cruzamos as coordenadas genômicas dos novos transcritos com dados de elementos regulatórios candidatos do projeto “SCREEN” que incluem sítios de hipersensibilidade à DNase com atividade epigenética suportada por modificações de histonas (H3K4me3 e H3K27ac) ou ligação com CTCF. Considerando a primeira base 5’ do transcrito como TSS (“Transcription start site”) calculamos as distâncias com a marca promotora, *enhancer* e CTCF mais próxima. Encontramos que uma fração expressiva das novas formas de *splicing* e dos novos RNAs antisensos e intergênicos possuem marcas de promotor e *enhancer* perto do seu TSS (*Transcription Start Site*), enquanto que as sinais de ligação com CTCF (*CCCTC-binding factor*) encontram-se uniformemente distribuídas entre os diferentes tipos de transcritos. No genoma humano foram encontrados sítios de ligação CTCF nos limites de domínios da cromatina, em *enhancers*, promotores e dentro do gene (Holwerda and de Laat 2013). Entre as diversas funções que foram atribuídas a essa proteína, temos as de ativador transcricional, repressor, *insulator* (bloqueando a comunicação entre promotores e *enhancers*), e organizador da estrutura terciária da cromatina (S. Kim, Yu, and Kaang 2015). Recentemente foi descrito que certos *enhancers* são ativos transcricionalmente gerando uma nova classe de lncRNA: os *enhancers* RNAs (eRNAs) (T.-K. Kim et al. 2010). Tendo em vista o grande número de RNAs novos com marcas de *enhancer* descobertos em nosso trabalho, é possível que alguns deles possam ser incluídos nesta categoria. Existem indícios de que a síntese dos eRNAs é de forma regulada e não apenas ruído transcricional, assim por exemplo no trabalho de Kim *et. al.*, depois de estimulação neuronal somente alguns *enhancers* produziram eRNAs, e se localizaram perto dos mRNAs que são induzidos (T.-K. Kim et al. 2010). Sua função na regulação da expressão gênica foi evidenciada em diversos tecidos, sendo que *knockdown* de vários eRNAs causaram uma diminuição da expressão de genes alvos vizinhos (Lam et al. 2013; W. Li et al. 2013; Melo et al. 2013). Resulta importante também o papel dos eRNAs no desenvolvimento do câncer, e já foi descrita sua participação em mama (W. Li et al. 2013), próstata (Zhao et al. 2016), câncer colorretal (McClelland et al. 2016) e carcinoma celular basal (Bal et al. 2017). Um exemplo interessante é o trabalho de McClelland et. al. onde utilizaram CRISPR para identificar reguladores epigenéticos em câncer de cólon. Eles observaram que a proteína BRD4 é fundamental para proliferação celular e sua inibição com JQ1 (um inibidor da família proteica BET que inclui BRD4) reduz o crescimento in vivo. Encontraram um *enhancer* que regula a transcrição de *cMYC* e curiosamente o lncRNA *CCAT1* é transcrito desde essa região e é sensível a inibição de BET (McClelland et al. 2016). Esses resultados sugerem que *CCAT1* (“up-regulated” e validado experimentalmente em nossas amostras) é um possível biomarcador para identificar pacientes que poderiam se beneficiar com tratamentos inibidores de BET. O trabalho de Rahnamoun *et. al.* demonstra que interações BRD4-eRNAs aumentam a ligação de BRD4 com histonas

acetiladas, e a estabilização do complexo incrementa a expressão de genes próximos que promovem a tumorigênese (Rahnamoun et al. 2018). Particularmente em câncer de pâncreas, Mazur et. al. testaram em camundongos uma terapia combinada com JQ1 e SAHA (um inibidor desacetilase de histonas HDAC), resultando num aumento da morte celular e suprimindo o avanço do PDAC (Mazur et al. 2015). Também foi demonstrado que o inibidor JQ1 diminui o estroma e suprime o crescimento de tumores derivados de pacientes (PDX) de PDAC, atuando nos fibroblastos associados a câncer (CAFs) (Yamamoto et al. 2016). Huang et. al. apresentam evidência que a inibição de BET resulta numa diminuição de “sonic hedgehog” *SHH* (“up-regulated” em nosso trabalho), um mediador chave no microambiente tumoral (Y. Huang et al. 2016). A sinalização “hedgehog” em câncer pancreático é controversa, embora um aumento da expressão de *SHH* favorece a proliferação celular e conduce a formação de estroma desmoplásico rico em fibroblastos, a deleção de *SHH* em modelo murino reduziu o conteúdo estromal mas os tumores foram mais agressivos e indiferenciados histologicamente (Rhim et al. 2014). Outro trabalho recente usa um novo inibidor de BET, BAY 1238097, em modelos de PDAC com mutações de *RAS* in vivo e in vitro, resultando numa redução tumoral independente da regulação por *MYC* (Jauset et al. 2018).

V.4 Variantes de *splicing*

Encontramos 6.187 potenciais novas isoformas de genes conhecidos, sendo que uma fração compreende genes previamente relacionados com câncer (entre eles *APC*, *SMAD2*, *MMP14*, *CAPN8* e *LIF*). O gene *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) é um supressor tumoral que atua como antagonista na via Wnt, e foi encontrado com mutações em câncer pancreático (Horii et al. 1992; Shamaï et al. 2015). O gene *SMAD2* pertence a uma família de moléculas citoplasmáticas envolvidas na via TGF- β , frequentemente alterada no PDAC e que resulta no aumento da migração celular, invasão e metástase (Ungefroren et al. 2011). *MMP14* é uma metaloproteinase (MMP) responsável pelo remodelamento da matriz extracelular. As *MMPs* foram propostas como possíveis alvos terapêuticos, e foi relatado que podem influenciar o microambiente tumoral levando a um maior crescimento, angiogênese e metástase (Cathcart, Pulkoski-Gross, and Cao 2015). *CAPN* (*Calpains*) é uma família de proteases dependentes de cálcio que regula vários processos celulares clivando substratos (Hata et al. 2016), e já foi correlacionada a expressão de *CAPN8* com pior prognóstico em PDAC (D.-T. Chen et al. 2015). Recentemente Bressy e colaboradores encontraram uma sobre-expressão de *LIF* em tecidos de câncer pancreático, e detectaram sua presença em soro de pacientes e de camundongos com a doença mas não nos indivíduos saudáveis, indicando que poderia servir como biomarcador (Bressy

et al. 2018). Curiosamente, também encontramos uma variante do gene *KRAS*. Após uma análise mais detalhada observamos que a diferença com os transcritos de referência estava numa pequena região da extremidade 5' UTR, motivo pelo qual não foi considerada para validação experimental subsequente.

V.5 RNAs circulares

RNAs circulares constituem uma classe de RNA não codificador descrita recentemente e ainda pouco estudada. Centenas de circRNAs são sintetizados e regulados durante a transição epitélio-mesênquima (EMT), indicando que podem ter implicações em migração, invasão e metástase, favorecendo o desenvolvimento do câncer (Conn et al. 2015). Aplicando a ferramenta CIRI (Y. Gao, Wang, and Zhao 2015) conseguimos identificar 3.731 possíveis circRNAs nas amostras não-tumorais, e 6.115 nas amostras tumorais. Embora os resultados são promissores, estudos comparativos de programas bioinformáticos evidenciaram uma alta proporção de falsos positivos (Hansen et al. 2016). Existem vários desafios para sua correta identificação, os circRNAs representam uma pequena porcentagem dos *reads*, aproximadamente 1-3% do nível dos mRNAs, e em geral são expressos em baixos níveis (Szabo et al. 2015; Memczak et al. 2013; J. U. Guo et al. 2014). Alterações nos motivos de regiões exônicas por erros de sequenciamento podem levar a alinhamentos falso-positivos (Linda Szabo 2016). Estruturas circulares como *lariats* (productos do *splicing* linear) também podem ser detectados pelos algoritmos, embora foi observado que eles representam menos do 2% dos casos (Hansen et al. 2016). Para continuar trabalhando com um conjunto mais confiável consideramos somente os circRNAs que foram detectados em pelo menos a metade das amostras, restando 340 transcritos. Após uma análise de expressão diferencial encontramos 10 circRNAs “up-regulated” e 13 “down-regulated”. Entre os genes parentais desregulados temos vários que foram descritos em diferentes processos tumorigênicos como: *ASPH*, *MAN1A2*, *PSD3*, *CELA3B*, *ADAMTS17*, *PRDM5*, *SLC4A4*, *RhoBTB3* e *CDK13* (Su et al. 2016; Sturla et al. 2016; J.-H. Lee et al. 2016; Kumar, Rao, and Ge 2012; Deng and Huang 2004; Parks and Pouyssegur n.d.; Albert Lu 2013; Pils et al. 2005; Even et al. 2016). A maioria deles tem uma correlação positiva com o *fold change* do circRNA correspondente, com exceção dos pares: *circ-PSD3* (*up*) com *PSD3* (*down*), e *circ-CDK13* (*down*) com *CDK13* (*up*). Enquanto que os genes parentais *FAM208A*, *FAM13B*, *ZKSCAN1*, *GLIS3*, *DNAJC3* e *ARHGAP5* não estão diferencialmente expressos em nossas amostras. Embora pouco se saiba sobre os mecanismos pelos quais os circRNAs atuam e se regulam a expressão gênica em células distantes de onde foram produzidos, a existência de circRNAs circulantes abre uma nova janela

para sua aplicação como biomarcadores diagnósticos e terapêuticos (X. Li, Yang, and Chen 2018).

V.6 Avaliação da metodologia para a quantificação da expressão gênica

Um aspecto importante de nosso trabalho foi a utilização de amostras pareadas de 14 pacientes (colaboração com o Hospital AC Camargo, São Paulo) que permitiu a comparação da expressão gênica entre tecidos tumorais e não-tumorais. Foram feitas análises em nível de gene e de transcrito, sendo que a quantificação neste último nível apresentou uma maior complexidade resultante da alta sobreposição de éxons. Aplicamos várias ferramentas para determinar a melhor forma de tratar esse problema. Enquanto que RSEM, Salmon e Kallisto conseguiram detectar um maior número de isoformas e tiveram um bom desempenho geral, os piores resultados foram com HTSeq quem detectou apenas um 10% das isoformas consideradas. Isto está possivelmente relacionado a fato deste programa não lidar adequadamente com reads que alinham em regiões onde existe sobreposição de mais de um transcrito, sendo descartados da análise e assim subestimando a abundância da isoforma, ou mesmo não detectando a sua expressão. As novas ferramentas utilizadas para quantificação da expressão (Salmon, Kallisto e RSEM) possuem abordagens particulares para tratar esses casos, conseguindo detectar um número maior de isoformas (92% Salmon, 71% Kallisto, 88% RSEM). Salmon consiste basicamente em três componentes: um modelo de mapeamento “light-weight” onde os reads são mapeados em posições do transcrito que são computadas sem realizar um alinhamento base por base, uma “fase online” que faz uma estimativa inicial dos níveis de expressão e dos parâmetros do modelo, e uma “fase offline” que melhora as estimativas de expressão (Patro et al. 2017). Outra particularidade desse programa é que consegue corrigir bias por conteúdo GC, melhorando as estimativas de abundância e a sensibilidade da subsequente análise de expressão diferencial (Patro et al. 2017). Kallisto também compartilha o conceito de que não é importante saber exatamente onde alinha o read no transcrito, mas sim saber quais transcritos poderiam ter originado esse *read*. A estratégia deste programa é dividir os *reads* em pequenos “k-mers” e aplicar um “de Bruijn graph” para estimar qual é a isoforma que está sendo expressa (Nicolas L. Bray et al. 2016). RSEM por sua parte utiliza um modelo onde os parâmetros correspondem a níveis de expressão, distribuições dos *reads* nos transcritos e erros de sequenciamento (B. Li et al. 2010). Outra característica importante a considerar é o tempo de execução. Enquanto que para rodar HTSeq e RSEM é necessário um passo prévio de mapeamento no genoma (foram utilizados os alinhadores Tophat2 e Star, respectivamente), os programas Salmon e Kallisto usam diretamente os arquivos fastq como entrada e aplicam uma estratégia de “pseudo-alinhamento”, sendo muito mais velozes (minutos vs. horas).

Nossos resultados coincidem com outros trabalhos que avaliaram a capacidade de diferentes ferramentas para quantificar a expressão, sendo destacados RSEM, Kalisto e Salmon, e sem grandes diferenças na sensibilidade e especificidade entre eles (C. Zhang et al. 2017; Kanitz et al. 2015). No trabalho de Teng et. al. foi feita uma comparação de 7 *pipelines* (eXpress, FluxCapacitor, RSEM, Cufflinks, Sailfish, Salmon e Kallisto) utilizando dois conjuntos de dados (real e simulado), e encontraram que os rendimentos mais baixos foram os de eXpress e Flux Capacitor, enquanto que os outros tiveram um desempenho semelhante com uma leve vantagem de RSEM (Teng et al. 2016). Considerando o bom rendimento de RSEM em nossas amostras e na literatura, assim como sua capacidade para funcionar tanto em nível de gene quanto de transcrito, decidimos continuar trabalhando com essa ferramenta nas análises subsequentes.

V.7 Genes diferencialmente expressos no PDAC

Entre os genes já anotados que tem uma expressão aumentada foram achados: *SERPINB5*, também conhecido como *Maspin*, foi proposto como possível biomarcador por sua detecção em tecidos tumorais pancreáticos e falta de expressão em tecidos pancreáticos normais (Maass et al. 2001), estando correlacionado o incremento na expressão de *SERPINB5* com uma maior probabilidade de metástase (Wolf A. Mardin et al. 2010). Mais recentemente, foi observado que a desmetilação do seu promotor conseguiu diferenciar pancreatite de PDAC com uma sensibilidade de 57% e especificidade de 95%, podendo ser utilizado como marcador na detecção de PDAC (W. A. Mardin et al. 2016). lncRNA *LINC00941*: foi encontrado com expressão aumentada em câncer gástrico, associando-se com invasão e metástase linfática, sendo sugerido como um novo potencial biomarcador diagnóstico ou terapêutico (Luo et al. 2018). *COL17A1*: codifica a cadeia alfa da proteína transmembrana colágeno XVII. No microambiente tumoral, níveis alterados de proteínas de matriz extracelular (como colágeno) podem facilitar os primeiros passos da invasão celular (metástase) em outros tecidos e sangue (Thangavelu et al. 2016). Particularmente, metilações no promotor de *COL17A1* foram associadas com pior prognóstico no câncer epitelial (Thangavelu et al. 2016). lncRNA *LINC00675*: Li et. al. estimaram que sua expressão estava centos de vezes aumentada em comparação com amostras de pancreatite crônica, assim como também em relação a tecido normal. Sua expressão foi correlacionada positivamente com metástase linfática, invasão perineural e baixa sobrevida em PDAC (D.-D. Li et al. 2015). lncRNA *PVT1*: Huang e colaboradores observaram que o aumento de expressão deste gene está associado a uma menor sobrevida em pacientes com câncer pancreático (C. Huang et al. 2015), enquanto que Conte et. al. indicaram que este lncRNA estaria atuando como esponja de microRNAs

da família miR-200 em tecido mamário (Conte et al. 2017). lncRNA *UCA1*: foi observado com expressão aumentada em diversos tipos de tumores, incluindo câncer pancreático favorecendo a proliferação celular, migração e invasão (P. Chen et al. 2016; X. Zhang et al. 2017; Y. Zhou et al. 2018; M. Zhang et al. 2018). Zhang et. al. sugere que *UCA1* participa na via de sinalização Hippo interagindo com *MOB1*, *Lats1* e *YAP* promovendo a migração celular (M. Zhang et al. 2018). Zhou et. al. fizeram análises de microarray em 36 tecidos tumorais e 16 normais, determinando que *UCA1* atua regulando negativamente *miR-96* e positivamente *FOXO3* (Y. Zhou et al. 2018); enquanto que Zhang et. al. sugerem que *UCA1* é um oncogene com função de esponja do microRNA *miR-135a*, regulando o crescimento e metástase do câncer pancreático (X. Zhang et al. 2017). A sobre-expressão de *UCA1* também foi correlacionada com resistência a quimioterápicos como gemcitabina, cisplatina, tamoxifen, 5-FU, imatinib e EGFR-TKIs, enquanto que a inativação de *UCA1* restabelece a sensibilidade às drogas (H. Wang et al. 2017). Todos esses trabalhos destacam a importância de *UCA1* como biomarcador diagnóstico e prognóstico, assim como também como possível alvo terapêutico em câncer pancreático (H. Wang et al. 2017). *S100P*: estudos recentes mostraram que a proteína *S100P* favorece a progressão do câncer participando na proliferação celular, angiogênese e metástase (Jiang et al. 2012), indicando que poderia ser um candidato terapêutico em PDAC. Além disso, a super-expressão de *S100P* em diferentes tipos de câncer, incluindo mama (Guerreiro Da Silva et al. 2000), cólon (Bertram et al. 1998), próstata (Averboukh et al. 1996), pulmão (Beer et al. 2002), gástrico (Shyu, Huang, and Jiang 2003) e colangiocarcinoma (Hamada et al. 2011), está correlacionada com pobre prognóstico nos pacientes com câncer quando é comparada com tecido normal. Hu et. al. (H. Hu et al. 2014) testaram o valor diagnóstico de *S100P* no câncer pancreático, achando uma grande sensibilidade (0,87) e especificidade (0,88), sugerindo seu possível uso como biomarcador. Mesothelin: é uma proteína localizada na membrana celular, e possível alvo terapêutico baseado em anticorpos, com alta expressão em vários tipos de câncer incluindo pancreático, mesotelioma, câncer de ovário e adenocarcinoma de pulmão (Hassan et al. 2016). Tang et. al. encontraram que *MSLN* e *MUC1* (também “up-regulated” em nosso trabalho) são preditores de mortalidade em câncer pancreático (Tang, Qian, and Ho 2013) embora os mecanismos e funções na célula tumoral permaneçam desconhecidos (White et al. 2018). Também dentro dos genes “up-regulated” em nossas amostras tumorais, temos que os lncRNAs *AC093850.2* e *RP5-884M6.1* foram encontrados com expressão aumentada em câncer esofágico e nasofaríngeo respectivamente (G.-W. Huang et al. 2018; Wen et al. 2016), mas nunca em pâncreas. O lncRNA *DLEU1* (aumentado em nossas amostras tumorais) foi recentemente encontrado “up-regulated” em PDAC e experimentos “knockdown” inibiram proliferação, migração e invasão *in vitro* e reduziram o tumor *in vivo* (S. Gao et al. 2018). Enquanto

que entre os genes com expressão diminuída destacam-se: *SERPINI2*: membro da superfamília serpin, inibe elastase e quimiotripsina pancreática, protegendo as células do pâncreas de zimógenos ativados prematuramente (Higgins et al. 2017). *CPA2*: A Carboxipeptidase A2 é uma proteína monomérica secretada que atua nos resíduos aromáticos C-terminal, também foi descrita com expressão diminuída em pacientes com Adenocarcinoma Pancreático Ductal (PDAC) em diversos estudos (Grützmann et al. 2004; Tian et al. 2008). lncRNA *LINC00339*: encontrado “down-regulated” em PDAC e associado sua baixa expressão com pior sobrevida (Fu et al. 2016), mas curiosamente estava “up-regulated” em glioma e em câncer de pulmão de células não pequenas, onde foi associado com os microRNAs *miR-539-5p* e *miR-145* respectivamente (Yuan et al. 2018; J. Guo et al. 2018). *CTRC*: codifica um membro da família peptidase S1. Mutações nesse gene pode incrementar o risco de pancreatite, mas sua relação com câncer pancreático não está bem definida (Chu, Kohlmann, and Adler 2010). *CELA2A*: enzima secretada no pâncreas que degrada elastina, também foi achada com expressão diminuída em pacientes com PDAC (Gutiérrez et al. 2015).

V.8 Anotação em subtipos moleculares de PDAC

Nos últimos anos surgiram propostas para classificar o PDAC em subtipos moleculares a partir de assinaturas gênicas predominantes. Assim Collison et. al. identificou os grupos “classical”, “quasi-mesenchymal” e “exocrine-like”; enquanto que Moffitt et. al. encontrou os subtipos de tumor “classical” e “basal-like” e de estroma “normal” e “activated”. Embora o subtipo “classical Moffitt” teria uma sobreposição com “classical Collison” (Torres and Grippo 2018), ambos com bom prognóstico, em nosso trabalho somente uma amostra (s8) coincidiu nos dois subtipos, sendo que é o segundo paciente com melhor sobrevida (4,5 anos). Os outros três pacientes “classical Collison” (s2, s10 e s14) também estiveram dentro dos seis com melhor sobrevida (9 anos, 3,2 anos e 2,6 anos respectivamente). Como descrito por Collison et. al., pacientes com o padrão de expressão desse grupo seriam mais sensíveis a quimioterapia com Erlotinib, em contraposição aos subtipos “Collison quasimesenchymal” que seriam beneficiados com gemcitabina, caso do paciente s4 que teve a segunda pior sobrevida (1,1 anos) e corresponde a uma pessoa falecida de 65 anos com carcinoma adenoescamoso. Considerando o perfil de expressão dos genes “up” e “down-regulated”, essa amostra foi agrupada separadamente das outras que tinham um maior componente PDAC. Apesar dos importantes esforços para classificar molecularmente o PDAC, falta um consenso entre os diferentes subtipos descritos (Torres and Grippo 2018), que possivelmente também sofrem a influência dos diferentes métodos de preparação das amostras, processamento dos dados e

tecnologias utilizadas (Y. Du et al. 2017). Os resultados de classificação das 14 amostras analisadas neste trabalho corrobora a heterogeneidade descrita na literatura.

V.9 Vias moleculares alteradas em PDAC

Como resultado das análises de expressão diferencial, foram geradas listas com centenas de genes. Para reduzir a complexidade e aumentar o entendimento de como estes genes estão relacionados funcionalmente, foi empregada uma análise de enriquecimento de vias. Encontramos que genes “up-regulated” estão enriquecidos em funções chave na tumorigênese como proliferação celular, degradação da matriz extracelular, “checkpoint” do ciclo celular e adesão. O PDAC é caracterizado por um estroma prominente com implicações na progressão da doença (Hwang et al. 2008; E. et al. 2012), assim como também em possíveis terapias (Neesse et al. 2015). A matriz extracelular é o principal componente do estroma e a formação de colágeno promove a invasão e migração das células tumorais (Levental et al. 2009). Outra via importante é a sinalização por Rho GTPases, um regulador da polimerização do citoesqueleto de actina que já foi inibido sinteticamente com 8-hydroxydeoxyguanosine e teve efeito antimetastático em células cancerosas pancreáticas abrindo as possibilidades para novos tratamentos (Park et al. 2017).

Em relação aos lncRNAs, há evidências de que alguns deles possuem um papel regulatório na expressão gênica, e que essas associações podem ser investigadas através de redes de co-expressão. Em uma rede dessa natureza, os genes formam nós em um grafo não orientado em que as ligações são determinadas por uma medida de correlação de seus níveis de expressão. É de se esperar em sistemas biológicos que alguns genes estejam muito mais ligados que outros, adquirindo um comportamento de centralidade (hub), e quando esse gene é um lncRNA pode-se supor que este gene esteja agindo como um regulador daqueles com os quais ele esteja ligado (Liao et al. 2011). Como parte do projeto de doutorado do aluno Diogo Pellegrina (Programa de pós-graduação em Bioinformática da USP), a reconstrução do transcrito e quantificações geradas nesse trabalho foram utilizadas em uma análise de redes de co-expressão com a ferramenta WGCNA (Langfelder and Horvath 2008), identificando-se *clusters* de genes altamente correlacionados que incluem novos transcritos e possibilita associar essa semelhança de expressão com possíveis funções. Para cada cluster gerado foi feita uma análise de enriquecimento gênico com gPofiler (Reimand et al. 2007). Para cada módulo foram selecionados os lncRNAs (conhecidos e novos) e foram comparadas suas distâncias na rede com outros membros do cluster. Na figura 38 é possível observar *heatmaps* de algumas vias importantes em câncer onde os lncRNAs estão representados nas colunas e os outros genes relacionados com a via estão representados nas linhas.

Figura 38. *Heatmaps* com a correlação entre os genes de diferentes vias (linhas) e os lncRNAs (colunas) detectados em nosso trabalho. Para cada gene conhecidamente de uma via, foi calculada a correlação média com os outros do cluster assim como a mediana. Os lncRNAs com uma média da correlação com os genes dessa via maior à mediana foram marcados com uma linha verde, os que tiveram igual à mediana com branco e menor com cinza. Em vermelho: genes up-regulated e em azul: down-regulated (Créditos: Diogo Pellegrina, tese de doutorado).

Entre os transcritos intergênicos novos detectados na análise de co-expressão encontramos vários com possíveis funções relacionadas a processos tumorigênicos. Os TCONS_00019150, TCONS_00020533, TCONS_00070643, TCONS_00074748 e TCONS_00087289 foram associados com adesão celular e atividade receptor, e todos eles estão com expressão aumentada no tumor. Assim mesmo, os transcritos intergênicos TCONS_00088362 e TCONS_00070350 (*down* e *up-regulated* respectivamente) encontram-se correlacionados com genes da via de reparo de DNA (figura 36), junto com os lncRNAs *UCA1*, *RP5-884M6.1* (validado experimentalmente em nosso trabalho), e *TERC* (relacionado com senescência, estudos em camundongos

sugeriram que também participa em reparo cromossômico (“TERC Telomerase RNA Component” n.d.)). Os lncRNAs validados experimentalmente *CCAT1*, *LINC01559* e *TCONS_00085964* encontram-se relacionados com “O-linked glycosylation of mucins” (figura 36), assim como também os *TCONS_00021240* e *TCONS_00036574* (todos *up-regulated*). Vale destacar que as mucinas são proteínas de membranas que estão sendo investigadas como potenciais *target* para terapia e diagnóstico do câncer pancreático (Suh, Pillai, and Morris 2017). A participação de glicanos em câncer está atraindo atenção porque alterações na glicosilação regulam o desenvolvimento e progressão de câncer, servindo como biomarcadores e possíveis alvos para terapia (Pinho and Reis 2015). Outro transcrito validado em nosso trabalho é o *TCONS_00009076* que foi associado com “processos metabólicos de drogas e lipídios”. A grande maioria dos lncRNAs aqui mencionados nunca antes foram relacionados a funções nem mecanismos de atuação.

V.10 Potencial prognóstico de transcritos diferencialmente expressos no PDAC

Para a integração de dados públicos com os dados gerados em nosso laboratório, a aluna Ester Bertoldi desenvolveu um banco de dados local como parte do seu trabalho de mestrado (Programa de pós-graduação em Bioinformática, USP). Para determinar se existe uma associação com sobrevida dos transcritos diferencialmente expressos que foram reconstruídos em nosso trabalho, foram baixados dados clínicos e de alinhamentos do *International Cancer Genome Consortium* (<https://icgc.org/>) de 76 pacientes com PDAC do projeto PACA-AU e 137 do PAAD-US. As curvas de sobrevida Kaplan-Meier foram geradas com o pacote do R “Survival” (Therneau T. 2000). Dos 975 transcritos diferencialmente expressos (seção IV.6.2), 622 foram detectados no ICGC (63,8%) e 78 com significância no KM, enquanto que no TCGA foram encontrados 642 (65,8%) transcritos sendo que 74 deles são significativos na análise KM (tabela 15).

Tabela 15. Valor prognóstico dos transcritos diferencialmente expressos em amostras públicas. Os dados de RNA-seq e clínicos foram baixados do ICGC e TCGA. Créditos: Ester Bertoldi

Gene Type	# transcripts (genes) differentially expressed in PDAC	ICGC (PACA-AU; n = 76)		TCGA (PAAD-US; n=137)	
		# detected	# significant in KM analysis (p < 0.05)	# detected	# significant in KM analysis (p < 0.05)
Protein coding	669 (537)	484	55	490	57
Novel splicing isoforms	171 (132)	97	17	109	18
Intergenic RNA	86 (32)	27	3	30	4

Antisense RNA	49 (14)	14	3	13	1
---------------	---------	----	---	----	---

Entre os novos transcritos com associação significativa (pvalue < 0,05) temos:

a) Novas formas de *splicing*: TCONS_00000294 (*CELA2B*), TCONS_00006993 (*CELA2A*), TCONS_0006994 (*CELA2A*), TCONS_00007028 (*CELA3B*), TCONS_0007373 (*RNPC3*), TCONS_00007980 (*TMEM52*), TCONS_00011665 (*CUZD1*), TCONS_00022296 (*SLC39A5*), TCONS_00034685 (*DPEP1*), TCONS_00045348 (*KIRREL2*), TCONS_00052405 (*AC011298.2*), TCONS_00052445 (*FAM150B*), TCONS_00055170 (*RBPJL*), TCONS_00067940 (*F11*), TCONS_00067967 (*TMED11P*), TCONS_00077827 (*CLPS*), TCONS_00080096 (*PRSS3P1*), TCONS_00093899 (*TEX11*), TCONS_00000814 (*SH3D21*), TCONS_00005092 (*EPS8L3*), TCONS_00005094 (*EPS8L3*), TCONS_00005430 (*MTMR11*), TCONS_00005778 (*ARHGEF2*), TCONS_00006585 (*CAPN8*), TCONS_000028413 (*CKMT1B*), TCONS_00033418 (*ERN2*), TCONS_00033420 (*ERN2*), TCONS_00048744 (*GPR35*), TCONS_00054615 (*FER1L4*), TCONS_00054617 (*FER1L4*), TCONS_00054987 (*PTK6*), TCONS_00061202 (*MST1R*), TCONS_00062627 (*TNK2*), TCONS_00075403 (*TRIM31*) e TCONS_00084485 (*FER1L6*). b) RNAs intergênicos: TCONS_00000419 (*LINC00339*), TCONS_00014884 (*MIR210HG*), TCONS_00037260 (*LINC00675*), TCONS_00077086 (*RP1-302G2.5*), TCONS_00000395 (*RP3-340N1.2*) e TCONS_00079631 (*RP5-884M6.1*). c) RNAs antisensos: TCONS_00093419 (*AS-GAPDHP1*), TCONS_00014424 (*AS-MMP12*), TCONS_00014917 (*AP006621.8*) e TCONS_00090957 (*AS-LRRC8A*).

Encontramos que o aumento nos níveis do gene codificador da proteína CapG está associado com uma menor sobrevida dos pacientes. Thompson e colaboradores demonstraram que a inibição de *CapG* utilizando RNA de interferência em linhagens de células de câncer pancreático foi acompanhada por uma diminuição da mobilidade celular (Thompson et al. 2007). A alta expressão de *CapG* já foi reportada principalmente em câncer de mama, onde está sendo estudada como possível biomarcador e alvo para terapia. Van Impe et. al. desenvolveram “nanobodies” contra *CapG* que bloqueiam sua interação com os filamentos de actina, conseguindo diminuir a migração celular e invasão em células de câncer de pulmão (Van Impe et al. 2013). Recentemente Westbrook et. al. demonstram que a alta expressão em tumores de mama primários de *CapG* e *GIPC1* (também aumentado em nosso trabalho) está associada com maior probabilidade de ter metástase em osso, e esses pacientes seriam beneficiados com uma terapia baseada no adjuvante bisfosfonato (Westbrook et al. 2016). Em nosso trabalho, encontramos que a elevada expressão da nova isoforma do lncRNA *FER1L4* se corresponde com uma melhor sobrevida, coincidindo com outros estudos em câncer gástrico e de cólon (Z. Liu et al. 2014; Yue et al. 2015). Xia et. al. propuseram que *FER1L4* suprime o crescimento de células cancerosas atuando

como competidor endógeno RNA (ceRNA) ligando-se ao *miR-106a-5p* e regulando a expressão de *PTEN* em câncer gástrico (Xia et al. 2015). A nova isoforma do gene *CELA2A* (TCONS_00006993) e o codificador *SERPINI2* (TCONS_00064081), genes que normalmente estão expressos no pâncreas (Gutiérrez et al. 2015) mas que nas células tumorais apresentam uma menor expressão (“down-regulated” em nosso estudo), foram associados com melhor prognóstico. Encontramos que a baixa expressão do lncRNA *LINC00339* (TCONS_00000419, lfc = -5) está correlacionada com menor sobrevida, coincidindo com o trabalho de Fu e colaboradores (Fu et al. 2016). O lncRNA *RP5-884M6.1* (validado experimentalmente), identificado no cluster “DNA repair” na nossa análise de correlação, também foi encontrado com um valor prognóstico significativo sendo melhor quanto mais expresso (figura 39).

Figura 39. Curvas de sobrevida Kaplan-Meier. A) lncRNA *RP5-884M6.1*. B) Novo RNA antisense do gene *LRRC8A* (TCONS_00090957) (Crédito Ester Bertoldi).

Finalmente, observamos que uma menor expressão do novo transcrito antisense do gene *LRRC8A* (TCONS_00090957: AS-LRRC8A) está associada com um pior prognóstico. *LRRC8A* é uma proteína transmembrana que foi proposta como componente importante do canal aniônico regulado por volume (VRAC: *volume-regulated anion channel*) (Qiu et al. 2014; Voss et al. 2014). A regulação do volume celular tem um papel fundamental em muitas funções celulares, como metabolismo, transporte, liberação hormonal, migração, proliferação e morte celular (Pedersen, Hoffmann, and Novak 2013). Em doenças como câncer, frequentemente existe uma desregulação do volume celular e do transporte iônico, o balanço

sobrevivência/morte celular está alterado, e novas interações com o estroma acontecem (Pedersen, Hoffmann, and Novak 2013). Uma das características morfológicas mais importantes da apoptose, depois de uma exposição a drogas quimioterápicas como cisplatina, é uma importante redução do volume celular. A magnitude dessa redução reflete o balanço entre as atividades pro-apoptóticas e anti-apoptóticas dos transportadores de íons e osmolitos orgânicos (Else K. Hoffmann 2014). O processo apoptótico, por ativação de caspases e quebra de DNA por nucleases, depende de uma diminuição da concentração celular de K⁺, desregulação dos canais sensíveis a volume e baixa eficiência dos transportadores Na⁺/K⁺ ATPase (Lang and Hoffmann 2012). Sorensen et. al. demonstraram que a resistência à cisplatina em células de câncer de ovário está correlacionada com uma expressão diminuída de *LRRC8A*, indicando que *LRRC8A* seria um bom biomarcador para resistência à cisplatina (Sørensen et al. 2016). Considerando que em nosso trabalho *LRRC8A* está “up-regulated” e que *AS-LRRC8A* está “down-regulated” no tumor, é possível que na célula normal o novo antisenso *AS-LRRC8A* esteja regulando negativamente a expressão de *LRRC8A*. Para testar se existe uma relação entre os dois, utilizamos a ferramenta RegRNA2.0 (Chang et al. 2013) para buscar sítios de ligação de fatores de transcrição (TFs) e de microRNAs em ambas sequências. Encontramos que o antisenso *AS-LRRC8A* contém sítios de ligação de TFs relacionados com câncer muito importantes, como GATA-1, NF-kappaB, NFAT1 e TFEB. A via NF-κB já foi relacionada com um aumento da proliferação celular, mobilidade, sinais anti-apoptóticas e inflamatórias que favorecem a metástase e progressão do PDAC (Prabhu et al. 2014). Também foi observado que sua ativação favorece a quimio-resistência, por lo tanto o desenvolvimento de inibidores de NF-κB em combinação com drogas citotóxicas abre um caminho para melhorar a sensibilidade à quimioterapia no câncer pancreático (Q. Li et al. 2018). A família de fatores de transcrição NFAT também foi associada com vários passos da carcinogênese e quimio-resistência em PDAC, e pode interagir junto com NF-κB (Arlt, Schäfer, and Kalthoff 2012). Interessantemente encontramos que tanto *LRRC8A* quanto *AS-LRRC8A* compartilham motivos relacionados à subfamília de fatores de transcrição TFEB (sinônimos: CP2, LSF, LBP-1c). TFEB é um fator pro-oncogênico em câncer pancreático, câncer de mama e carcinoma hepatocelular, e foi observado que ativa genes relacionados com proliferação, invasão, angiogênese e metástase como *OPN* e *MMP9* (ambos “up-regulated” em nosso trabalho), genes envolvidos no ciclo celular e quimiorresistência, como *TS* (“up-regulated” em nosso estudo), e também ativa a *FN1* (“up-regulated” em nosso trabalho) que está envolvido na transição epitélio-mesênquima (EMT) (Kotarla et al. 2018). Outra característica importante que encontramos na sequência do *AS-LRRC8A*, é a presença de sítios de ligação aos microRNAs *hsa-miR-4259*, *hsa-miR-4692*, *hsa-miR-5001-5p* e *hsa-miR-5589-5p*.

Considerando todo o exposto, é possível que na célula normal *TFCP2* se ligue a *AS-LRRC8A* (que tem expressão aumentada), evitando sua união com *LRRC8A* e impedindo a propagação de sinais cancerígenas. Na célula tumoral, *AS-LRRC8A* está com expressão diminuída (possivelmente inibido por microRNAs), então *TFCP2* ativa a *LRRC8A* junto com os genes *OPN*, *MMP-9*, *TS* e *FN1*, favorecendo a proliferação, invasão, angiogênese, metástase e transição epitélio-mesênquima. O aumento da expressão de *LRRC8A*, gera um desbalanço eletrolítico e escape da morte celular, levando a um pior prognóstico para o paciente, que se beneficiaria com terapia baseada em cisplatina.

V.11 Seleção e validação de candidatos

Foram selecionados e validados experimentalmente por RT-qPCR (realizada pelos alunos Vinicius Ferreira, Victoria Oliveira e Ricardo Chiong) diferentes tipos de transcritos que apresentaram uma expressão diferencial significativa em nosso trabalho, incluindo lncRNAs conhecidos no Gencode (*LINC01559*, *LINC01614*, *LINC01133*, *LINC00920*, *RP5-884M6.1*, *CCAT1* e *DRAIC*), novos transcritos intergênicos (*TCONS_00085964* e *TCONS_00009076*) e novas variantes de *splicing* de genes codificadores de proteínas (*MMP14*, *CAPN8* e *LIF*). Os resultados dos experimentos, apresentados no Anexo 3, confirmam nossas análises por RNA-seq em diversas linhagens celulares (Capan1, AsPc1, MiaPaca2, Panc1 e BxPc3) e em *xenografts* tumorais derivados do paciente (os PDXs foram gerados pelo aluno doutorando em Bioquímica Bruno Moraes).

Validações funcionais dos lncRNAs *LINC01559* e *LINC01133* estão em andamento (realizadas pelos alunos Vinicius Ferreira da Paixão e Thalita Bueno, doutorandos em Bioquímica).

Considerando as análises relatadas no presente trabalho, são propostos como candidatos para validações experimentais futuras os transcritos apresentados na tabela 16

Tabela 16. Transcritos candidatos para futura validação experimental. Marcas regulatórias foram consideradas presentes com distâncias até 5kb do TSS.

Novel intergenic					
Id	Lfc	Coding potential	Regulatory marks	WGCNA	Survival
<i>TCONS_00019150</i>	Up	Low	E	Cellular adhesion	-
<i>TCONS_00020533</i>	Up	Medium	E / P	Cellular adhesion	-

<i>TCONS_00021240</i>	Up	Low	E	glycosylation of mucins	-
Novel antisense					
<i>TCONS_00090957</i>	Down	Low	P	-	Yes
Novel isoform					
<i>TCONS_00006993</i>	Down	High	P / E	-	Yes
<i>TCONS_00054615</i>	Up	High	P / E	-	Yes
Gencode lncRNA					
<i>UCA1</i>	Up	-	-	DNA repair	-
<i>LINC00339</i>	Down	-	-	-	Yes
<i>LINC00941</i>	Up	-	-	-	-
<i>LINC00675</i>	Up	-	-	-	-
Gencode antisense					
<i>AP006621.8</i>	Down	-	-	-	Yes
Gencode protein coding					
<i>CAPG</i>	Up	-	-	-	Yes

VI. CONCLUSÕES

No presente trabalho foi desenvolvido um pipeline bioinformático que possibilitou identificar um conjunto de alterações transcricionais no tecido pancreático tumoral, incluindo genes codificadores e não codificadores de proteína.

Foram detectados 339 novos transcritos intergênicos, 184 antisensos, 340 circRNAs, e 6.187 potenciais novas variantes de splicing. A maioria deles possuem um baixo potencial codificador, e apresentam marcas de regulação epigenética sugerindo que são unidades transcricionais independentes e possíveis lncRNAs.

As análises de expressão diferencial permitiram encontrar 669 transcritos codificantes de proteínas, 171 novas formas de splicing, 86 RNAs intergênicos e 49 RNAs antisensos com expressão alterada no tumor.

Análises de enriquecimento de vias vislumbraram a presença de genes envolvidos em processos celulares que favorecem o desenvolvimento e metástase tumoral.

Um conjunto de 12 transcritos foram validados experimentalmente por RT-PCR, confirmando os resultados do RNA-Seq.

REFERÊNCIAS

- Aguirre A, Raphael B., and TCGA. 2017. “Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Cancer Cell* 32 (2): 185.
- Alamancos, Gael P., Amadís Pagès, Juan L. Trincado, Nicolás Bellora, and Eduardo Eyras. 2014. “SUPPA: A Super-Fast Pipeline for Alternative Splicing Analysis from RNA-Seq.” *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/008763>.
- Albert Lu, Suzanne R. Pfeffer. 2013. “Golgi-Associated RhoBTB3 Targets Cyclin E for Ubiquitylation and Promotes Cell Cycle Progression.” *The Journal of Cell Biology* 203 (2): 233.
- Altschul SF, Et al. n.d. “Basic Local Alignment Search Tool. - PubMed - NCBI.” Accessed October 1, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231712?dopt=Citation>.
- Altschul, S. F., W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, and D. J. Lipman. 1990. “Basic Local Alignment Search Tool.” *J Mol Biol* 215 (3): 403–10.
- Anders, Simon, Paul Theodor Pyl, and Wolfgang Huber. 2015. “HTSeq—a Python Framework to Work with High-Throughput Sequencing Data.” *Bioinformatics* 31 (2): 166.
- Andrew Futreal, P., Lachlan Coin, Mhairi Marshall, Thomas Down, Timothy Hubbard, Richard Wooster, Nazneen Rahman, and Michael R. Stratton. 2004. “A Census of Human Cancer Genes.” *Nature Reviews. Cancer* 4 (3): 177.
- Andrews, S. 2010. “FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data.” <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>.
- Anirban Maitra, Ralph H. Hruban. 2008. “Pancreatic Cancer.” *Annual Review of Pathology* 3: 157.
- Apte, M. V., S. Park, P. A. Phillips, N. Santucci, D. Goldstein, R. K. Kumar, G. A. Ramm, et al. 2004. “Desmoplastic Reaction in Pancreatic Cancer: Role of Pancreatic Stellate Cells.” *Pancreas* 29 (3): 179–87.
- Arlt, A., H. Schäfer, and H. Kalthoff. 2012. “The ‘N-Factors’ in Pancreatic Cancer: Functional Relevance of NF- κ B, NFAT and Nrf2 in Pancreatic Cancer.” *Oncogenesis* 1 (11): e35.
- Averboukh, L., P. Liang, P. W. Kantoff, and Pardee Ab. 1996. “Regulation of S100P Expression by Androgen.” *Prostate* 29 (6): 350–55.
- Babita Singh, Eduardo Eyras. 2017. “The Role of Alternative Splicing in Cancer.” *Transcription* 8 (2): 91.
- Bahn, Jae Hoon, Qing Zhang, Feng Li, Tak-Ming Chan, Xianzhi Lin, Yong Kim, David T. W. Wong, and Xinshu Xiao. 2015. “The Landscape of MicroRNA, Piwi-Interacting RNA, and Circular RNA in Human Saliva.” *Clinical Chemistry* 61 (1): 221–30.
- Bailey, Peter, David K. Chang, Katia Nones, Amber L. Johns, Ann-Marie Patch, Marie-Claude Gingras, David K. Miller, et al. 2016. “Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer.” *Nature* 531 (7592): 47–52.
- Bal, Elodie, Hyun-Sook Park, Zakia Belaid-Choucair, Hülya Kayserili, Magali Naville, Marine Madrange, Elena Chiticariu, et al. 2017. “Mutations in *ACTRT1* and Its Enhancer RNA Elements Lead to Aberrant Activation of Hedgehog Signaling in Inherited and Sporadic Basal Cell Carcinomas.” *Nature Medicine* 23 (10): 1226.
- Barrett, S., and J. Salzman. 2016. “Circular RNAs: Analysis, Expression and Potential

- Functions.” *Development* 143 (11): 1838.
- Barrett, Steven P., Peter L. Wang, and Julia Salzman. 2015. “Circular RNA Biogenesis Can Proceed through an Exon-Containing Lariat Precursor.” *eLife* 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.07540>.
- Barski A, Et al. 2007. “High-Resolution Profiling of Histone Methylations in the Human Genome.” *Cell* 129 (4): 823–37.
- Batabyal, Pikli, Stephen Vander Hoorn, Christopher Christophi, and Mehrdad Nikfarjam. 2014. “Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies.” *Annals of Surgical Oncology* 21 (7): 2453–62.
- Beer, David G., Sharon L. R. Kardia, Chiang-Ching Huang, Thomas J. Giordano, Albert M. Levin, David E. Misek, Lin Lin, et al. 2002. “Gene-Expression Profiles Predict Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma.” *Nature Medicine* 8 (8): 816.
- Bertram, J., K. Palfner, W. Hiddemann, and Kneba M. 1998. “Elevated Expression of S100P, CAPL and MAGE 3 in Doxorubicin-Resistant Cell Lines: Comparison of mRNA Differential Display Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction and Subtractive Suppressive Hybridization for the Analysis of Differential Gene Expression.” *Anticancer Drugs* 9 (4): 311–17.
- Bettegowda, Chetan, Mark Sausen, Rebecca J. Leary, Isaac Kinde, Yuxuan Wang, Nishant Agrawal, Bjarne R. Bartlett, et al. 2014. “Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies.” *Science Translational Medicine* 6 (224): 224ra24.
- Bijlsma, Maarten F., Anguraj Sadanandam, Patrick Tan, and Louis Vermeulen. 2017. “Molecular Subtypes in Cancers of the Gastrointestinal Tract.” *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 14 (6): 333.
- Birnbaum, David J., Pascal Finetti, Daniel Birnbaum, Emilie Mamessier, and François Bertucci. 2017. “Validation and Comparison of the Molecular Classifications of Pancreatic Carcinomas.” *Molecular Cancer* 16. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0739-z>.
- Biswas, S., and C. Rao. 2017. “Epigenetics in Cancer: Fundamentals and Beyond.” *Pharmacol Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.011>.
- Bolger, Anthony M., Marc Lohse, and Bjoern Usadel. 2014. “Trimmomatic: A Flexible Trimmer for Illumina Sequence Data.” *Bioinformatics* 30 (15): 2114–20.
- Bosetti, C., P. Bertuccio, E. Negri, C. La Vecchia, M. P. Zeegers, and P. Boffetta. 2012. “Pancreatic Cancer: Overview of Descriptive Epidemiology.” *Mol Carcinog* 51 (1): 3–13.
- Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal. 2018. “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA Cancer J Clin.* <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Bray, Nicolas L., Harold Pimentel, Páll Melsted, and Lior Pachter. 2016. “Near-Optimal Probabilistic RNA-Seq Quantification.” *Nature Biotechnology* 34 (5): 525.
- Bray, N. L., H. Pimentel, P. Melsted, and L. Pachter. 2016. “Near-Optimal Probabilistic RNA-Seq Quantification.” *Nat Biotechnol* 34 (5): 525–27.
- Bressy, Christian, Sophie Lac, Jérémy Nigri, Julie Leca, Julie Roques, Marie-Nöelle Lavaut, Véronique Secq, et al. 2018. “LIF Drives Neural Remodeling in Pancreatic Cancer and Offers a New Candidate Biomarker.” *Cancer Research* 78 (4): 909–21.
- Broadbent, Kate M., Jill C. Broadbent, Ulf Ribacke, Dyann Wirth, John L. Rinn, and Pardis C. Sabeti. 2015. “Strand-Specific RNA Sequencing in Plasmodium Falciparum Malaria Identifies Developmentally Regulated Long Non-Coding RNA and Circular RNA.” *BMC*

- Genomics* 16 (1): 454.
- Brychta, Nora, Thomas Krahn, and Oliver von Ahsen. 2016. "Detection of KRAS Mutations in Circulating Tumor DNA by Digital PCR in Early Stages of Pancreatic Cancer." *Clinical Chemistry* 62 (11): 1482–91.
- Cáceres, J. F., and A. R. Kornblihtt. 2002. "Alternative Splicing: Multiple Control Mechanisms and Involvement in Human Disease." *Trends Genet* 18 (4): 186–93.
- Cartegni, Luca, Shern L. Chew, and Adrian R. Krainer. 2002. "Listening to Silence and Understanding Nonsense: Exonic Mutations That Affect Splicing." *Nature Reviews. Genetics* 3 (4): 285.
- Cathcart, Jillian, Ashleigh Pulkoski-Gross, and Jian Cao. 2015. "Targeting Matrix Metalloproteinases in Cancer: Bringing New Life to Old Ideas." *Genes & Diseases* 2 (1): 26.
- Cesana, Marcella, Davide Cacchiarelli, Ivano Legnini, Tiziana Santini, Olga Sthandier, Mauro Chinappi, Anna Tramontano, and Irene Bozzoni. 2011. "A Long Noncoding RNA Controls Muscle Differentiation by Functioning as a Competing Endogenous RNA." *Cell* 147 (2): 358.
- Chang, Tzu-Hao, Hsi-Yuan Huang, Justin Bo-Kai Hsu, Shun-Long Weng, Jorng-Tzong Horng, and Hsien-Da Huang. 2013. "An Enhanced Computational Platform for Investigating the Roles of Regulatory RNA and for Identifying Functional RNA Motifs." *BMC Bioinformatics* 14 (Suppl 2): S4.
- Chen, Dung-Tsa, Ashley H. Davis-Yadley, Po-Yu Huang, Kazim Husain, Barbara A. Centeno, Jennifer Permeth-Wey, Jose M. Pimiento, and Mokenge Malafa. 2015. "Prognostic Fifteen-Gene Signature for Early Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *PloS One* 10 (8): e0133562.
- Chenguang Gong, Lynne E. Maquat. 2011. "lncRNAs Transactivate Staufen1-Mediated mRNA Decay by Duplexing with 3'UTRs via Alu Elements." *Nature* 470 (7333): 284.
- Chen, H., H. Tu, Z. Q. Meng, Z. Chen, P. Wang, and L. M. Liu. 2010. "K-Ras Mutational Status Predicts Poor Prognosis in Unresectable Pancreatic Cancer." *Eur J Surg Oncol* 36 (7): 657–62.
- Chen, P., D. Wan, D. Zheng, Q. Zheng, F. Wu, and Q. Zhi. 2016. "Long Non-Coding RNA UCA1 Promotes the Tumorigenesis in Pancreatic Cancer." *Biomed Pharmacother* 83: 1220–26.
- Chu, David, Wendy Kohlmann, and Douglas G. Adler. 2010. "Identification and Screening of Individuals at Increased Risk for Pancreatic Cancer with Emphasis on Known Environmental and Genetic Factors and Hereditary Syndromes." *JOP: Journal of the Pancreas* 11 (3): 203–12.
- Cocquerelle, C., B. Mascrez, D. Héтуin, and Bailleul B. 1993. "Mis-Splicing Yields Circular RNA Molecules." *FASEB J* 7 (1): 155–60.
- Collisson, Eric A., Anguraj Sadanandam, Peter Olson, William J. Gibb, Morgan Truitt, Shenda Gu, Janine Cooc, et al. 2011. "Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Their Differing Responses to Therapy." *Nature Medicine* 17 (4): 500.
- Comet, I., E. M. Riising, B. Leblanc, and K. Helin. 2016. "Maintaining Cell Identity: PRC2-Mediated Regulation of Transcription and Cancer." *Nat Rev Cancer* 16 (12): 803–10.
- Conn, S. J., K. A. Pillman, J. Toubia, V. M. Conn, M. Salmanidis, C. A. Phillips, S. Roslan, A. W. Schreiber, P. A. Gregory, and G. J. Goodall. 2015. "The RNA Binding Protein Quaking

- Regulates Formation of circRNAs.” *Cell* 160 (6): 1125–34.
- Conte, Federica, Giulia Fiscon, Matteo Chiara, Teresa Colombo, Lorenzo Farina, and Paola Paci. 2017. “Role of the Long Non-Coding RNA PVT1 in the Dysregulation of the ceRNA-ceRNA Network in Human Breast Cancer.” *PloS One* 12 (2): e0171661.
- Däbritz, Jan, Roman Preston, Joachim Hänfler, and Helmut Oettle. 2009. “Follow-up Study of K-: Correlation With Clinical Features and Carbohydrate Antigen 19-9ras: Correlation With Clinical Features and Carbohydrate Antigen 19-9 Mutations in the Plasma of Patients With Pancreatic Cancer: Correlation With Clinical Features and Carbohydrate Antigen 19-9.” *Pancreas* 38 (5): 534–41.
- Deng, Qingdong, and Shi Huang. 2004. “PRDM5 Is Silenced in Human Cancers and Has Growth Suppressive Activities.” *Oncogene* 23 (28): 4903.
- Derrien, Thomas, Rory Johnson, Giovanni Bussotti, Andrea Tanzer, Sarah Djebali, Hagen Tilgner, Gregory Guernec, et al. 2012. “The GENCODE v7 Catalog of Human Long Noncoding RNAs: Analysis of Their Gene Structure, Evolution, and Expression.” *Genome Research* 22 (9): 1775.
- Ding, Mengting, Yuhan Liu, Xinhui Liao, Hengji Zhan, Yuchen Liu, and Weiren Huang. 2018. “Enhancer RNAs (eRNAs): New Insights into Gene Transcription and Disease Treatment.” *Journal of Cancer* 9 (13): 2334.
- Djebali, Sarah, Carrie A. Davis, Angelika Merkel, Alex Dobin, Timo Lassmann, Ali M. Mortazavi, Andrea Tanzer, et al. 2012. “Landscape of Transcription in Human Cells.” *Nature* 489 (7414): 101.
- Dobin, Alexander, Carrie A. Davis, Felix Schlesinger, Jorg Drenkow, Chris Zaleski, Sonali Jha, Philippe Batut, Mark Chaisson, and Thomas R. Gingeras. 2013. “STAR: Ultrafast Universal RNA-Seq Aligner.” *Bioinformatics* 29 (1): 15.
- Dougan, S. K. 2017. “The Pancreatic Cancer Microenvironment.” *Cancer J* 23 (6): 321–25.
- Duell, E. J., E. Lucenteforte, S. H. Olson, P. M. Bracci, D. Li, H. A. Risch, D. T. Silverman, et al. 2012. “Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4).” *Ann Oncol* 23 (11): 2964–70.
- Du, Yongxing, Bangbo Zhao, Ziwen Liu, Xiaoxia Ren, Wenjing Zhao, Zongze Li, Lei You, and Yupei Zhao. 2017. “Molecular Subtyping of Pancreatic Cancer: Translating Genomics and Transcriptomics into the Clinic.” *Journal of Cancer* 8 (4): 513.
- Du, Zhou, Tong Sun, Ezgi Hacısuleyman, Teng Fei, Xiaodong Wang, Myles Brown, John L. Rinn, et al. 2016. “Integrative Analyses Reveal a Long Noncoding RNA-Mediated Sponge Regulatory Network in Prostate Cancer.” *Nature Communications* 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10982>.
- E., Lonardo, Frias-Aldeguer J., P. C. Hermann, and Heeschen C. 2012. “Pancreatic Stellate Cells Form a Niche for Cancer Stem Cells and Promote Their Self-Renewal and Invasiveness.” *Cell Cycle* 11 (7): 1282–90.
- Else K. Hoffmann, Ian H. Lambert. 2014. “Ion Channels and Transporters in the Development of Drug Resistance in Cancer Cells.” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 369 (1638). <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0109>.
- Ernst, Jason, Pouya Kheradpour, Tarjei S. Mikkelsen, Noam Shores, Lucas D. Ward, Charles B. Epstein, Xiaolan Zhang, et al. 2011. “Mapping and Analysis of Chromatin State Dynamics in Nine Human Cell Types.” *Nature* 473 (7345): 43.
- Evans, Joseph R., Felix Y. Feng, and Arul M. Chinnaiyan. 2016. “The Bright Side of Dark

- Matter: lncRNAs in Cancer.” *The Journal of Clinical Investigation* 126 (8): 2775.
- Even, Yasmine, Marie-Line Escande, Claire Fayet, and Anne-Marie Genevière. 2016. “CDK13, a Kinase Involved in Pre-mRNA Splicing, Is a Component of the Perinucleolar Compartment.” *PloS One* 11 (2): e0149184.
- Ewels, Philip, Måns Magnusson, Sverker Lundin, and Max Käller. 2016. “MultiQC: Summarize Analysis Results for Multiple Tools and Samples in a Single Report.” *Bioinformatics* 32 (19): 3047.
- Fabregat, Antonio, Steven Jupe, Lisa Matthews, Konstantinos Sidiropoulos, Marc Gillespie, Phani Garapati, Robin Haw, et al. 2018. “The Reactome Pathway Knowledgebase.” *Nucleic Acids Research* 46 (Database issue): D649.
- Forbes, Simon A., David Beare, Harry Boutselakis, Sally Bamford, Nidhi Bindal, John Tate, Charlotte G. Cole, et al. 2017. “COSMIC: Somatic Cancer Genetics at High-Resolution.” *Nucleic Acids Research* 45 (D1): D777–83.
- Fu, Xue-Liang, De-Jun Liu, Ting-Ting Yan, Jian-Yu Yang, Min-Wei Yang, Jiao Li, Yan-Miao Huo, et al. 2016. “Analysis of Long Non-Coding RNA Expression Profiles in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Scientific Reports* 6. <https://doi.org/10.1038/srep33535>.
- Galante, Pedro Alexandre Favoretto, Noboru J. O. Sakabe, Natanja Kirschbaum-Slager, and Sandro José de Souza. 2004. “Detection and Evaluation of Intron Retention Events in the Human Transcriptome.” *RNA* 10 (5): 757.
- Gao, S., Y. Cai, H. Zhang, F. Hu, L. Hou, and Q. Xu. 2018. “Long Noncoding RNA DLEU1 Aggravates Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Carcinogenesis via the miR-381/CXCR4 Axis.” *J Cell Physiol*. <https://doi.org/10.1002/jcp.27421>.
- Gao, Yuan, Jinfeng Wang, and Fangqing Zhao. 2015. “CIRI: An Efficient and Unbiased Algorithm for de Novo Circular RNA Identification.” *Genome Biology* 16 (1): 4.
- Ghigna, C., S. Giordano, H. Shen, F. Benvenuto, F. Castiglioni, P. M. Comoglio, M. R. Green, S. Riva, and G. Biamonti. 2005. “Cell Motility Is Controlled by SF2/ASF through Alternative Splicing of the Ron Protooncogene.” *Mol Cell* 20 (6): 881–90.
- Gibb, Ewan A., Carolyn J. Brown, and Wan L. Lam. 2011. “The Functional Role of Long Non-Coding RNA in Human Carcinomas.” *Molecular Cancer* 10: 38.
- Glažar, Petar, Panagiotis Papavasileiou, and Nikolaus Rajewsky. 2014. “circBase: A Database for Circular RNAs.” *RNA*, September. <https://doi.org/10.1261/rna.043687.113>.
- Goggins, Michael, Ralph H. Hruban, and Scott E. Kern. 2000. “BRCA2 Is Inactivated Late in the Development of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia : Evidence and Implications.” *The American Journal of Pathology* 156 (5): 1767.
- Goldstein, Leonard D., James Lee, Florian Gnad, Christiaan Klijn, Annalisa Schaub, Jens Reeder, Anneleen Daemen, et al. 2016. “Recurrent Loss of NFE2L2 Exon 2 Is a Mechanism for Nrf2 Pathway Activation in Human Cancers.” *Cell Reports* 16 (10): 2605–17.
- Gonzalez, Inma, Roberto Munita, Eneritz Agirre, Travis A. Dittmer, Katia Gysling, Tom Misteli, and Reini F. Luco. 2015. “A lncRNA Regulates Alternative Splicing via Establishment of a Splicing-Specific Chromatin Signature.” *Nature Structural & Molecular Biology* 22 (5): 370.
- Greer, Julia B., David C. Whitcomb, and Randall E. Brand. 2007. “Genetic Predisposition to Pancreatic Cancer: A Brief Review.” *The American Journal of Gastroenterology* 102 (11): 2564.
- Grützmann, Robert, Christian Pilarsky, Ole Ammerpohl, Jutta Lüttges, Armin Böhme, Bence

- Sipos, Melanie Foerder, et al. 2004. "Gene Expression Profiling of Microdissected Pancreatic Ductal Carcinomas Using High-Density DNA Microarrays." *Neoplasia* 6 (5): 611.
- Guarnerio, J., M. Bezzi, J. C. Jeong, S. V. Paffenholz, K. Berry, M. M. Naldini, F. Lo-Coco, Y. Tay, A. H. Beck, and P. P. Pandolfi. 2016. "Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations." *Cell* 166 (4): 1055–56.
- Guerreiro Da Silva, I. D., Y. F. Hu, I. H. Russo, X. Ao, A. M. Salicioni, X. Yang, and J. Russo. 2000. "S100P Calcium-Binding Protein Overexpression Is Associated with Immortalization of Human Breast Epithelial Cells in Vitro and Early Stages of Breast Cancer Development in Vivo." *International Journal of Oncology* 16 (2): 231–71.
- Guo, Junjie U., Vikram Agarwal, Huili Guo, and David P. Bartel. 2014. "Expanded Identification and Characterization of Mammalian Circular RNAs." *Genome Biology* 15 (7). <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0409-z>.
- Guo, Junqing, Heng Cai, Xiaobai Liu, Jian Zheng, Yunhui Liu, Wei Gong, Jiajia Chen, Zhuo Xi, and Yixue Xue. 2018. "Long Non-Coding RNA LINC00339 Stimulates Glioma Vasculogenic Mimicry Formation by Regulating the miR-539-5p/TWIST1/MMPs Axis." *Molecular Therapy. Nucleic Acids* 10 (March): 170.
- Gupta, Rajnish A., Nilay Shah, Kevin C. Wang, Jeewon Kim, Hugo M. Horlings, David J. Wong, Miao-Chih Tsai, et al. 2010. "Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Reprograms Chromatin State to Promote Cancer Metastasis." *Nature* 464 (7291): 1071.
- Gutiérrez, María Laura, Luis Corchete, Cristina Teodosio, María Eugenia Sarasquete, María del Mar Abad, Manuel Iglesias, Carmen Esteban, José María Sayagues, Alberto Orfao, and Luis Muñoz-Bellvis. 2015. "Identification and Characterization of the Gene Expression Profiles for Protein Coding and Non-Coding RNAs of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas." *Oncotarget* 6 (22): 19070.
- Haas, Brian J., Alexie Papanicolaou, Moran Yassour, Manfred Grabherr, Philip D. Blood, Joshua Bowden, Matthew Brian Couger, et al. 2013. "De Novo Transcript Sequence Reconstruction from RNA-Seq: Reference Generation and Analysis with Trinity." *Nature Protocols* 8 (8). <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.084>.
- Hamada, S., K. Satoh, M. Hirota, A. Kanno, K. Ishida, J. Umino, H. Ito, et al. 2011. "Calcium-binding Protein S100P Is a Novel Diagnostic Marker of Cholangiocarcinoma." *Cancer Sci* 102 (1): 150–56.
- Hamanaka, Y., S. Hamanaka, and M. Suzuki. 1996. "Sialyl Lewis(a) Ganglioside in Pancreatic Cancer Tissue Correlates with the Serum CA 19-9 Level." *Pancreas* 13 (2): 160–65.
- Hansen, Thomas B., Morten T. Venø, Christian K. Damgaard, and Jørgen Kjems. 2016. "Comparison of Circular RNA Prediction Tools." *Nucleic Acids Research* 44 (6): e58.
- Hassan, Raffit, Anish Thomas, Christine Alewine, Dung T. Le, Elizabeth M. Jaffee, and Ira Pastan. 2016. "Mesothelin Immunotherapy for Cancer: Ready for Prime Time?" *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (34): 4171.
- Hata, Shoji, Fujiko Kitamura, Midori Yamaguchi, Hiroshi Shitara, Makoto Murakami, and Hiroyuki Sorimachi. 2016. "A Gastrointestinal Calpain Complex, G-Calpain, Is a Heterodimer of CAPN8 and CAPN9 Calpain Isoforms, Which Play Catalytic and Regulatory Roles, Respectively." *The Journal of Biological Chemistry* 291 (53): 27313–22.
- He, Jin, Nita Ahuja, Martin A. Makary, John L. Cameron, Frederic E. Eckhauser, Michael A.

- Choti, Ralph H. Hruban, Timothy M. Pawlik, and Christopher L. Wolfgang. 2014. "2564 Resected Periapillary Adenocarcinomas at a Single Institution: Trends over Three Decades." *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 16 (1): 83.
- Higgins, W. J., G. T. Grehan, K. J. Wynne, and D. M. Worrall. 2017. "SerpinI2 (pancpin) Is an Inhibitory Serpin Targeting Pancreatic Elastase and Chymotrypsin." *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 1865 (2): 195–200.
- Holwerda, S., and Wouter de Laat. 2013. "CTCF: The Protein, the Binding Partners, the Binding Sites and Their Chromatin Loops." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 368 (1620). <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0369>.
- Horii, A., S. Nakatsuru, Y. Miyoshi, S. Ichii, H. Nagase, H. Ando, A. Yanagisawa, E. Tsuchiya, Y. Kato, and Y. Nakamura. 1992. "Frequent Somatic Mutations of the APC Gene in Human Pancreatic Cancer." *Cancer Res* 52 (23): 6696–98.
- Hruban, Ralph H., N. Volkan Adsay, Jorge Albores-saavedra, Carolyn Compton, Elizabeth S. Garrett, Steven N. Goodman, Scott E. Kern, et al. 2001. "Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: A New Nomenclature and Classification System for Pancreatic Duct Lesions." *The American Journal of Surgical Pathology* 25 (5): 579–86.
- Huang, C., W. Yu, Q. Wang, H. Cui, Y. Wang, L. Zhang, F. Han, and T. Huang. 2015. "Increased Expression of the lncRNA PVT1 Is Associated with Poor Prognosis in Pancreatic Cancer Patients." *Minerva Med* 106 (3): 143–49.
- Huang, Guo-Wei, Yu-Jie Xue, Zhi-Yong Wu, Xiu-E Xu, Jian-Yi Wu, Hui-Hui Cao, Ying Zhu, et al. 2018. "A Three-lncRNA Signature Predicts Overall Survival and Disease-Free Survival in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma." *BMC Cancer* 18. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4058-6>.
- Huang, Yinshi, Sabikun Nahar, Akifumi Nakagawa, Maite G. Fernandez de Barrena, Jennifer A. Mertz, Barbara M. Bryant, Curtis E. Adams, et al. 2016. "Regulation of GLI Underlies a Role for BET Bromodomains in Pancreatic Cancer Growth and the Tumor Microenvironment." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 22 (16): 4259.
- Huarte, Maite. 2015. "The Emerging Role of lncRNAs in Cancer." *Nature Medicine* 21 (11): 1253.
- Hu, Haolin, Qi Zhang, Chenfei Huang, Yi Shen, Xundi Chen, Xin Shi, and Wenhao Tang. 2014. "Diagnostic Value of S100P for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis." *Tumor Biology* 35 (10): 9479–85.
- Hu, X., A. K. Sood, C. V. Dang, and L. Zhang. 2018. "The Role of Long Noncoding RNAs in Cancer: The Dark Matter Matters." *Curr Opin Genet Dev*. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.10.004>.
- Hwang, Rosa F., Todd Moore, Thiruvengadam Arumugam, Vijaya Ramachandran, Keith D. Amos, Armando Rivera, Baoan Ji, Douglas B. Evans, and Craig D. Logsdon. 2008. "Cancer-Associated Stromal Fibroblasts Promote Pancreatic Tumor Progression." *Cancer Research* 68 (3): 918.
- Igor Ulitsky, David P. Bartel. 2013. "lncRNAs: Genomics, Evolution, and Mechanisms." *Cell* 154 (1): 26.
- Imaoka, Hiroshi, Nobumasa Mizuno, Kazuo Hara, Susumu Hijioka, Masahiro Tajika, Tsutomu Tanaka, Makoto Ishihara, et al. 2016. "Prognostic Impact of Carcinoembryonic Antigen

- (CEA) on Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study.” *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology ... [et Al.]* 16 (5): 859–64.
- “INCA.” 2018. Instituto Nacional de Câncer. 2018.
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>.
- Iodice, S., S. Gandini, P. Maisonneuve, and A. B. Lowenfels. 2008. “Tobacco and the Risk of Pancreatic Cancer: A Review and Meta-Analysis.” *Langenbecks Arch Surg* 393 (4): 535–45.
- Ivanov, A., S. Memczak, E. Wyler, F. Torti, H. T. Porath, M. R. Orejuela, M. Piechotta, et al. 2015. “Analysis of Intron Sequences Reveals Hallmarks of Circular RNA Biogenesis in Animals.” *Cell Rep* 10 (2): 170–77.
- Iyer, M. K., Y. S. Niknafs, R. Malik, U. Singhal, A. Sahu, Y. Hosono, T. R. Barrette, et al. 2015. “The Landscape of Long Noncoding RNAs in the Human Transcriptome.” *Nature Genetics* 47 (3): 199.
- James Kent, W., Charles W. Sugnet, Terrence S. Furey, Krishna M. Roskin, Tom H. Pringle, Alan M. Zahler, and And David Haussler. 2002. “The Human Genome Browser at UCSC.” *Genome Research* 12 (6): 996–1006.
- Jauset, Toni, Daniel Massó-Vallés, Sandra Martínez-Martín, Marie-Eve Beaulieu, Laia Foradada, Francesco Paolo Fiorentino, Jun Yokota, et al. 2018. “BET Inhibition Is an Effective Approach against KRAS-Driven PDAC and NSCLC.” *Oncotarget* 9 (27): 18734.
- Jiang, Hongfei, Hang Hu, Xiaomei Tong, Qiuhong Jiang, Haiyan Zhu, and Songying Zhang. 2012. “Calcium-Binding Protein S100P and Cancer: Mechanisms and Clinical Relevance.” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 138 (1): 1–9.
- Kamisawa, T., L. D. Wood, T. Itoi, and K. Takaori. 2016. “Pancreatic Cancer.” *Lancet* 388 (10039): 73–85.
- Kanitz, Alexander, Foivos Gypas, Andreas J. Gruber, Andreas R. Gruber, Georges Martin, and Mihaela Zavolan. 2015. “Comparative Assessment of Methods for the Computational Inference of Transcript Isoform Abundance from RNA-Seq Data.” *Genome Biology* 16 (1).
<https://doi.org/10.1186/s13059-015-0702-5>.
- Kim, Daehwan, Geo Pertea, Cole Trapnell, Harold Pimentel, Ryan Kelley, and Steven L. Salzberg. 2013. “TopHat2: Accurate Alignment of Transcriptomes in the Presence of Insertions, Deletions and Gene Fusions.” *Genome Biology* 14 (4): R36.
- Kim, Eddo, Alon Magen, and Gil Ast. 2007. “Different Levels of Alternative Splicing among Eukaryotes.” *Nucleic Acids Research* 35 (1): 125.
- Kim, S., N. Yu, and B. Kaang. 2015. “CTCF as a Multifunctional Protein in Genome Regulation and Gene Expression.” *Experimental & Molecular Medicine* 47 (6): e166.
- Kim, Tae-Kyung, Martin Hemberg, Jesse M. Gray, Allen M. Costa, Daniel M. Bear, Jing Wu, David A. Harmin, et al. 2010. “Widespread Transcription at Neuronal Activity-Regulated Enhancers.” *Nature* 465 (7295): 182.
- Kong, Lei, Yong Zhang, Zhi-Qiang Ye, Xiao-Qiao Liu, Shu-Qi Zhao, Liping Wei, and Ge Gao. 2007. “CPC: Assess the Protein-Coding Potential of Transcripts Using Sequence Features and Support Vector Machine.” *Nucleic Acids Research* 35 (Web Server issue): W345.
- Koprowski, H., M. Herlyn, Z. Steplewski, and H. F. Sears. 1981. “Specific Antigen in Serum of Patients with Colon Carcinoma.” *Science* 212 (4490): 53–55.
- Kotake, Y., T. Nakagawa, K. Kitagawa, S. Suzuki, N. Liu, M. Kitagawa, and Y. Xiong. 2011. “Long Non-Coding RNA ANRIL Is Required for the PRC2 Recruitment to and Silencing of

- p15INK4B Tumor Suppressor Gene.” *Oncogene* 30 (16): 1956.
- Kotarba, Grzegorz, Ewa Krzywinska, Anna I. Grabowska, Agnieszka Taracha, and Tomasz Wilanowski. 2018. “TFCP2/TFCP2L1/UBP1 Transcription Factors in Cancer.” *Cancer Letters* 420 (April): 72–79.
- Kumar, Saran, Nithya Rao, and Ruowen Ge. 2012. “Emerging Roles of ADAMTSs in Angiogenesis and Cancer.” *Cancers* 4 (4): 1252.
- Lam, Michael T. Y., Han Cho, Hanna P. Lesch, David Gosselin, Sven Heinz, Yumiko Tanaka-Oishi, Christopher Benner, et al. 2013. “Rev-Erbs Repress Macrophage Gene Expression by Inhibiting Enhancer-Directed Transcription.” *Nature* 498 (7455): 511.
- Langfelder, Peter, and Steve Horvath. 2008. “WGCNA: An R Package for Weighted Correlation Network Analysis.” *BMC Bioinformatics* 9 (1): 559.
- Lang, F., and E. K. Hoffmann. 2012. “Role of Ion Transport in Control of Apoptotic Cell Death.” *Compr Physiol* 2 (3): 2037–61.
- Lee, Ji-Hyun, Xing-Ming Zhao, Ina Yoon, Jin Young Lee, Nam Hoon Kwon, Yin-Ying Wang, Kyung-Min Lee, et al. 2016. “Integrative Analysis of Mutational and Transcriptional Profiles Reveals Driver Mutations of Metastatic Breast Cancers.” *Cell Discovery* 2 (August): 16025.
- Lee, Kiwon, Chris C. -S. Hsiung, Peng Huang, Arjun Raj, and Gerd A. Blobel. 2015. “Dynamic Enhancer–gene Body Contacts during Transcription Elongation.” *Genes & Development* 29 (19): 1992.
- Levental, Kandice R., Hongmei Yu, Laura Kass, Johnathon N. Lakins, Mikala Egeblad, Janine T. Erler, Sheri F. T. Fong, et al. 2009. “Matrix Crosslinking Forces Tumor Progression by Enhancing Integrin Signaling.” *Cell* 139 (5): 891.
- Leygue, Etienne. 2007. “Steroid Receptor RNA Activator (SRA1): Unusual Bifaceted Gene Products with Suspected Relevance to Breast Cancer.” *Nuclear Receptor Signaling* 5. <https://doi.org/10.1621/nrs.05006>.
- Liao, Qi, Changning Liu, Xiongying Yuan, Shuli Kang, Ruoyu Miao, Hui Xiao, Guoguang Zhao, et al. 2011. “Large-Scale Prediction of Long Non-Coding RNA Functions in a Coding–non-Coding Gene Co-Expression Network.” *Nucleic Acids Research* 39 (9): 3864.
- Li, Bo, and Colin N. Dewey. 2011. “RSEM: Accurate Transcript Quantification from RNA-Seq Data with or without a Reference Genome.” *BMC Bioinformatics* 12 (1): 323.
- Li, Bo, Victor Ruotti, Ron M. Stewart, James A. Thomson, and Colin N. Dewey. 2010. “RNA-Seq Gene Expression Estimation with Read Mapping Uncertainty.” *Bioinformatics* 26 (4): 493.
- Li, Dou-Dou, Zhi-Qiang Fu, Qing Lin, Yu Zhou, Quan-Bo Zhou, Zhi-Hua Li, Lang-Ping Tan, Ru-Fu Chen, and Yi-Min Liu. 2015. “Linc00675 Is a Novel Marker of Short Survival and Recurrence in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *World Journal of Gastroenterology: WJG* 21 (31): 9348.
- Li, H., and R. Durbin. 2009. “Fast and Accurate Short Read Alignment with Burrows-Wheeler Transform.” *Bioinformatics* 25 (14): 1754–60.
- Li, Heng, Bob Handsaker, Alec Wysoker, Tim Fennell, Jue Ruan, Nils Homer, Gabor Marth, Goncalo Abecasis, Richard Durbin, and 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. 2009. “The Sequence Alignment/Map Format and SAMtools.” *Bioinformatics* 25 (16): 2078.
- Li, H., X. Hao, H. Wang, Z. Liu, Y. He, M. Pu, H. Zhang, H. Yu, J. Duan, and S. Qu. 2016.

- “Circular RNA Expression Profile of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Revealed by Microarray.” *Cell Physiol Biochem* 40 (6): 1334–44.
- Li, Jie, Zhonghu Li, Peng Jiang, Minjie Peng, Xi Zhang, Kai Chen, Hui Liu, Huaqiang Bi, Xiangde Liu, and Xiaowu Li. 2018. “Circular RNA IARS (circ-IARS) Secreted by Pancreatic Cancer Cells and Located within Exosomes Regulates Endothelial Monolayer Permeability to Promote Tumor Metastasis.” *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR* 37. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0822-3>.
- Linda Szabo, Julia Salzman. 2016. “Detecting Circular RNAs: Bioinformatic and Experimental Challenges.” *Nature Reviews. Genetics* 17 (11): 679.
- Lin, Michael F., Irwin Jungreis, and Manolis Kellis. 2011. “PhyloCSF: A Comparative Genomics Method to Distinguish Protein Coding and Non-Coding Regions.” *Bioinformatics* 27 (13): i275–82.
- Li, Q., G. Yang, M. Feng, S. Zheng, Z. Cao, J. Qiu, L. You, et al. 2018. “NF- κ B in Pancreatic Cancer: Its Key Role in Chemoresistance.” *Cancer Lett* 421: 127–34.
- Liu, Yuhan, Mengting Ding, Qunjun Gao, Anbang He, Yuchen Liu, and Hongbing Mei. 2018. “Current Advances on the Important Roles of Enhancer RNAs in Gene Regulation and Cancer.” *BioMed Research International* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2405351>.
- Liu, Zhong, Yongfu Shao, Lin Tan, Huajun Shi, Shengcan Chen, and Junming Guo. 2014. “Clinical Significance of the Low Expression of FER1L4 in Gastric Cancer Patients.” *Tumor Biology* 35 (10): 9613–17.
- Li, Wenbo, Dimple Notani, Qi Ma, Bogdan Tanasa, Esperanza Nunez, Aaron Yun Chen, Daria Merkurjev, et al. 2013. “Functional Importance of eRNAs for Estrogen-Dependent Transcriptional Activation Events.” *Nature* 498 (7455): 516.
- Li, Xiang, Li Yang, and Ling-Ling Chen. 2018. “The Biogenesis, Functions, and Challenges of Circular RNAs.” *Molecular Cell* 71 (3): 428–42.
- Li, Yan, Qiupeng Zheng, Chunyang Bao, Shuyi Li, Weijie Guo, Jiang Zhao, Di Chen, Jianren Gu, Xianghuo He, and Shenglin Huang. 2015. “Circular RNA Is Enriched and Stable in Exosomes: A Promising Biomarker for Cancer Diagnosis.” *Cell Research* 25 (8): 981–84.
- Locker, G. Y., S. Hamilton, J. Harris, J. M. Jessup, N. Kemeny, J. S. Macdonald, M. R. Somerfield, D. F. Hayes, and R. C. Bast. 2006. “ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer.” *J Clin Oncol* 24 (33): 5313–27.
- Löhr, Matthias, Günter Klöppel, Patrick Maisonneuve, Albert B. Lowenfels, and Jutta Lüttges. 2005. “Frequency of K-Ras Mutations in Pancreatic Intraductal Neoplasias Associated with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis.” *Neoplasia* 7 (1): 17.
- Love, M. I., W. Huber, and Anders S. 2014. “Moderated Estimation of Fold Change and Dispersion for RNA-Seq Data with DESeq2. - PubMed - NCBI.” *Genome Biol* 15 (12): 550.
- Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, and D. C. Whitcomb. 2000. “Risk Factors for Cancer in Hereditary Pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group.” *Med Clin North Am* 84 (3): 565–73.
- Luo, C., Y. Tao, Y. Zhang, Y. Zhu, D. N. Minyao, M. Haleem, C. Dong, et al. 2018. “Regulatory Network Analysis of High Expressed Long Non-Coding RNA LINC00941 in Gastric Cancer.” *Gene* 662: 103–9.
- Lu, Pengfei, Valerie M. Weaver, and Zena Werb. 2012. “The Extracellular Matrix: A Dynamic

- Niche in Cancer Progression.” *The Journal of Cell Biology* 196 (4): 395.
- Lu, Tingting, Lingling Cui, Yan Zhou, Chuanrang Zhu, Danlin Fan, Hao Gong, Qiang Zhao, et al. 2015. “Transcriptome-Wide Investigation of Circular RNAs in Rice.” *RNA* 21 (12): 2076–87.
- Maass, Nicolai, Takashi Hojo, Michael Ueding, Jutta Lüttges, Günter Klöppel, Walter Jonat, and Koichi Nagasaki. 2001. “Expression of the Tumor Suppressor Gene Maspin in Human Pancreatic Cancers.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 7 (4): 812–17.
- Maire, F., S. Micard, P. Hammel, H. Voitot, P. Lévy, P-H Cugnenc, P. Ruzsniwski, and P. Laurent Puig. 2002. “Differential Diagnosis between Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer: Value of the Detection of KRAS2 Mutations in Circulating DNA.” *British Journal of Cancer* 87 (5): 551.
- Maisonneuve, P., and A. B. Lowenfels. 2015. “Risk Factors for Pancreatic Cancer: A Summary Review of Meta-Analytical Studies.” *Int J Epidemiol* 44 (1): 186–98.
- Ma, Lina, Vladimir B. Bajic, and Zhang Zhang. 2013. “On the Classification of Long Non-Coding RNAs.” *RNA Biology* 10 (6): 924.
- Mao, Yixiang, Jianjun Shen, Yue Lu, Kevin Lin, Huamin Wang, Yanan Li, Ping Chang, Mary G. Walker, and Donghui Li. 2017. “RNA Sequencing Analyses Reveal Novel Differentially Expressed Genes and Pathways in Pancreatic Cancer.” *Oncotarget* 8 (26): 42537.
- Marchese, Rodolfo, Alessandra Muleti, Patrizio Pasqualetti, Barbara Bucci, Antonio Stigliano, Ercole Brunetti, Monica De Angelis, Gianluca Mazzoni, Adriano Tocchi, and Stefania Brozzetti. 2006. “Low Correspondence Between K-Ras Mutations in Pancreatic Cancer Tissue and Detection of K-Ras Mutations in Circulating DNA.” *Pancreas* 32 (2): 171.
- Mardin, W. A., D. Ntalos, S. T. Mees, T. Spieker, N. Senninger, J. Haier, and S. A. Dhayat. 2016. “SERPINB5 Promoter Hypomethylation Differentiates Pancreatic Ductal Adenocarcinoma From Pancreatitis.” *Pancreas* 45 (5): 743–47.
- Mardin, Wolf A., Kostadin O. Petrov, Andreas Enns, Norbert Senninger, Joerg Haier, and Soeren T. Mees. 2010. “SERPINB5 and AKAP12 -- Expression and Promoter Methylation of Metastasis Suppressor Genes in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *BMC Cancer* 10 (1): 549.
- Matlin, Arianne J., Francis Clark, and Christopher W. J. Smith. 2005. “Understanding Alternative Splicing: Towards a Cellular Code.” *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 6 (5): 386.
- Mazur, Pawel K., Alexander Herner, Stephano S. Mello, Matthias Wirth, Simone Hausmann, Francisco J. Sánchez-Rivera, Shane M. Lofgren, et al. 2015. “Combined Inhibition of BET Family Proteins and Histone Deacetylases as a Potential Epigenetics-Based Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Nature Medicine* 21 (10): 1163.
- McClelland, Mark L., Kathryn Mesh, Edward Lorenzana, Vivek S. Chopra, Ehud Segal, Colin Watanabe, Benjamin Haley, et al. 2016. “CCAT1 Is an Enhancer-Templated RNA That Predicts BET Sensitivity in Colorectal Cancer.” *The Journal of Clinical Investigation* 126 (2): 639.
- Melo, C. A., J. Drost, P. J. Wijchers, H. van de Werken, E. de Wit, Oude Vrielink Ja, R. Elkon, et al. 2013. “eRNAs Are Required for p53-Dependent Enhancer Activity and Gene Transcription.” *Mol Cell* 49 (3): 524–35.
- Memczak, S., M. Jens, A. Elefsinioti, F. Torti, J. Krueger, A. Rybak, L. Maier, et al. 2013.

- “Circular RNAs Are a Large Class of Animal RNAs with Regulatory Potency.” *Nature* 495 (7441): 333–38.
- Meng, Qingcai, Si Shi, Chen Liang, Dingkong Liang, Wenyan Xu, Shunrong Ji, Bo Zhang, Quanxing Ni, Jin Xu, and Xianjun Yu. 2017. “Diagnostic and Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *OncoTargets and Therapy* 10: 4591–98.
- Minoru Kanehisa, Susumu Goto. 2000. “KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.” *Nucleic Acids Research* 28 (1): 27.
- Moffitt, Richard A., Raoud Marayati, Elizabeth L. Flate, Keith E. Volmar, S. Gabriela Herrera Loeza, Katherine A. Hoadley, Naim U. Rashid, et al. 2015. “Virtual Microdissection Identifies Distinct Tumor- and Stroma-Specific Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Nature Genetics* 47 (10): 1168.
- Nazli, O., A. D. Bozdog, T. Tansug, R. Kir, and E. Kaymak. 2000. “The Diagnostic Importance of CEA and CA 19-9 for the Early Diagnosis of Pancreatic Carcinoma.” *Hepato-Gastroenterology* 47 (36): 1750–52.
- Neesse, Albrecht, Hana Algül, David A. Tuveson, and Thomas M. Gress. 2015. “Stromal Biology and Therapy in Pancreatic Cancer: A Changing Paradigm.” *Gut* 64 (9): 1476–84.
- Nigro, J. M., K. R. Cho, E. R. Fearon, S. E. Kern, J. M. Ruppert, J. D. Oliner, K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 1991. “Scrambled Exons.” *Cell* 64 (3): 607–13.
- Noboru Jo Sakabe, Sandro José de Souza. 2007. “Sequence Features Responsible for Intron Retention in Human.” *BMC Genomics* 8: 59.
- Panda, Amaresh C., Ioannis Grammatikakis, Kyoung Mi Kim, Supriyo De, Jennifer L. Martindale, Rachel Munk, Xiaoling Yang, Kotb Abdelmohsen, and Myriam Gorospe. 2017. “Identification of Senescence-Associated Circular RNAs (SAC-RNAs) Reveals Senescence Suppressor CircPVT1.” *Nucleic Acids Research* 45 (7): 4021–35.
- Pandol, Stephen, Mouad Edderkaoui, Ilya Gukovsky, Aurelia Lugea, and Anna Gukovskaya. 2009. “Desmoplasia of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 7 (11 0): S44.
- Park, J. M., Y. M. Han, M. Jeong, M. Chung, C. I. Kwon, K. H. Ko, and K. B. Hahm. 2017. “Synthetic 8-Hydroxydeoxyguanosine Inhibited Metastasis of Pancreatic Cancer through Concerted Inhibitions of ERM and Rho-GTPase.” *Free Radic Biol Med* 110: 151–61.
- Parks, S. K., and J. Pouyssegur. n.d. “The Na(+)/HCO3(-) Co-Transporter SLC4A4 Plays a Role in Growth and Migration of Colon and Breast Cancer Cells. - PubMed - NCBI.” Accessed November 6, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612232>.
- Patro, Rob, Geet Duggal, Michael I. Love, Rafael A. Irizarry, and Carl Kingsford. 2017. “Salmon: Fast and Bias-Aware Quantification of Transcript Expression Using Dual-Phase Inference.” *Nature Methods* 14 (4): 417.
- Paul E. Oberstein, Kenneth P. Olive. 2013. “Pancreatic Cancer: Why Is It so Hard to Treat?” *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 6 (4): 321.
- Pedersen, Stine F., Else K. Hoffmann, and Ivana Novak. 2013. “Cell Volume Regulation in Epithelial Physiology and Cancer.” *Frontiers in Physiology* 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00233>.
- Perets, R., O. Greenberg, T. Shentzer, V. Semenisty, R. Epelbaum, T. Bick, S. Sarji, O. Ben-Izhak, E. Sabo, and D. HersHKovitz. 2018. “Mutant KRAS Circulating Tumor DNA Is

- an Accurate Tool for Pancreatic Cancer Monitoring.” *Oncologist* 23 (5): 566–72.
- Pertea, Mihaela, Geo M. Pertea, Corina M. Antonescu, Tsung-Cheng Chang, Joshua T. Mendell, and Steven L. Salzberg. 2015. “StringTie Enables Improved Reconstruction of a Transcriptome from RNA-Seq Reads.” *Nature Biotechnology* 33 (3): 290.
- Phil Gold, Samuel O. Freedman. 1965. “SPECIFIC CARCINOEMBRYONIC ANTIGENS OF THE HUMAN DIGESTIVE SYSTEM.” *The Journal of Experimental Medicine* 122 (3): 467.
- Pils, D., P. Horak, A. Gleiss, C. Sax, G. Fabjani, V. J. Moebus, C. Zielinski, A. Reinthaller, R. Zeillinger, and M. Krainer. 2005. “Five Genes from Chromosomal Band 8p22 Are Significantly down-Regulated in Ovarian Carcinoma: N33 and EFA6R Have a Potential Impact on Overall Survival.” *Cancer* 104 (11): 2417–29.
- Pinho, Salomé S., and Celso A. Reis. 2015. “Glycosylation in Cancer: Mechanisms and Clinical Implications.” *Nature Reviews. Cancer* 15 (9): 540.
- Poruk, Katherine E., David Z. Gay, Kurt Brown, Jeffrey D. Mulvihill, Kenneth M. Boucher, Courtney L. Scaife, Matthew A. Firpo, and Sean J. Mulvihill. 2013. “The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates.” *Current Molecular Medicine* 13 (3): 340.
- Prabhu, Lakshmi, Rasika Mundade, Murray Korc, Patrick J. Loehrer, and Tao Lu. 2014. “Critical Role of NF- κ B in Pancreatic Cancer.” *Oncotarget* 5 (22): 10969.
- Qian, Li-Wu, Kazuhiro Mizumoto, Naoki Maehara, Kenoki Ohuchida, Naoki Inadome, Michiyo Saimura, Eishi Nagai, Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, and Masao Tanaka. 2003. “Co-Cultivation of Pancreatic Cancer Cells with Orthotopic Tumor-Derived Fibroblasts: Fibroblasts Stimulate Tumor Cell Invasion via HGF Secretion Whereas Cancer Cells Exert a Minor Regulative Effect on Fibroblasts HGF Production.” *Cancer Letters* 190 (1): 105–12.
- Qiu, Zhaozhu, Adrienne E. Dubin, Jayanti Mathur, Buu Tu, Kritika Reddy, Loren J. Miraglia, Jürgen Reinhardt, Anthony P. Orth, and Ardem Patapoutian. 2014. “SWELL1, a Plasma Membrane Protein, Is an Essential Component of Volume-Regulated Anion Channel.” *Cell* 157 (2): 447.
- Quinlan, A. R., and I. M. Hall. 2010. “BEDTools: A Flexible Suite of Utilities for Comparing Genomic Features. - PubMed - NCBI.” 2010.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110278>.
- Rahib, Lola, Benjamin D. Smith, Rhonda Aizenberg, Allison B. Rosenzweig, Julie M. Fleshman, and Lynn M. Matrisian. 2014. “Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States.” *Cancer Research* 74 (11): 2913–21.
- Rahnamoun, Homa, Jihoon Lee, Zhengxi Sun, Hanbin Lu, Kristen M. Ramsey, Elizabeth A. Komives, and Shannon M. Lauberth. 2018. “RNAs Interact with BRD4 to Promote Enhanced Chromatin Engagement and Transcription Activation.” *Nature Structural & Molecular Biology* 25 (8): 687.
- Rashid, S., N. Singh, S. Gupta, S. Rashid, N. Nalika, V. Sachdev, C. S. Bal, Datta Gupta S, S. S. Chauhan, and A. Saraya. 2018. “Progression of Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer: Is There a Role of Gene Mutations as a Screening Tool?” *Pancreas* 47 (2): 227–32.
- Reimand, Jüri, Meelis Kull, Hedi Peterson, Jaanus Hansen, and Jaak Vilo. 2007. “g:Profiler—a Web-Based Toolset for Functional Profiling of Gene Lists from Large-Scale Experiments.”

- Nucleic Acids Research* 35 (Web Server issue): W193.
- Rhim, Andrew D., Paul E. Oberstein, Dafydd H. Thomas, Emily T. Mirek, Carmine F. Palermo, Steve A. Sastra, Erin N. Dekleva, et al. 2014. "Stromal Elements Act to Restrain, rather than Support, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Cancer Cell* 25 (6): 735.
- Robinson, Mark D., Davis J. McCarthy, and Gordon K. Smyth. 2010. "edgeR: A Bioconductor Package for Differential Expression Analysis of Digital Gene Expression Data." *Bioinformatics* 26 (1): 139.
- Roldo, C., E. Missiaglia, J. P. Hagan, M. Falconi, P. Capelli, S. Bersani, G. A. Calin, et al. 2006. "MicroRNA Expression Abnormalities in Pancreatic Endocrine and Acinar Tumors Are Associated with Distinctive Pathologic Features and Clinical Behavior." *J Clin Oncol* 24 (29): 4677–84.
- Rosty, C., J. Geradts, N. Sato, R. E. Wilentz, H. Roberts, T. Sohn, J. L. Cameron, C. J. Yeo, R. H. Hruban, and M. Goggins. 2003. "p16 Inactivation in Pancreatic Intraepithelial Neoplasias (PanINs) Arising in Patients with Chronic Pancreatitis." *Am J Surg Pathol* 27 (12): 1495–1501.
- Ruiz-Orera, Jorge, Xavier Messeguer, Juan Antonio Subirana, and M. Mar Alba. 2014. "Long Non-Coding RNAs as a Source of New Peptides." *eLife* 3. <https://doi.org/10.7554/eLife.03523>.
- Salzman, Julia, Charles Gawad, Peter Lincoln Wang, Norman Lacayo, and Patrick O. Brown. 2012. "Circular RNAs Are the Predominant Transcript Isoform from Hundreds of Human Genes in Diverse Cell Types." *PloS One* 7 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030733>.
- Schaukowitch, Katie, Jae-Yeol Joo, Xihui Liu, Jonathan K. Watts, Carlos Martinez, and Tae-Kyung Kim. 2014. "Enhancer RNA Facilitates NELF Release from Immediate Early Genes." *Molecular Cell* 56 (1): 29.
- Seyednasrollah, Fatemeh, Asta Laiho, and Laura L. Elo. 2015. "Comparison of Software Packages for Detecting Differential Expression in RNA-Seq Studies." *Briefings in Bioinformatics* 16 (1): 59.
- Shamai, Sivan, Ilana Nabiochtchikov, Sarah Kraus, Sally Zigdon, Dina Kazanov, Michal Itzhak-Klutch, Carmit Eizner, Nadir Arber, and Ravit Geva. 2015. "CD24 and APC Genetic Polymorphisms in Pancreatic Cancers as Potential Biomarkers for Clinical Outcome." *PloS One* 10 (9): e0134469.
- Shao, Feng, Mei Huang, Futao Meng, and Qiang Huang. 2018. "Circular RNA Signature Predicts Gemcitabine Resistance of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Frontiers in Pharmacology* 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00584>.
- Shyu, R. Y., S. L. Huang, and S. Y. Jiang. 2003. "Retinoic Acid Increases Expression of the Calcium-Binding Protein S100P in Human Gastric Cancer Cells." *J Biomed* 10 (3): 313–19.
- Skotheim, R. I., and M. Nees. 2007. "Alternative Splicing in Cancer: Noise, Functional, or Systematic?" *Int J Biochem Cell Biol* 39 (7-8): 1432–49.
- Song, Jukun, Qiuyan Xu, Haodeng Zhang, Xinhai Yin, Chen Zhu, Ke Zhao, and Jianguo Zhu. 2018. "Five Key lncRNAs Considered as Prognostic Targets for Predicting Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Journal of Cellular Biochemistry* 119 (6): 4559.
- Sørensen, B. H., C. S. Dam, S. Stürup, and I. H. Lambert. 2016. "Dual Role of LRRC8A-Containing Transporters on Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer Cells." *J Inorg Biochem* 160: 287–95.

- Sturla, Lisa-Marie, Ming Tong, Nick Hebda, Jinsong Gao, John-Michael Thomas, Mark Olsen, and Suzanne M. de la Monte. 2016. "Aspartate- β -Hydroxylase (ASPH): A Potential Therapeutic Target in Human Malignant Gliomas." *Heliyon* 2 (12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2016.e00203>.
- Suh, Hyerim, Krishna Pillai, and David Lawson Morris. 2017. "Mucins in Pancreatic Cancer: Biological Role, Implications in Carcinogenesis and Applications in Diagnosis and Therapy." *American Journal of Cancer Research* 7 (6): 1372.
- Su, Huafang, Fuqiang Lin, Xia Deng, Lanxiao Shen, Ya Fang, Zhenghua Fei, Lihao Zhao, et al. 2016. "Profiling and Bioinformatics Analyses Reveal Differential Circular RNA Expression in Radioresistant Esophageal Cancer Cells." *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 225.
- Szabo, Linda, Robert Morey, Nathan J. Palpant, Peter L. Wang, Nastaran Afari, Chuan Jiang, Mana M. Parast, Charles E. Murry, Louise C. Laurent, and Julia Salzman. 2015. "Statistically Based Splicing Detection Reveals Neural Enrichment and Tissue-Specific Induction of Circular RNA during Human Fetal Development." *Genome Biology* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0690-5>.
- Tahira, Ana C., Márcia S. Kubrusly, Michele F. Faria, Bianca Dazzani, Rogério S. Fonseca, Vinicius Maracaja-Coutinho, Sergio Verjovski-Almeida, Marcel C. C. Machado, and Eduardo M. Reis. 2011. "Long Noncoding Intronic RNAs Are Differentially Expressed in Primary and Metastatic Pancreatic Cancer." *Molecular Cancer* 10 (1): 141.
- Tang, Zhewei, Min Qian, and Mitchell Ho. 2013. "The Role of Mesothelin in Tumor Progression and Targeted Therapy." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 13 (2): 276.
- Teng, Mingxiang, Michael I. Love, Carrie A. Davis, Sarah Djebali, Alexander Dobin, Brenton R. Graveley, Sheng Li, et al. 2016. "A Benchmark for RNA-Seq Quantification Pipelines." *Genome Biology* 17 (1): 74.
- "TERC Telomerase RNA Component." n.d. NCBI. Accessed November 5, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=7012>.
- Thangavelu, Pulari U., Tibor Krenács, Eloise Dray, and Pascal H. G. Duijf. 2016. "In Epithelial Cancers, Aberrant COL17A1 Promoter Methylation Predicts Its Misexpression and Increased Invasion." *Clinical Epigenetics* 8 (1): 120.
- The Gene Ontology Consortium, Michael Ashburner, Catherine A. Ball, Judith A. Blake, David Botstein, Heather Butler, J. Michael Cherry, et al. 2000. "Gene Ontology: Tool for the Unification of Biology." *Nature Genetics* 25 (1): 25.
- Therneau T., Grambsch P. 2000. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer.
- Thompson, C. C., F. J. Ashcroft, S. Patel, G. Saraga, D. Vimalachandran, W. Prime, F. Campbell, et al. 2007. "Pancreatic Cancer Cells Overexpress Gelsolin Family-capping Proteins, Which Contribute to Their Cell Motility." *Gut* 56 (1): 95.
- Tian, Mei, Ya-Zhou Cui, Guan-Hua Song, Mei-Juan Zong, Xiao-Yan Zhou, Yu Chen, and Jin-Xiang Han. 2008. "Proteomic Analysis Identifies MMP-9, DJ-1 and A1BG as Overexpressed Proteins in Pancreatic Juice from Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients." *BMC Cancer* 8: 241.
- Torres, C., and P. J. Grippo. 2018. "Pancreatic Cancer Subtypes: A Roadmap for Precision Medicine." *Ann Med* 50 (4): 277–87.
- Trapnell, Cole, David G. Hendrickson, Martin Sauvageau, Loyal Goff, John L. Rinn, and Lior Pachter. 2012. "Differential Analysis of Gene Regulation at Transcript Resolution with

- RNA-Seq.” *Nature Biotechnology* 31 (1): 46.
- Trapnell, Cole, Adam Roberts, Loyal Goff, Geo Pertea, Daehwan Kim, David R. Kelley, Harold Pimentel, Steven L. Salzberg, John L. Rinn, and Lior Pachter. 2012. “Differential Gene and Transcript Expression Analysis of RNA-Seq Experiments with TopHat and Cufflinks.” *Nature Protocols* 7 (3): 562.
- Tsai, Miao-Chih, Ohad Manor, Yue Wan, Nima Mosammaparast, Jordon K. Wang, Fei Lan, Yang Shi, Eran Segal, and Howard Y. Chang. 2010. “Long Noncoding RNA as Modular Scaffold of Histone Modification Complexes.” *Science* 329 (5992): 689.
- Ungefroren, Hendrik, Stephanie Groth, Susanne Sebens, Hendrik Lehnert, Frank Gieseler, and Fred Fändrich. 2011. “Differential Roles of Smad2 and Smad3 in the Regulation of TGF- β 1-Mediated Growth Inhibition and Cell Migration in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells: Control by Rac1.” *Molecular Cancer* 10 (1): 67.
- Van Impe, Katrien, Jonas Bethuyne, Steven Cool, Francis Impens, David Ruano-Gallego, Olivier De Wever, Berlinda Vanloo, et al. 2013. “A Nanobody Targeting the F-Actin Capping Protein CapG Restrains Breast Cancer Metastasis.” *Breast Cancer Research: BCR* 15 (6): R116.
- Veenstra, Veronique L., Andrea Garcia-Garijo, Hanneke W. van Laarhoven, and Maarten F. Bijlsma. 2018. “Extracellular Influences: Molecular Subclasses and the Microenvironment in Pancreatic Cancer.” *Cancers* 10 (2). <https://doi.org/10.3390/cancers10020034>.
- Venables, J. P. 2006a. “Unbalanced Alternative Splicing and Its Significance in Cancer.” *Bioessays* 28 (4): 378–86.
- . 2006b. “Unbalanced Alternative Splicing and Its Significance in Cancer.” *Bioessays* 28 (4): 378–86.
- Voss, Felizia K., Florian Ullrich, Jonas Münch, Katina Lazarow, Darius Lutter, Nancy Mah, Miguel A. Andrade-Navarro, Jens P. von Kries, Tobias Stauber, and Thomas J. Jentsch. 2014. “Identification of LRRC8 Heteromers as an Essential Component of the Volume-Regulated Anion Channel VRAC.” *Science* 344 (6184): 634–38.
- Wang, Haohao, Zhonghai Guan, Kuifeng He, Jiong Qian, Jiang Cao, and Lisong Teng. 2017. “LncRNA UCA1 in Anti-Cancer Drug Resistance.” *Oncotarget* 8 (38): 64638.
- Wang, Liguu, Shengqin Wang, and Wei Li. 2012. “RSeQC: Quality Control of RNA-Seq Experiments.” *Bioinformatics* 28 (16): 2184–85.
- Wang, Yan, Jing Liu, B. O. Huang, Yan-Mei Xu, Jing Li, Lin-Feng Huang, Jin Lin, et al. 2015. “Mechanism of Alternative Splicing and Its Regulation.” *Biomedical Reports* 3 (2): 152.
- Wen, Xin, Xinran Tang, Yingqin Li, Xianyu Ren, Qingmei He, Xiaojing Yang, Jian Zhang, Yaqin Wang, Jun Ma, and Na Liu. 2016. “Microarray Expression Profiling of Long Non-Coding RNAs Involved in Nasopharyngeal Carcinoma Metastasis.” *International Journal of Molecular Sciences* 17 (11). <https://doi.org/10.3390/ijms17111956>.
- Westbrook, Jules A., David A. Cairns, Jianhe Peng, Valerie Speirs, Andrew M. Hanby, Ingunn Holen, Steven L. Wood, et al. 2016. “CAPG and GIPC1: Breast Cancer Biomarkers for Bone Metastasis Development and Treatment.” *Journal of the National Cancer Institute* 108 (4). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv360>.
- White, Michael, Andrew Freistaedter, Gwendolyn J. B. Jones, Emmanuel Zervos, and Rachel L. Roper. 2018. “Development of Improved Therapeutic Mesothelin-Based Vaccines for Pancreatic Cancer.” *PloS One* 13 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193131>.
- Wickham, H. 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag.

- Wilentz, Robb E., Christine A. Iacobuzio-Donahue, Pedram Argani, Denis M. McCarthy, Jennifer L. Parsons, Charles J. Yeo, Scott E. Kern, and Ralph H. Hruban. 2000. "Loss of Expression of Dpc4 in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: Evidence That DPC4 Inactivation Occurs Late in Neoplastic Progression." *Cancer Research* 60 (7): 2002–6.
- Xia, Tian, Shengcan Chen, Zhen Jiang, Yongfu Shao, Xiaoming Jiang, Peifei Li, Bingxiu Xiao, and Junming Guo. 2015. "Long Noncoding RNA *FER1L4* Suppresses Cancer Cell Growth by Acting as a Competing Endogenous RNA and Regulating *PTEN* Expression." *Scientific Reports* 5 (August): 13445.
- Yamamoto, Keisuke, Keisuke Tateishi, Yotaro Kudo, Mayumi Hoshikawa, Mariko Tanaka, Takuma Nakatsuka, Hiroaki Fujiwara, et al. 2016. "Stromal Remodeling by the BET Bromodomain Inhibitor JQ1 Suppresses the Progression of Human Pancreatic Cancer." *Oncotarget* 7 (38): 61469.
- Yoon, Je-Hyun, Kotb Abdelmohsen, Subramanya Srikantan, Xiaoling Yang, Jennifer L. Martindale, Supriyo De, Maite Huarte, Ming Zhan, Kevin G. Becker, and Myriam Gorospe. 2012. "LincRNA-p21 Suppresses Target mRNA Translation." *Molecular Cell* 47 (4): 648.
- Yuan, Y., G. Haiying, L. Zhuo, L. Ying, and H. Xin. 2018. "Long Non-Coding RNA LINC00339 Facilitates the Tumorigenesis of Non-Small Cell Lung Cancer by Sponging miR-145 through Targeting FOXM1." *Biomed Pharmacother* 105: 707–13.
- Yue, Ben, Bo Sun, Chenchen Liu, Senlin Zhao, Dongyuan Zhang, Fudong Yu, and Dongwang Yan. 2015. "Long Non-Coding RNA Fer-1-like Protein 4 Suppresses Oncogenesis and Exhibits Prognostic Value by Associating with miR-106a-5p in Colon Cancer." *Cancer Science* 106 (10): 1323.
- Yu, Qiuyun, Xinfeng Zhou, Qing Xia, Jia Shen, Jia Yan, Jiuting Zhu, Xiang Li, and Ming Shu. 2016. "Long Non-Coding RNA CCAT1 That Can Be Activated by c-Myc Promotes Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Migration." *American Journal of Translational Research* 8 (12): 5444.
- Zhang, Chi, Baohong Zhang, Lih-Ling Lin, and Shanrong Zhao. 2017. "Evaluation and Comparison of Computational Tools for RNA-Seq Isoform Quantification." *BMC Genomics* 18 (1): 583.
- Zhang, M., Y. Zhao, Y. Zhang, D. Wang, S. Gu, W. Feng, W. Peng, A. Gong, and M. Xu. 2018. "LncRNA UCA1 Promotes Migration and Invasion in Pancreatic Cancer Cells via the Hippo Pathway." *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864: 1770–82.
- Zhang, Qiubo, Linjuan Zeng, Yinting Chen, Guoda Lian, Chenchen Qian, Shaojie Chen, Jiajia Li, and Kaihong Huang. 2016. "Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management." *Gastroenterology Research and Practice* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8962321>.
- Zhang, X., F. Gao, L. Zhou, H. Wang, G. Shi, and X. Tan. 2017. "UCA1 Regulates the Growth and Metastasis of Pancreatic Cancer by Sponging miR-135a." *Oncol Res* 25 (9): 1529–41.
- Zhang, X. Q., S. Sun, K. F. Lam, K. M. Kiang, J. K. Pu, A. S. Ho, W. M. Lui, C. F. Fung, T. S. Wong, and G. K. Leung. 2013. "A Long Non-Coding RNA Signature in Glioblastoma Multiforme Predicts Survival." *Neurobiol Dis* 58: 123–31.
- Zhang, Zong Hong, Dhanisha J. Jhaveri, Vikki M. Marshall, Denis C. Bauer, Janette Edson, Ramesh K. Narayanan, Gregory J. Robinson, et al. 2014. "A Comparative Study of Techniques for Differential Expression Analysis on RNA-Seq Data." *PloS One* 9 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103207>.

- Zhao, Yu, Liguang Wang, Shancheng Ren, Lan Wang, Patrick R. Blackburn, Melissa S. McNulty, Xu Gao, et al. 2016. "Activation of P-TEFb by Androgen Receptor-Regulated Enhancer RNAs in Castration-Resistant Prostate Cancer." *Cell Reports* 15 (3): 599.
- Zhou, Meng, Hengqiang Zhao, Zhenzhen Wang, Liang Cheng, Lei Yang, Hongbo Shi, Haixiu Yang, and Jie Sun. 2015. "Identification and Validation of Potential Prognostic lncRNA Biomarkers for Predicting Survival in Patients with Multiple Myeloma." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR* 34 (1): 102.
- Zhou, Y., Y. Chen, W. Ding, Z. Hua, L. Wang, Y. Zhu, H. Qian, and T. Dai. 2018. "LncRNA UCA1 Impacts Cell Proliferation, Invasion, and Migration of Pancreatic Cancer through Regulating miR-96/FOXO3." *IUBMB Life* 70 (4): 276–90.

ANEXO 1. Scripts

Script “controle_de_qualidade”:

```
#!/bin/bash
### PIPELINE RNA-SEQ ANALYSIS ###
##### Fazendo CONTROLE QUALIDADE (FastQC) #####
echo "Fazendo controle de qualidade..."
## acessando na pasta onde estão os dados brutos
cd /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/raw_data/
## criando pasta onde vão ser salvos os resultados
mkdir ../fastqc_results
for i in $(ls); do
    if [[ $i = *.gz ]]
    then
        fastqc $i -o /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/fastqc_results/
    fi
done
## Imprimindo e salvando em arquivo "~/fastqc_results/fastqc_fail.txt" tudo o que nao passou #um mínimo de
qualidade
echo "Verificando a qualidade das sequências.."
cd /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/fastqc_results/
for i in $(ls -d */); do
    cd $i
    if [[ $i != *.zip ]]
    then
        awk -F "\t" '{if ($1 == "FAIL") print}' summary.txt # imprime na tela
        awk -F "\t" '{if ($1 == "FAIL") print}' summary.txt >> ../fastqc_fail.txt # salva
    fi
    cd ..
done
cuali=$(wc -l /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/fastqc_results/fastqc_fail.txt)
echo "Falhas achadas: $cuali"
## perguntando se o usuário quer continuar com a trimagem automaticamente
echo -n "Você gostaria continuar com a trimagem automaticamente? (responda Y ou N): "
read trimagem
if [ $trimagem = "Y" ] || [ $trimagem = "y" ]; then
    #continua com Script trimagem
```

Script “trimagem”:

```
#!/bin/bash
echo "Fazendo trimagem..."
cd /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/raw_data/
temp=""
```

```

for k in $(ls); do
# pegando somente a primeira parte do arquivo para usa-lo como saída de trimmomatic (separado por _
#12N_S7_L001_R1_001.fastq.gz) e depois ligando com /)
    temp2=$(echo "$k" | cut -d "_" -f 1)
    if [[ $temp2 = $temp ]]; then      # se tem o mesmo nome (sao R1 e R2) vai rodar o trimmomatic
        java -jar /work/pancreas/data/bin/Trimmomatic-0.32/trimmomatic-0.32.jar PE -threads 10 $nome1
        $k $temp2\_output\_paired.R1.fq.gz $temp2\_output\_unpaired.R1.fq.gz $temp2\_output\_paired.R2.fq.gz
        $temp2\_output\_unpaired.R2.fq.gz ILLUMINACLIP:/work/pancreas/data/bin/Trimmomatic-0.32\n
        /adapters/TruSeq3-PE-2.fa:2:30:10 LEADING:3 TRAILING:3 SLIDINGWINDOW:4:15 MINLEN:35
    else
        temp=$(echo "$k" | cut -d "_" -f 1)  # temp = 12N = temp2
        nome1=$k
    fi
done
cd /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/
mkdir trimmomatic_results
mkdir trimmomatic_results/paired/
mv raw_data/*_output* trimmomatic_results/
mv trimmomatic_results/*_paired* trimmomatic_results/paired/
## resultados em ~/trimmomatic_results/paired/

```

Script “mapeamento”

```

#!/bin/bash
echo "Iniciando mapeamento..."
mkdir /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/tophat2_results/
cd /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/trimmomatic_results/paired/
nome1="a"
nome_old="b"
for i in $(ls); do
    nome1=$(echo "$i" | cut -d "_" -f 1)
    if [ "$nome1" == "$nome_old" ]
    then
        tophat2 -o /work/pancreas/juliososa/projects/test_project/tophat2_results/$nome1\_out -p 20
--library-type=fr-firststrand
--transcriptome-index=/work/pancreas/data/databases/Homo_sapiens_UCSC_hg19/gencode.v19/gencode.v19.annot
ation /work/pancreas/data/databases/Homo_sapiens_UCSC_hg19/UCSC/hg19/Sequence/Bowtie2Index/genome
$arquivo_old $i 2>> $nome1\_fusion.out
    fi
    nome_old=$nome1
    arquivo_old=$i
done

```

Script “montagem”

```

#!/bin/bash
echo "Iniciando montagem (Stringtie)..."

```

```

stringtie Normal_merged.bam -o stringtie_Normal_hg19_result.gtf -p 15 -G
/work/pancreas/data/databases/gencode.v19/gencode.v19.annotation.gtf
stringtie Tumor_merged.bam -o stringtie_Tumor_hg19_result.gtf -p 15 -G
/work/pancreas/data/databases/gencode.v19/gencode.v19.annotation.gtf

```

Script “melhora_montagem_1”

```

#!/usr/bin/python
# Remove transcritos repetidos
repetido = "false"
infile=open('./stringtie_Normal_hg19_result.gtf','r')
for line in infile:
    separado = line.split('\t')
    transcri = separado[2]
    if transcri == "transcript":
        cromossomo = separado[0]
        coo1 = int(separado[3])
        coo2 = int(separado[4])
        fita = separado[6]
        separadox = line.split('; cov ')
        info = separadox[1] # pego "29.078039"; FPKM "0.688425"; TPM "0.823971";
        sep5 = line.split('; transcript_id ')
        unido5 = ';'.join(sep5)
        sep6 = unido5.split(';')
        transid = sep6[1] # pego transcript_id
        #print "ver %s" %(transid)
        infile2=open('./stringtie_Normal_hg19_result.gtf','r')
        for line2 in infile2:
            separado2 = line2.split('\t')
            transcri2 = separado2[2]
            if transcri2 == "transcript":
                cromossomo2 = separado2[0]
                coo12 = int(separado2[3])
                coo22 = int(separado2[4])
                fita2 = separado2[6]
                separadox2 = line2.split('; cov ')
                info2 = separadox2[1] # pego "29.078039"; FPKM "0.688425"; TPM "0.823971";
                sep52 = line2.split('; transcript_id ')
                unido52 = ';'.join(sep52)
                sep62 = unido52.split(';')
                transid2 = sep62[1] # pego transcript_id
                if ((transid != transid2) and (cromossomo == cromossomo2) and (coo1 == coo12) and (coo2 ==
coo22) and (fita == fita2) and (info == info2)):
                    #print "REPETIDOS: %s" %(line)
                    #arquivo_repet = open('./transcritos_repetidos_tumor_comref_f03_c3.gtf', 'a')
                    #arquivo_repet.write(line)
                    #arquivo_repet.close()
                    repetido = "true"
infile2.close()

```

```

        if repetido == "true": # tem mais que um igual
            arquivo_repet = open('./transcritos_repetidos_normal_comref.gtf', 'a')
            arquivo_repet.write(line)
            arquivo_repet.close()
        else: # nao e repetido
            arquivo = open('./transcritos_unicos_normal_comref.gtf', 'a') # depois pegar somente o transcript id e
            por em outro arquivo txt
            arquivo.write(line)
            arquivo.close()
        repetido = "false"
    infile.close()

```

Script “melhora_montagem_2”

```

#!/usr/bin/python
# melhorando montagem, removendo os monoexonicos que estão dentro de coordenadas de genes do gencode
# 1) Separar monoexonicos: pego coord, chr e fita de "transcript" e de "exon", se são iguais salvo como
monoexonico
# 2) Olhar se esses monoexonicos estão dentro de coordenadas de genes do gencode.19, com um margem +-500
nt, salvar somente os transcript_ids em .txt
# 3) Criar um gtf sem os monoexonicos que cumpriram condicao anterior
# fazendo para Normal
infile=open('./stringtie_Normal_hg19_result_semrepetidos.gtf','r')
for line in infile:
    separado = line.split('\t')
    transcri = separado[2]
    if transcri == "transcript":
        cromossomo_t = separado[0]
        coo1_t = int(separado[3])
        coo2_t = int(separado[4])
        fita_t = separado[6]
        sep = line.split('; transcript_id ')
        unido = ''.join(sep)
        sep2 = unido.split(';')
        transid_t = sep2[1] # pego transcript_id
        line_t = line
    else: #exon
        cromossomo_e = separado[0]
        coo1_e = int(separado[3])
        coo2_e = int(separado[4])
        fita_e = separado[6]
        sep_e = line.split('; transcript_id ')
        unido_e = ''.join(sep_e)
        sep2_e = unido_e.split(';')
        transid_e = sep2_e[1] # pego transcript_id
        if ((transid_e == transid_t) and (cromossomo_e == cromossomo_t) and (coo1_e == coo1_t) and (coo2_e
== coo2_t) and (fita_e == fita_t)): # e monoexonico porque tem mesmas coord que transcript
            arquivo_repet = open('./normal_monoexonicos.gtf', 'a')
            arquivo_repet.write(line_t)

```

```

        arquivo_repet.write(line)
        arquivo_repet.close()
infile.close()
# funciona OK
# Etapa 2)
remover = "false"
infile_mono=open('./normal_monoexonicos.gtf','r')
for line_mono in infile_mono:
    separado_mono = line_mono.split('\t')
    transcri_mono = separado_mono[2]
    if transcri_mono == "transcript":
        cromossomo_mono = separado_mono[0]
        coo1_mono = int(separado_mono[3])
        coo2_mono = int(separado_mono[4])
        fita_mono = separado_mono[6]
        sep_mono = line_mono.split('; transcript_id ')
        unido_mono = ';'.join(sep_mono)
        sep2_mono = unido_mono.split(';')
        transid_mono = sep2_mono[1] # pego transcript_id
        infile_gencode=open('./gencode.v19.annotation.gtf','r')
        for line_gencode in infile_gencode:
            separado_gencode = line_gencode.split('\t')
            transcri_gencode = separado_gencode[2]
            if transcri_gencode == "gene":
                cromossomo_gencode = separado_gencode[0]
                coo1_gencode = int(separado_gencode[3])
                coo1_gencode = coo1_gencode - 500 # margem 500 upstream
                coo2_gencode = int(separado_gencode[4])
                coo2_gencode = coo2_gencode + 500 # margem 500 downstream
                fita_gencode = separado_gencode[6]
                if ((cromossomo_mono == cromossomo_gencode) and (coo1_mono >= coo1_gencode) and
(coo2_mono <= coo2_gencode) and (fita_mono == fita_gencode)): # monoexon possível artefato
                    remover = "true"
            infile_gencode.close()
            if remover == "true": # se e monoexonico que esta dentro de coordenadas de gene no gencode, salvo
transcript_id em .txt
                arquivo_mono_dentro = open('./normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.txt', 'a')
                arquivo_mono_dentro.write((transid_mono)+'\n')
                arquivo_mono_dentro.close()
            remover = "false"
infile_mono.close()
# funciona OK
# Etapa 3)
presente = "false"
infile_tumor=open('./stringtie_Normal_hg19_result_semrepetidos.gtf','r')
for line_tumor in infile_tumor:
    sep_tumor = line_tumor.split('; transcript_id ')
    unido_tumor = ';'.join(sep_tumor)
    sep2_tumor = unido_tumor.split(';')
    transid_tumor = sep2_tumor[1] # pego transcript_id

```



```

infile_ids = open('./normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.txt','r')
for line_ids in infile_ids:
    if line_ids[-1] == '\n':
        line_ids = line_ids[:-1] #tiro enter da linha
    if transid_tumor == line_ids:
        presente = "true"
infile_ids.close()
if presente != "true": # se nao esta dentro da lista dos monoexonicos possíveis artefatos, salvo em gtf final"
    arquivo_sem_mono_dentro = open('./stringtie_Normal_hg19_result_final', 'a')
    arquivo_sem_mono_dentro.write(line_tumor)
    arquivo_sem_mono_dentro.close()
    presente = "false"
infile_tumor.close()
# funciona OK
#!/usr/bin/python
#coding: utf-8
# 1) Separa monoexonicos do gencode e salva em outro arquivo gtf: pego coord, chr e fita de "transcript" e de
"exon", se são iguais salvo como monoexonico
# 2) Olha se os monoexonicos da reconstrução (N e T) estão dentro de coordenadas de genes monoexonicos do
gencode.19, com um margem +-500 nt, salvar em outro gtf (depois adicionar no gtf final)
# 1) separando monoexonicos do gencode
infile=open('./gencode.v19.annotation.gtf','r')
for line in infile:
    separado = line.split('\t')
    transcri = separado[2]
    if transcri == "transcript":
        cromossomo_t = separado[0]
        coo1_t = int(separado[3])
        coo2_t = int(separado[4])
        fita_t = separado[6]
        sep = line.split('; transcript_id ')
        unido = ';'.join(sep)
        sep2 = unido.split(';')
        transid_t = sep2[1] # pego transcript_id
        line_t = line
    elif transcri == "exon":
        cromossomo_e = separado[0]
        coo1_e = int(separado[3])
        coo2_e = int(separado[4])
        fita_e = separado[6]
        sep_e = line.split('; transcript_id ')
        unido_e = ';'.join(sep_e)
        sep2_e = unido_e.split(';')
        transid_e = sep2_e[1] # pego transcript_id
        if ((transid_e == transid_t) and (cromossomo_e == cromossomo_t) and (coo1_e == coo1_t) and (coo2_e ==
coo2_t) and (fita_e == fita_t)): # e monoexonico porque tem mesmas coord que transcript
            arquivo_repet = open('./gencode.v19.annotation_monoexonicos.gtf', 'a')
            arquivo_repet.write(line_t)
            arquivo_repet.write(line)
            arquivo_repet.close()

```

```

infile.close()
# funcionou OK
# 2) Olha se os monoexonicos da reconstrução estão no gencode (só monoexonicos)
# tenho que pegar os ids do arquivo .txt e recuperar info salvando esses transcritos como gtf
# criando um arquivo gtf partindo dos ids normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.txt
presente = "false"
infile_tumor=open('./stringtie_Normal_hg19_result_semrepetidos.gtf','r')
for line_tumor in infile_tumor:
    sep_tumor = line_tumor.split('; transcript_id ')
    unido_tumor = ';'.join(sep_tumor)
    sep2_tumor = unido_tumor.split(';')
    transid_tumor = sep2_tumor[1] # pego transcript_id
    infile_ids = open('./normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.txt','r')
    for line_ids in infile_ids:
        if line_ids[-1] == '\n':
            line_ids = line_ids[:-1] #tiro enter da linha
        if transid_tumor == line_ids:
            presente = "true"
    infile_ids.close()
    if presente == "true": # se está dentro da lista dos monoexonicos (que incluem possíveis artefatos), salvo em gtf"
        arquivo_sem_mono_dentro = open('./normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.gtf', 'a')
        arquivo_sem_mono_dentro.write(line_tumor)
        arquivo_sem_mono_dentro.close()
    presente = "false"
infile_tumor.close()
# usando o gtf gerado para ver se o monoexónico está presente no gencode (margem +-500)
mono_exonico_real = "false"
infile_mono=open('./normal_monoexonicos_inside_gene_gencode_ids.gtf','r')
for line_mono in infile_mono:
    separado_mono = line_mono.split('\t')
    #transcri_mono = separado_mono[2]
    #if transcri_mono == "transcript":
    cromossomo_mono = separado_mono[0]
    coo1_mono = int(separado_mono[3])
    coo2_mono = int(separado_mono[4])
    fita_mono = separado_mono[6]
    sep_mono = line_mono.split('; transcript_id ')
    unido_mono = ';'.join(sep_mono)
    sep2_mono = unido_mono.split(';')
    transid_mono = sep2_mono[1] # pego transcript_id
    infile_gencode=open('./gencode.v19.annotation_monoexonicos.gtf','r')
    for line_gencode in infile_gencode:
        separado_gencode = line_gencode.split('\t')
        transcri_gencode = separado_gencode[2]
        if transcri_gencode == "transcript":
            cromossomo_gencode = separado_gencode[0]
            coo1_gencode = int(separado_gencode[3])
            coo1_gencode = coo1_gencode - 500 # margem 500 upstream
            coo2_gencode = int(separado_gencode[4])
            coo2_gencode = coo2_gencode + 500 # margem 500 downstream

```

```

        fita_gencode = separado_gencode[6]
        if ((cromossomo_mono == cromossomo_gencode) and (coo1_mono >= coo1_gencode) and
(coo2_mono <= coo2_gencode) and (fita_mono == fita_gencode)): # monoexonico real existe no gencode.v19
            mono_exonico_real = "true"
infile_gencode.close()
if mono_exonico_real == "true": # se o monoexonico está dentro dos monoexonicos do gencode, salvo em .gtf
    arquivo_mono_dentro = open('./normal_monoexonicos_reais_inside_gene_gencode.gtf', 'a')
    arquivo_mono_dentro.write(line_mono)
    arquivo_mono_dentro.close()
    mono_exonico_real = "false"
infile_mono.close()
# Adicionando eses monoexonicos ao arquivo stringtie_Normal_hg19_result_final.gtf
# cat stringtie_Normal_hg19_result_final.gtf normal_monoexonicos_reais_inside_gene_gencode.gtf >
stringtie_Normal_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode.gtf

```

Script “melhora_montagem_3”

```

#!/usr/bin/python
infile=open('./stringtie_Tumor_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode.gtf','r')
for line in infile:
    separado = line.split('\t')
    if 'transcript' in separado:
        dif = int(separado[4]) - int(separado[3])
        # funciona OK print "INICIO %s FIN %s TAMANHO %d \n" %(separado[3], separado[4],dif)
        separado2 = line.split("")
        posicao_fpk = separado2.index('; FPKM ')
        valor_fpk = posicao_fpk + 1
        fpkm = separado2[valor_fpk]
        # funciona ok print "FPKM: %0.5f \n" %(float(fpkm))
        # Filtrando transcritos com tamanho > 200 e fpkm > 0,1
        if dif > 200 and float(fpkm) > 0.1:
            # funciona ok print "tamanho: %d fpkm: %0.5f \n" %(dif, float(fpkm))
            # salvando em arquivo, na ultima linha do novo .gtf filtrado
            arquivo_gtf = open('./stringtie_Tumor_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode_\
filtered_200_fpk01.gtf', 'a')
            arquivo_gtf.write(line)
            arquivo_gtf.close()
            # pegando o transcript ID
            separado3 = line.split('; transcript_id ')
            str1 = ''.join(separado3) # transformo lista em string para poder fazer split
            separado4 = str1.split(';')
            id_transcript_ok = separado4[1]
            #funciona ok print "TRANSCRIPT ID: %s \n" %(id_transcript_ok)
        elif 'exon' in separado: # e um exon
            # funciona ok print "-----NO PASO, Tamanho: %d fpkm: %0.5f \n" %(dif, float(fpkm))
            separado_exon = line.split('; transcript_id ')
            str2 = ''.join(separado_exon)
            separado5 = str2.split(';')
            id_exon = separado5[1]

```

```

        if id_exon == id_transcript_ok:
            arquivo_gtf = open('./stringtie_Tumor_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode_\
filtered_200_fpk01.gtf', 'a')
            arquivo_gtf.write(line)
            arquivo_gtf.close()
infile.close()

```

Script “anotação”

```

#!/bin/bash
echo "Juntando montagens tumorais e não-tumorais..."
cuffcompare stringtie_Tumor_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode_filtered_200_fpk01.gtf
stringtie_Normal_hg19_result_final_com_monoexonicosgencode_filtered_200_fpk01.gtf -o
./cuffcompare/filtered/tumor_e_normal/result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200
echo "Fazendo comparação NT vs Gencode.v19..."
cuffcompare ./cuffcompare/filtered/tumor_e_normal/result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_\
fpkm01_t200.combined.gtf -r gencode.v19.annotation.gtf -o
./cuffcompare/filtered/tumor_e_normal/result_cuffcompare-merge_NT_filtered_200_fpk01_vs_gencode19
echo "Fazendo comparação NT vs mitranscriptome"
cuffcompare ./result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200.combined.gtf -r
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/mitranscriptome.v2.gtf -o
./result_cuffcompare-merge_NT_filtered_200_fpk01_vs_mitranscriptome

```

Script “remove_utrs”

```

#!/usr/bin/python
# salvo todas as linhas do arquivo result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200\
# .combined.gtf que não tem o mesmo transcript_id que os intergênicos com distância menor 1kb
bandeira = "falso"
infile=open('./result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200.combined.gtf','r')
for line in infile:
    separado_exon = line.split('; transcript_id ')
    str2 = ';'.join(separado_exon)
    separado5 = str2.split(';')
    id = separado5[1]
    file_id_u=open('./intergenics_com_distancias_menorigual1kb_ids.txt','r')
    for line_u in file_id_u:
        if line_u[-1] == '\n':
            line_u = line_u[:-1] #tiro enter da linha
            line_u = "\"" + line_u + "\"" # adiciono "" nos ids
            if id == line_u:
                bandeira = "menor"
    file_id_u.close()
if bandeira == "falso":
    arq_1k=open('./result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.gtf','a')
    arq_1k.write(str(line))
    arq_1k.close()

```

```

    bandeira = "falso"
infile.close()

```

Script “potencial_codificador”

```

#!/bin/bash
files=$(ls *.fa | sort -n)
for i in $files;
do
    /usr/bin/PhyloCSF -p 30 29mammals $i --frames=3 >> phylocsf_intergenic_results.txt
    echo Finished analysing fasta $i
done
/usr/bin/run_predict intergenics_fpk01_t200_1kb.fa result_table_intergenics ./cpc/results/intergenic2/
result_evidence_intergenics
/usr/bin/run_predict antisenses_fpk01_t200_1kb.fa result_table_antisenses ./cpc/results/
result_evidence_antisenses
/usr/bin/run_predict novel_isoform_fpk01_t200_1kb.fa result_table_novel_isoform ./cpc/results/novel_isoform/
result_evidence_novel_isoform

```

Script “busca_de_orfs”

```

#!/bin/bash
# Step 1: extract the long open reading frames
TransDecoder.LongOrfs -t intergenics_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa
TransDecoder.LongOrfs -t antisenses_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa
TransDecoder.LongOrfs -t novel_isoform_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa
# Step 2: identify ORFs with homology to known proteins via blast searches
blastp -query intergenics_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa.transdecoder_dir/longest_orfs.pep \
    -db /work/databases/blast/swissprot/swissprot -max_target_seqs 1 \
    -outfmt 6 -evalue 1e-5 -num_threads 5 > blastp.outfmt6
blastp -query antisenses_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa.transdecoder_dir/longest_orfs.pep \
    -db /work/databases/blast/swissprot/swissprot -max_target_seqs 1 \
    -outfmt 6 -evalue 1e-5 -num_threads 5 > antisenses_blastp.outfmt6
blastp -query novel_isoform_filtradosmultiexonicoslargestexon.fa.transdecoder_dir/longest_orfs.pep \
    -db /work/databases/blast/swissprot/swissprot -max_target_seqs 1 \
    -outfmt 6 -evalue 1e-5 -num_threads 5 > isoforms_blastp.outfmt6

```

Script “marcas_de_regulação”

```

#!/bin/bash
# promoter-like signatures (ccRE-PLS)
bedtools closest -a j_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref > j_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
bedtools closest -a u_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref > u_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
bedtools closest -a x_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref > x_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
bedtools closest -a knoww_proteinencoding_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref >

```

```

knownprotein_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
bedtools closest -a known_antisense_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref >
known_antisense_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
bedtools closest -a known_lincRNA_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref >
known_lincrna_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
# enhancer-like signatures (ccRE-ELS)
bedtools closest -a j_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref > j_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
bedtools closest -a u_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref > u_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
bedtools closest -a x_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref > x_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
bedtools closest -a known_proteinencoding_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref >
knownprotein_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
bedtools closest -a known_antisense_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref >
known_antisense_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
bedtools closest -a known_lincRNA_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref >
known_lincrna_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
# CTCF-only
bedtools closest -a j_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref > j_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed
bedtools closest -a u_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref > u_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed
bedtools closest -a x_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref > x_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed
bedtools closest -a known_proteinencoding_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref >
knownprotein_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed
bedtools closest -a known_antisense_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref >
known_antisense_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed
bedtools closest -a known_lincRNA_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref >
known_lincrna_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed

```

Script “sequências_aleatórias”

```

# peguei o tamanho médio (2010 nt) dos intergênicos e salvei em arquivo u_size_average.bed
# shuffle vai gerar uma linha com coordenadas do mesmo tamanho e excluindo as sequências gênicas
for i in `seq 1 50`; do # faz 50 vezes o cálculo de distância com arquivo random de 5 mil linhas, e calcule a distância
#média para cada posição
    for i in `seq 1 2500`; do #2500 para gerar de 5mil linhas
        bedtools shuffle -i u_size_average.bed -g hg19.genome -excl gencode.v19.annotation_genes_sorted.bed
    >> random_shuffle_intergenics.bed
    done
    # gera um arquivo com 5 mil linhas (50% fita +)
    awk -F "\t" '{print $1 "\t" $2 "\t" $2 "\t" $4}' random_shuffle_intergenics.bed >
random_shuffle_intergenics_coo1.bed
    sort -k1,1 -k2,2n random_shuffle_intergenics_coo1.bed > random_shuffle_intergenics_sorted.bed
    # Calculando distâncias bedtools -closest
    bedtools closest -a random_shuffle_intergenics_sorted.bed -b ENCF788SJC_col-1-2-3.bed -D ref >
random_com_distancias_tss_encode_5g.bed
    bedtools closest -a random_shuffle_intergenics_sorted.bed -b ccRE-PLS.bed -D ref >
random_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed
    bedtools closest -a random_shuffle_intergenics_sorted.bed -b ccRE-ELS.bed -D ref >
random_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed
    bedtools closest -a random_shuffle_intergenics_sorted.bed -b CTCF-only.bed -D ref >
random_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed

```

```

Rscript script_plot_random.r # Script "porcentagem_sequências_aleatórias"
rm -f random_com_distancias_* # se não apago simplesmente vai sobrescrever
rm -f random_shuffle_intergenics.bed random_shuffle_intergenics_coo1.bed
random_shuffle_intergenics_sorted.bed
done
./calcula_media_porcentagens.py

```

Script "porcentagem_sequências_aleatórias"

```

# script para salvar as porcentagens de transcritos random para cada distância, e fazer a média para figura
x<- seq(-10000, 10000, 1000)
# Promoter-like
read.delim("./random_com_distancias_tss_encode_ccRE-PLS.bed", header=F)-> plan
hist(plan$V8, breaks = c(-10^8, x, 10^8), plot = F)-> d
c(0,d$counts[2:21])>yP
yP/sum(d$counts)*100-> yP
write.table(yP,"./random_porcentagens_PLS.txt", sep = "\t", col.names = F, append = T)
# Enhancer-like
read.delim("./random_com_distancias_tss_encode_ccRE-ELS.bed", header=F)-> plan
hist(plan$V8, breaks = c(-10^8, x, 10^8), plot = F)-> d
c(0,d$counts[2:21])>yE
yE/sum(d$counts)*100-> yE
write.table(yE,"./random_porcentagens_ELS.txt", sep = "\t", col.names = F, append = T)
# CTCF
read.delim("./random_com_distancias_tss_encode_CTCF-only.bed", header=F)-> plan
hist(plan$V8, breaks = c(-10^8, x, 10^8), plot = F)-> d
c(0,d$counts[2:21])>yC
yC/sum(d$counts)*100-> yC
write.table(yC,"./random_porcentagens_CTCF.txt", sep = "\t", col.names = F, append = T)

```

Script "splicing"

```

#!/bin/bash
cd ./gtf_files
for j in $(ls *.gtf); do
    nome=$(echo "$j" | cut -d "." -f 1)
    #echo "Nome $nome J $j Nome_output $nome\_suppa_output"
    suppa generateEvents -i $j -o /suppa/output_suppa/$nome\_suppa -f ioe -e SE SS MX RI FL
done

```

Script "htseq"

```

#!/bin/bash
cd /work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/results/tophat2
for l in $(ls -d */); do

```

```

cd $l
nome=$(echo "$l" | cut -d "_" -f 1)
samtools view accepted_hits.sorted.name.bam | HTSeq-count --strand=reverse --idattr transcript_id -q -
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/distance_intergenics/result_cuffcompare_
Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.gtf >
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/HTSeq/results_transcript/$nome\_HTSeq
_filtered_t200_fpk01_1kb_transcript.out
cd ..
done

```

Script “star_rsem”

```

#!/bin/bash
# 1) Preparando a referencia
# $ STAR --runThreadN 10 --limitGenomeGenerateRAM 124544990592 --runMode genomeGenerate --genomeDir
GENOME_data/star --genomeFastaFiles GENOME_data/genome.fa --sjdbGTFfile
GENOME_data/result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.gtf
# 2) Alinhando com Star
cd fastq_concatenados
for l in $(ls *.fastq.gz); do
    nome=$(echo "$l" | cut -d "_" -f 1)
    read=$(echo "$l" | cut -d "_" -f 2)
    if [ "$read" == "R1" ]; then
        r1=$l
        nomer1=$nome
        #echo "R1 " $nomer1
    else
        nomer2=$nome
        r2=$l
        #echo "R2 " $nomer2
    fi
    #Options para RSEM-prepare-reference
    #--bam Input file is in BAM format.
    #--no-bam-output Do not output any BAM file.
    #-p Number of threads to use.
    #--paired-end Input reads are paired-end reads.
    #--forward-prob Probability of generating a read from the forward strand of a transcript. 1: strand-specific
protocol where all (upstream) reads are derived from the forward strand; 0: strand-specific protocol where all
(upstream) read are derived from the reverse strand; 0.5: non-strand-specific protocol.
    #RSEM generates 2 result files:
    #1. RSEM.genes.results
    #2. RSEM.isoforms.results.
    # Agora criando index
    #$ nohup RSEM-prepare-reference --gtf
GENOME_data/result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.gtf
GENOME_data/genome.fa GENOME_data/RSEM/hg_montagem &
### rodando rsem para todas as amostras ###
cd result_star

```



```

for I in $(ls *toTranscriptome.out.bam); do
    nome=$(echo "$I" | cut -d "_" -f 1)
    RSEM-calculate-expression --bam --no-bam-output -p 40 --paired-end --forward-prob 0 $I
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/RSEM/GENOME_data/RSEM/hg_monta
gem
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/RSEM/result_RSEM/$nome\_RSEM.txt
done

```

Script “Salmon”

```

#!/bin/bash
# index
#$ salmon index -t result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined_tcons.fa -i
pancreas_index
cd /work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/salmon_v0.8.2/fastq_concatenados/
for I in $(ls *.fastq.gz); do
    nome=$(echo "$I" | cut -d "_" -f 1)
    read=$(echo "$I" | cut -d "_" -f 2)
    if [ "$read" == "R1" ]; then
        r1=$I
        nomer1=$nome
        #echo "R1 " $nomer1
    else
        nomer2=$nome
        r2=$I
        #echo "R2 " $nomer2
    fi
    if [ "$nomer1" == "$nomer2" ]; then
        salmon quant -i
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/salmon_v0.8.2/pancreas_index -l ISR
--gcBias --numBootstraps 100 -l $r1 -2 $r2 -p 20 -o
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/salmon_v0.8.2/result/$nome\_salmon.txt
        #echo "IGUAIS R1: " $r1 "R2: " $r2
    fi
done

```

Script “Kallisto”

```

# convertindo gtf to fasta (minha referencia)
#$ nohup gtf_to_fasta result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.gtf genome.fa
result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.fa &
# Gera id numerico e não TCONS, entao tenho que trocar cabeçalho do fasta para que o id seja TCONS:
#$ cp result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined.fa
result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined_tcons.fa
#$ vi result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpk01_t200_1kb.combined_tcons.fa
# %s/>[0-9]/>/ # fiz varias vezes ate todos ficarem > TCONS...

```

```

# %s/> />/ # tirando espaço
# criando index
#$ kallisto index -i reference_transcripts_fpkm01_t200_1kb.idx
result_cuffcompare_Tumor_e_Normal_filtered_fpkm01_t200_1kb.combined_tcons.fa &
### rodando para todas as amostras automatizado ###
cd fastq_concatenados
for l in $(ls *.fastq.gz); do
    nome=$(echo "$l" | cut -d "_" -f 1)
    read=$(echo "$l" | cut -d "_" -f 2)
    if [ "$read" == "R1" ]; then
        r1=$l
        nomer1=$nome
        #echo "R1 " $nomer1
    else
        nomer2=$nome
        r2=$l
        #echo "R2 " $nomer2
    fi
    if [ "$nomer1" == "$nomer2" ]; then
        kallisto quant -i
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/kallisto_0.43.0/reference_transcripts_fpk
m01_t200_1kb.idx -b 100 -t 10 -o $nome\_kallisto.txt --fr-stranded $r1 $r2
        #echo "kallisto IGUAIS R1: " $r1 "R2: " $r2
    fi
done

```

Script “expressão_diferencial”

```

# carregando livreria
library("DESeq2")
# carregando tabela de contagem countdata e informação coldata
coldata <- read.table("coldata.txt", header = TRUE) # colClasses = c("NULL", NA, NA))
countdata <- read.table("countdata_transcript.txt", header = TRUE)
countdata <- countdata[-((nrow(countdata)-4):nrow(countdata)),] # apagando as últimas 5 linhas (informação de
alinhamento)
dds <- DESeqDataSetFromMatrix(countData = countdata, colData = coldata, design = ~ condition)
rld <- rlog(dds)
dds <- estimateSizeFactors(dds)
sampleDists <- dist( t( assay(rld) ) )
library("gplots")
library("RColorBrewer")
sampleDistMatrix <- as.matrix( sampleDists )
rownames(sampleDistMatrix) <- paste( rld$sample )
colors <- colorRampPalette( rev(brewer.pal(9, "Blues")) )(255)
hc <- hclust(sampleDists)
#jpeg("figura1.jpg") #salvando figura
heatmap.2( sampleDistMatrix, symm=TRUE, trace="none", col=colors, margins=c(2,10), labCol=FALSE, Colv=TRUE
)

```

```

#dev.off()
#jpeg("figura2.jpg")
plotPCA(rld, intgroup = c("condition", "patient"))
#dev.off()
data <- plotPCA(rld, intgroup = c("condition", "patient"), returnData=TRUE)
percentVar <- round(100 * attr(data, "percentVar"))
library("ggplot2")
#jpeg("figura3.jpg")
qplot(PC1, PC2, color=condition, data=data, size=l(4))
#fig2
#dev.off()
# Construindo Heatmap sample-to-sample distances
#(http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/vignettes/DESeq2/inst/doc/DESeq2.pdf)
select <- order(rowMeans(counts(dds,normalized=TRUE)),decreasing=TRUE)[1:30]
hmccl <- colorRampPalette(brewer.pal(9, "GnBu"))(100)
mat <- as.matrix(sampleDists)
rownames(mat) <- colnames(mat) <- with(colData(dds), paste(condition, patient, sep=" : "))
hc <- hclust(sampleDists)
#jpeg("figura4.jpg")
heatmap.2(mat, symm=TRUE, trace="none", col = rev(hmccl), margin=c(9, 9))
#dev.off()
#### Expressão diferencial DESeq
dds$condition <- releve(dds$condition, "nontumor")
# condition tumor vs nontumor
dds <- DESeq(dds)
res <- results(dds)
#### Exportando resultados
#resOrdered <- res[order(res$pvalue),]
#write.csv(as.data.frame(resOrdered), file="results_hiseq.csv")
##Exporting only the results which pass an adjusted p value threshold can be accomplished with the subset function
#resSig <- subset(resOrdered, padj < 0.001)
#write.csv(as.data.frame(resSig), file="results_hiseq_padj_menor0001.csv")
# Salvando em arquivo
write.csv(as.data.frame(res), file="results_paper2016_using_reference_fpk01_t200_1kb_transcriptlevel.csv")

```

Script “circrna”

```

#!/bin/bash
count=0
cd ~/paper2016/ciri_v1.2/fastq_concatenados/
for i in $(ls *.fastq.gz); do
    let count=count+1
    let resto=$count%2
    nome=$(echo "$i" | cut -d "_" -f 1)
    if [ $resto != 0 ] # é impar, vou rodar somente com par
    then
        r1=$i
    else # é par (posso rodar)

```

```

#echo bwa mem -t 40 -T 19 genome.fa $r1 $i /work/pancreas/$nome\_bwa.sam
bwa mem -t 40 -T 19
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/genome.fa $r1 $i >
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/bwa_output/$nome\_bwa.sam
fi
done
cd /work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/bwa_output/
for i in $(ls *.sam); do
    nome=$(echo "$i" | cut -d "_" -f 1)
    perl /usr/bin/CIRI2 -I $i -O
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/ciri_output/$i\_ciri_out -F
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/genome.fa -P -A
/work/pancreas/juliososa/projects/camargo/hiseq/hg19_analysis/paper2016/ciri_v1.2/GENCODE.v19.annotation.gtf
done

```

Script “anota_circrnas”

```

#!/usr/bin/python
# Anota os circRNAs em relacao ao banco de dados circBase
flag="n"
file=open('count_table_circRNAs_filtered_5reads_14samples_ids2_fita_sortedu.txt','r')
for i in file:
    if i[-1] == '\n':
        i = i[:-1] #tiro enter da linha
        sep = i.split('\t')
        ch = sep[0]
        c1 = int(sep[1])
        c2 = int(sep[2])
        f = sep[3]
        infile=open('hsa_hg19_circRNA_semheader.txt','r')
        for j in infile:
            if j[-1] == '\n':
                j = j[:-1] #tiro enter da linha
                sep_b = j.split('\t')
                ch_b = sep_b[0]
                c1_b = int(sep_b[1])
                c2_b = int(sep_b[2])
                f_b = sep_b[3] # fita
                name = sep_b[4]
                if ( ch == ch_b and c1 == c1_b and c2 == c2_b and f == f_b ):
                    flag="y"
                    file1=open('/annotated_circRNAs_filtered_5reads_14samples.txt','a')
                    file1.write(str(ch)+'\t')
                    file1.write(str(c1)+'\t')
                    file1.write(str(c2)+'\t')
                    file1.write(str(f)+'\t')
                    file1.write(str("=")+'\t')
                    file1.write(str(name)+'\n')
                    file1.close()

```

```

elif ( ch == ch_b and f == f_b ):
    if ( (c1 >= c1_b) and (c2 <= c2_b) ):
        flag="y"
        file1=open('./annotated_circRNAs_filtered_5reads_14samples.txt','a')
        file1.write(str(ch)+'\t')
        file1.write(str(c1)+'\t')
        file1.write(str(c2)+'\t')
        file1.write(str(f)+'\t')
        file1.write(str("c")+'\t')
        file1.write(str(name)+'\n')
        file1.close()
infile.close()
if (flag == "n"):
    file1=open('./annotated_circRNAs_filtered_5reads_14samples.txt','a')
    file1.write(str(ch)+'\t')
    file1.write(str(c1)+'\t')
    file1.write(str(c2)+'\t')
    file1.write(str(f)+'\t')
    file1.write(str("-")+'\t')
    file1.write(str("-")+'\n')
    file1.close()
flag="n"
file.close()

```

ANEXO 2. Certificado Comitê de ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de Biomarcadores para Diagnóstico Molecular do Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas

Pesquisador: Eduardo Moraes Rego Reis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15059213.0.0000.5432

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 457.476

Data da Relatoria: 05/11/2013

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores pretendem estabelecer uma plataforma analítica para identificar alterações no perfil de expressão de RNAs (transcritoma) e na sequência de DNA (exoma) através do sequenciamento de alta capacidade de RNA/DNA proveniente de amostras clínicas de tumores pancreáticos. Um aspecto original da proposta será a análise de RNAs não codificadores longos poliadenilados e não poliadenilados expressos em amostras de PDAC e tecido pancreático não tumoral. Outro aspecto inovador será a utilização de biópsias de tumores de pâncreas obtidas através de ecoendoscopia aspirativa por agulha fina (EUS-FNA). Os pesquisadores também se propõe a investigar o potencial diagnóstico de RNAs isolados de amostras do plasma e de líquido cístico de pacientes com tumores císticos de pâncreas. Com a análise integrada dos dados eles pretendem identificar genes, vias moleculares e módulos funcionais preferencialmente afetados por alterações somáticas ou transcricionais durante a transformação maligna e progressão de tumores de pâncreas. RNAs diferencialmente expressos e mutações somáticas com potencial relevância diagnóstica/clínica serão selecionados para avaliação em um painel independente de

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO

Continuação do Parecer: 457.476

amostras de pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante com metodologia consistente. Não há comprometimento do ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica. Projeto sem pendências e/ou solicitações de esclarecimentos ao pesquisador.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Análise da Comissão de Pesquisa (COPE): Aprovado.

SAO PAULO, 14 de Novembro de 2013

Assinador por:
Luiz Paulo Kowalski
(Coordenador)

ANEXO 3. Validações experimentais

Figura 1. Validação de lncRNAs candidatos em linhagens celulares e PDXs. A expressão aberrante de lncRNAs anotados no Gencode foi confirmada por RT-qPCR em amostras de PDAC, tecido adjacente não-tumoral (NT) e xenografts tumorais derivados do paciente (PDXs). Para cada transcrito, a expressão relativa refere à expressão média nas amostras não-tumorais (designadas como 1) seguidas de normalização com o gene referência. Painéis (A) LINC01559, (B) LINC01614, (C) LINC01133, (D) LINC00920, (E) RP5-884M6.1, (F) CCAT1, (G) DRAIC.

Figura 2. Validação de novos transcritos intergênicos. (Painéis A e C) Tracks gerados no Genome Browser para visualização dos novos transcritos em nossa montagem. As setas representam as regiões das bordas flanqueadas por *primers* para validação por PCR. (Painéis B e D) Gel de eletroforese agarose 2%. Lane 1: *Gene Ruler*; lane 2: *template*, Capan-1 cDNA; lane 3: *template*, AsPC-1 cDNA; lane 4: *template*, MiaPaCa-2 cDNA; lane 5: *template*, Panc-1 cDNA; lane 6: *template*, BxPC-3 cDNA; lane 7: *template*, PDX cDNA; lane 8: *template*, MRC-5; lane 9: *template*, gDNA from HeLa; lane 10: NTC. O amplicon esperado resultado da PCR foi de 132 pb e 145 pb, respectivamente. (Painéis E e F) Expressão relativa dos novos intergênicos em linhagens celulares de PDAC e fibroblasto de pulmão MRC-5.

Figura 3. Validação de novas formas de *splicing*. (Painéis A-C) Tracks gerados no Genome Browser para visualização de três novas formas de *splicing*. As setas representam as regiões das bordas flanqueadas por *primers* para validação por PCR. (Painéis D-E) Eletroforese em gel de agarose 2%. Lane 1: *template*, *Capan-1* cDNA; lane 2: *template*, *Panc-1* cDNA; lane 3: *template* genomic DNA from HeLa; lane 4: *template* RNA from Capan-1; lane 5: *nom template control* (NTC). O amplicon esperado resultado da PCR foi de 414 pb e 180 pb, referentes a MMP14 e CAPN8 respectivamente. (Panel F) Curva melting da RT-qPCR usando linhagens celulares de PDAC, referente à isoforma LIF.

ANEXO 4. Novas isoformas

Tabela 1. Genes com novas variantes de *splicing* encontrados no catálogo “Cancer Gene Census” (CGC) (Andrew Futreal et al. 2004) do banco de dados COSMIC (Forbes et al. 2017). Das 6.187 novas isoformas detectadas em nosso trabalho, 172 genes estão contidos no catálogo CGC, e foram associados com funções tumorigênicas como oncogene, gene supressor tumoral (TSG) e fusões.

Gene name	Gene ensembl Id	Role in cancer	Cancer type
LASP1	ENSG00000002834	fusion	AML
CCL26	ENSG00000006606	TSG	pheochromocytoma, endometrioid carcinoma, colon carcinoma
WAS	ENSG00000015285	oncogene	
BCLAF1	ENSG00000029363		melanoma, SCC
RABEP1	ENSG00000029725	fusion	CMML
ZCCHC8	ENSG00000033030	fusion	Spitzoid tumour
TNC	ENSG00000041982	oncogene	SCC, melanoma
TPR	ENSG00000047410	fusion	papillary thyroid, NSCLC
ELN	ENSG00000049540	fusion	B-ALL
KMT2C	ENSG00000055609	TSG	medulloblastoma
POLD1	ENSG00000062822	TSG	CRC
CASP8	ENSG00000064012	TSG	hepatocellular, oral squamous cell, breast
ERBB3	ENSG00000065361	oncogene	colon, gastric, head and neck, bladder, skin
SPEN	ENSG00000065526	TSG	SMZL, adenoid cystic carcinoma, DLBCL
SMARCD1	ENSG00000066117	TSG	breast
FGFR2	ENSG00000066468	oncogene, fusion	gastric, NSCLC, endometrial
FGFR3	ENSG00000068078	oncogene, fusion	bladder, MM, T-cell lymphoma
BCL3	ENSG00000069399	oncogene, fusion	CLL
PABPC1	ENSG00000070756	oncogene, TSG	HNSCC, biliary tract carcinoma

TCF3	ENSG00000071564	oncogene, TSG, fusion	pre B-ALL
AFF4	ENSG00000072364	oncogene, fusion	ALL
NFKB2	ENSG00000077150	oncogene, TSG, fusion	B-NHL
FGFR1	ENSG00000077782	oncogene, fusion	MPN, NHL, salivary adenoma
ARAF	ENSG00000078061	oncogene	cholangiocarcinoma, lung adenocarcinoma, Langerhans cell histiocytosis
N4BP2	ENSG00000078177	TSG	lung cancer
MLLT10	ENSG00000078403	oncogene, fusion	AL
PCM1	ENSG00000078674	fusion	papillary thyroid, CML, MPN
DNM2	ENSG00000079805	TSG	T-ALL
XPO1	ENSG00000082898	oncogene	CLL
PALB2	ENSG00000083093	TSG	
CYLD	ENSG00000083799	TSG	cylindroma
FAT1	ENSG00000083857	TSG	oral squamous cell, chemorefractory CLL, head and neck, pancreatic acinar cell carcinoma
NCOA1	ENSG00000084676	fusion	alveolar rhabdomyosarcoma
GNAS	ENSG00000087460	oncogene	pituitary adenoma, pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm, fibrous dysplasia
CD209	ENSG00000090659		prostate carcinoma
LZTR1	ENSG00000099949	TSG	glioblastoma
HIF1A	ENSG00000100644	oncogene	endometrioid carcinoma, glioblastoma, colorectal, renal, lung, pancreatic
SALL4	ENSG00000101115	oncogene	colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, glioblastoma, melanoma
PTK6	ENSG00000101213	oncogene, TSG	renal, gastric, head and neck, ovarian, others
CTCF	ENSG00000102974	TSG	endometrial, breast, head and neck cancer
TSC2	ENSG00000103197	TSG	pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM), renal angiomyolipoma, HNSCC
NBN	ENSG00000104320	TSG	
UBR5	ENSG00000104517	TSG	mantle cell lymphoma, gastric, colorectal

ARHGEF10	ENSG00000104728	TSG	colon cancer
TFPT	ENSG00000105619	fusion	pre-B ALL
JAK3	ENSG00000105639	oncogene	acute megakaryocytic leukaemia, ETP ALL
ELL	ENSG00000105656	TSG, fusion	AL
CPEB3	ENSG00000107864	TSG	lung cancer
LARP4B	ENSG00000107929	TSG	CRC, glioma
RNF43	ENSG00000108375	TSG	cholangiocarcinoma, ovary, pancreas
DDX5	ENSG00000108654	oncogene, fusion	prostate
WHSC1	ENSG00000109685	oncogene, fusion	MM
DDX6	ENSG00000110367	oncogene, fusion	B-NHL
CARS	ENSG00000110619	TSG, fusion	ALCL
PPFIBP1	ENSG00000110841	fusion	Spitzoid tumour, inflammatory myofibroblastic tumour
CHD4	ENSG00000111642	oncogene	uterine serous carcinoma
DROSHA	ENSG00000113360	TSG	Wilms tumour, NSCLC, bladder carcinoma
SF3B1	ENSG00000115524	oncogene	myelodysplastic syndrome
BIRC6	ENSG00000115760	oncogene, fusion	melanoma, gastric adenocarcinoma, lung adenocarcinoma
STRN	ENSG00000115808	fusion	anaplastic thyroid, papillary thyroid, lung
PRRX1	ENSG00000116132	fusion	AML
SFPQ	ENSG00000116560	TSG, fusion	papillary renal
KMT2A	ENSG00000118058	oncogene, fusion	AML, ALL
CREB1	ENSG00000118260	oncogene, fusion	clear cell sarcoma, angiomatoid fibrous histiocytoma
TNFAIP3	ENSG00000118503	TSG	marginal zone B-cell lymphomas, Hodgkin lymphoma, PMBL
SGK1	ENSG00000118515	oncogene	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
SET	ENSG00000119335	oncogene, fusion	T-ALL
CNTRL	ENSG00000119397	fusion	MPN, NHL

CSF3R	ENSG00000119535	oncogene	aCML, CNL, leukaemia lymphoma and MDS associated with severe congenital neutropenia, CMML, de novo AML, MDS
DNMT3A	ENSG00000119772	TSG	AML
SPOP	ENSG00000121067	TSG	prostate, endometrial
ZMYM2	ENSG00000121741	fusion	MPN, NHL
PMS2	ENSG00000122512	TSG	
PLCG1	ENSG00000124181	oncogene, fusion	angiosarcoma
ZNF384	ENSG00000126746	fusion	ALL
KTN1	ENSG00000126777	fusion	papillary thyroid
NUP214	ENSG00000126883	fusion	AML, T-ALL
SMARCA4	ENSG00000127616	TSG	NSCLC, SCCOHT
AKAP9	ENSG00000127914	fusion	papillary thyroid
SPECC1	ENSG00000128487	fusion	JMML
POT1	ENSG00000128513	TSG	CLL
MLLT4	ENSG00000130396	oncogene, fusion	AL
CLIP1	ENSG00000130779	fusion	Spitzoid tumour
DNAJB1	ENSG00000132002	fusion	fibrolamellar hepatocellular carcinoma
RAF1	ENSG00000132155	oncogene, fusion	pilocytic astrocytoma, prostate
KRAS	ENSG00000133703	oncogene	pancreatic, colorectal, lung, thyroid, AML, other tumour types
DDB2	ENSG00000134574	oncogene, TSG	
APC	ENSG00000134982	TSG	colorectal, pancreatic, desmoid, hepatoblastoma, glioma, other CNS
LMO2	ENSG00000135363	oncogene, fusion	T-ALL
MDM2	ENSG00000135679	oncogene	sarcoma, glioma, colorectal, other tumour types
LCP1	ENSG00000136167	fusion	NHL
ABI1	ENSG00000136754	TSG, fusion	AML
KLF4	ENSG00000136826	oncogene, TSG	meningioma

XPA	ENSG00000136936	TSG	
USP8	ENSG00000138592	oncogene	corticotroph adenoma
NCOA2	ENSG00000140396	oncogene, fusion	AML, chondrosarcoma, rhabdomyosarcoma
POLG	ENSG00000140521	TSG	CRC
CDH11	ENSG00000140937	TSG, fusion	aneurysmal bone cyst
NCOR1	ENSG00000141027	TSG	breast
CLTC	ENSG00000141367	TSG, fusion	ALCL, renal
BRD4	ENSG00000141867	oncogene, fusion	lethal midline carcinoma of young people
AKT1	ENSG00000142208	oncogene	breast, colorectal, ovarian, NSCLC
ARNT	ENSG00000143437	oncogene, TSG, fusion	AML
ACKR3	ENSG00000144476	oncogene, fusion	lipoma
FANCD2	ENSG00000144554	TSG	
LPP	ENSG00000145012	oncogene, fusion	lipoma, leukaemia
MUC4	ENSG00000145113	oncogene	HNSCC
FIP1L1	ENSG00000145216	fusion	idiopathic hypereosinophilic syndrome
KDM6A	ENSG00000147050	oncogene, TSG	renal cell carcinoma, bladder carcinoma, oesophageal SCC, MM, medulloblastoma, T-ALL, other tumour types
ZMYM3	ENSG00000147130	TSG	CRC, breast cancer
NONO	ENSG00000147140	fusion	papillary renal
RPL10	ENSG00000147403	TSG	T-ALL
ZEB1	ENSG00000148516	oncogene	CCRCC, melanoma
TCF7L2	ENSG00000148737	oncogene, fusion	colorectal
ATM	ENSG00000149311	TSG	T-PLL
RAD17	ENSG00000152942	TSG	lymphoma, colon cancer
RGPD3	ENSG00000153165		endometrioid adenocarcinoma
RANBP2	ENSG00000153201	TSG, fusion	inflammatory myofibroblastic tumour
FLCN	ENSG00000154803	TSG	

EIF4A2	ENSG00000156976	fusion	NHL
CACNA1D	ENSG00000157388	oncogene	adrenal aldosterone producing adenoma
TNFRSF14	ENSG00000157873	TSG	follicular lymphoma
RUNX1	ENSG00000159216	oncogene, TSG, fusion	AML, pre B-ALL, T-ALL
FGFR4	ENSG00000160867	oncogene	rhabdomyosarcoma
FUBP1	ENSG00000162613	oncogene	oligodendroglioma
RBM15	ENSG00000162775	fusion	acute megakaryocytic leukaemia
ERCC3	ENSG00000163161	TSG	
ATP1A1	ENSG00000163399	oncogene, TSG	adrenal aldosterone producing adenoma
ELF3	ENSG00000163435	TSG	pancreatic cancer
FBLN2	ENSG00000163520	TSG	breast cancer, colorectal adenocarcinoma
PTPN13	ENSG00000163629	TSG	lung, NSCLC, gastric, peritoneal carcinomatosis
BAP1	ENSG00000163930	TSG	uveal melanoma, breast, NSCLC, RCC
PBRM1	ENSG00000163939	TSG	clear cell renal carcinoma, breast
PSIP1	ENSG00000164985	oncogene, fusion	AML
SYK	ENSG00000165025	oncogene, fusion	MDS, peripheral T-cell lymphoma
WNK2	ENSG00000165238	TSG	gastric cancer
FAT3	ENSG00000165323		SCC, colon adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma
NSD1	ENSG00000165671	fusion	AML
KMT2D	ENSG00000167548	oncogene, TSG	medulloblastoma, renal
AXIN2	ENSG00000168646	TSG	colorectal carcinoma, stomach carcinoma, hepatocellular carcinoma
GPHN	ENSG00000171723	fusion	AL
TAF15	ENSG00000172660	oncogene, fusion	extraskeletal myxoid chondrosarcoma, ALL
MYD88	ENSG00000172936	oncogene	ABC-DLBCL
CHD2	ENSG00000173575	TSG	melanoma, large intestine, CLL, monoclonal B lymphocytosis
RNF213	ENSG00000173821	fusion	ALCL

HRAS	ENSG00000174775	oncogene	infrequent sarcomas, rare other tumour types
SMAD2	ENSG00000175387	TSG	colorectal carcinoma, hepatocellular carcinoma
POLE	ENSG00000177084	TSG	colorectal carcinoma, endometrioid carcinoma, stomach carcinoma, skin cancer
TBL1XR1	ENSG00000177565	oncogene, TSG, fusion	splenic marginal zone lymphoma, primary central nervous system lymphoma, colorectal carcinoma, gallbladder carcinoma
CALR	ENSG00000179218	oncogene	MPN, MDS
GATA2	ENSG00000179348	oncogene	AML (CML blast transformation)
CIITA	ENSG00000179583	TSG, fusion	PMBL, Hodgkin lymphoma
EXT1	ENSG00000182197	TSG, fusion	
LCK	ENSG00000182866	oncogene, fusion	T-ALL
RBM10	ENSG00000182872	TSG	lung adenocarcinoma
EWSR1	ENSG00000182944	oncogene, fusion	Ewing sarcoma, desmoplastic small round cell tumour , ALL, clear cell sarcoma, sarcoma, myoepithelioma, mesothelioma
MED12	ENSG00000184634	TSG	uterine leiomyoma, fibroadenoma, phyllodes tumour
AMER1	ENSG00000184675	TSG	Wilms tumour
SEPT5	ENSG00000184702	fusion	AML
FANCA	ENSG00000187741	TSG	
FAT4	ENSG00000196159	TSG	lymphoma, pancreatic, head and neck, melanoma, hepatocellular carcinoma
TRRAP	ENSG00000196367	oncogene	melanoma
NCOR2	ENSG00000196498	TSG	prostate
ARHGEF12	ENSG00000196914	TSG, fusion	AML
SRC	ENSG00000197122	oncogene	colorectal cancer, endometrial carcinoma
SIRPA	ENSG00000198053	TSG	HNSCC, colorectal cancer, Lung SCC
MTOR	ENSG00000198793	oncogene	endometrial carcinoma, head and neck, clear cell renal cell carcinoma, anaplastic thyroid cancer, urothelial cell carcinoma, central nervous system tumours, testicular germ cell tumours and other tumour types
DAXX	ENSG00000204209	oncogene, TSG	pancreatic neuroendocrine tumour, paediatric glioblastoma
HLA-A	ENSG00000206503	fusion	Spitzoid tumour

MTCP1	ENSG00000214827	oncogene, fusion	T cell prolymphocytic leukaemia
FANCG	ENSG00000221829	TSG	
LSM14A	ENSG00000257103	fusion	Spitzoid tumour

Tabela 2. Tipos de *splicing* alternativo. Foi utilizado o programa SUPPA (Alamancos et al. 2014) para determinar o tipo de *splicing* das 6.187 novas isoformas. SE: éxons ignorados, RI: retenções de íntrons, A3: sítios alternativos 3', A5: sítios alternativos 5', AF: primeiro éxon alternativo, AL: último éxon alternativo, MX: éxons mutuamente excludentes, O: outros.

Transcript Id	Gene name	Splicing	Transcript Id	Gene name	Splicing	Transcript Id	Gene name	Splicing
TCONS_00000017	SAMD11	A5,AF,RI	TCONS_00057880	CTA-217 C2.1	O	TCONS_00027299	IGHA1	O
TCONS_00006902	AGRN	O	TCONS_00057891	CTA-941 F9.9	A3	TCONS_00027300	IGHA1	O
TCONS_00006910	PUSL1	A3	TCONS_00057892	CTA-941 F9.9	O	TCONS_00027301	IGHA1	O
TCONS_00000033	PUSL1	O	TCONS_00057905	CELSR1	A3	TCONS_00027304	IGHG1	O
TCONS_00000034	PUSL1	A3	TCONS_00057912	BRD1	A3	TCONS_00027305	IGHG1	O
TCONS_00000046	VWA1	O	TCONS_00057910	BRD1	O	TCONS_00027308	IGHG3	O
TCONS_00006914	ATAD3B	A3,RI	TCONS_00058396	TUBGC P6	RI	TCONS_00027309	IGHM	O
TCONS_00006916	ATAD3B	SE	TCONS_00057929	TUBGC P6	RI	TCONS_00027310	IGHM	O
TCONS_00000072	RER1	O	TCONS_00057930	TUBGC P6	RI	TCONS_00027311	IGHM	O
TCONS_00000078	TNFRSF14	A3,RI	TCONS_00057931	TUBGC P6	RI	TCONS_00027331	IGHV4-28	O
TCONS_00006926	TNFRSF14	A3	TCONS_00057932	TUBGC P6	A3,RI	TCONS_00027333	IGHV4-61	O
TCONS_00000085	RP3-395 M20.9	O	TCONS_00058397	TUBGC P6	A3,RI	TCONS_00027336	IGHV4-34	O
TCONS_00000090	ARHGEF16	A5	TCONS_00057934	MAPK12	A3,RI	TCONS_00027349	IGHV1-69	O
TCONS_00006928	ARHGEF16	A5,RI	TCONS_00057935	MAPK12	A3	TCONS_00028145	RP11-603B24.1	O
TCONS_00000098	SMIM1	O	TCONS_00057936	MAPK11	RI	TCONS_00028149	TUBGC P5	RI
TCONS_00000109	RNF207	A5,RI	TCONS_00057937	MAPK11	RI	TCONS_00028150	TUBGC P5	A3,SE

TCONS_00000110	RNF207	RI	TCONS_00058399	MAPK11	RI	TCONS_00028157	CYFIP1	RI,SE
TCONS_00000111	RNF207	A3,RI	TCONS_00058400	PLXNB2	SE	TCONS_00030555	SNHG14	SE
TCONS_00000112	RNF207	A5	TCONS_00057947	SBF1	RI	TCONS_00030560	HERC2P9	SE
TCONS_00006932	RNF207	O	TCONS_00058403	SBF1	RI	TCONS_00030561	HERC2P9	A5,SE
TCONS_00000116	ZBTB48	A5	TCONS_00058404	SBF1	RI	TCONS_00028180	HERC2P9	A5,SE
TCONS_00006937	PER3	A5	TCONS_00058405	SBF1	RI	TCONS_00028182	WHAMMP2	A5,SE
TCONS_00000137	PER3	RI	TCONS_00058407	TYMP	O	TCONS_00028185	RP11-578F21.12	A3,A5
TCONS_00000138	PER3	A3,A5	TCONS_00058408	TYMP	O	TCONS_00030571	GOLGA8Q	O
TCONS_00000139	PER3	RI	TCONS_00057956	TYMP	O	TCONS_00030572	CTD-3092A11.1	O
TCONS_00000158	H6PD	A3	TCONS_00057957	TYMP	A3	TCONS_00030574	CTD-3092A11.1	SE
TCONS_00000159	H6PD	O	TCONS_00057958	TYMP	A3,RI	TCONS_00028198	GOLGA8Q	O
TCONS_00000170	PIK3CD	A3,AF	TCONS_00058409	CHKB-CPT1B	A3,A5,RI,SE	TCONS_00028199	GOLGA8Q	O
TCONS_00000171	PIK3CD	A3,RI	TCONS_00058410	CHKB-CPT1B	A3,RI	TCONS_00030577	GOLGA8H	O
TCONS_00000182	KIF1B	AF,SE	TCONS_00057965	CHKB-CPT1B	RI	TCONS_00028220	GOLGA8N	O
TCONS_00000201	TARDBP	O	TCONS_00058413	RABL2B	RI	TCONS_00030613	EIF2AK4	O
TCONS_00000202	TARDBP	O	TCONS_00057976	RABL2B	RI	TCONS_00030620	BAHD1	A3,AF
TCONS_00000203	TARDBP	O	TCONS_00057977	RABL2B	O	TCONS_00028292	BAHD1	A3
TCONS_00006962	FBXO44	SE	TCONS_00057978	RABL2B	O	TCONS_00028296	RAD51	A5
TCONS_00006963	FBXO44	RI	TCONS_00058416	CHL1	AF,SE	TCONS_00028307	ZFYVE19	O
TCONS_00000216	FBXO44	O	TCONS_00062740	CNTN4	SE	TCONS_00030623	ZFYVE19	O

TCONS_000 00217	FBXO44	SE	TCONS_000 58421	CNTN4	A3	TCONS_000 28312	SPINT1	A5
TCONS_000 06965	FBXO6	AF	TCONS_000 62744	ITPR1	SE	TCONS_000 28336	NUSAP1	A3
TCONS_000 06967	MFN2	A3	TCONS_000 58436	ITPR1	RI,SE	TCONS_000 28350	MGA	A3,RI
TCONS_000 00237	MFN2	A3,SE	TCONS_000 58441	BHLHE4 0	RI	TCONS_000 30636	PLA2G4 B	O
TCONS_000 00241	MIIP	O	TCONS_000 62746	EDEM1	O	TCONS_000 30642	RP11-16 4J13.1	O
TCONS_000 06993	CELA2A	O	TCONS_000 62762	OGG1	O	TCONS_000 28400	CCNDB P1	SE
TCONS_000 06994	CELA2A	O	TCONS_000 58539	IL17RC	A5,SE	TCONS_000 30653	TUBGC P4	SE
TCONS_000 00294	CELA2B	SE	TCONS_000 58540	IL17RC	A5,SE	TCONS_000 28410	CKMT1 B	A3
TCONS_000 07005	PLEKH M2	A3,RI	TCONS_000 62766	IL17RC	A5	TCONS_000 28411	CKMT1 B	O
TCONS_000 00307	PLEKH M2	RI	TCONS_000 62767	IL17RC	A5,RI,SE	TCONS_000 28412	CKMT1 B	A3
TCONS_000 00308	PLEKH M2	A3,A5, SE	TCONS_000 62768	IL17RC	SE	TCONS_000 28413	CKMT1 B	A3,RI
TCONS_000 00309	PLEKH M2	A3,RI	TCONS_000 62770	PRRT3- AS1	A5	TCONS_000 28416	CKMT1 A	A3
TCONS_000 00312	FBLIM1	A3,A5	TCONS_000 58545	FANCD2	AF,SE	TCONS_000 28439	CASC4	O
TCONS_000 00313	FBLIM1	O	TCONS_000 58589	TSEN2	AF,RI	TCONS_000 28440	CASC4	SE
TCONS_000 00314	FBLIM1	A3	TCONS_000 58591	TSEN2	RI	TCONS_000 28474	DUOXA 2	O
TCONS_000 00315	FBLIM1	A5	TCONS_000 58594	HDAC11	SE	TCONS_000 28481	SPATA5 L1	SE
TCONS_000 07007	FBLIM1	A5	TCONS_000 58599	FBLN2	O	TCONS_000 28521	GALK2	AF,SE
TCONS_000 07010	SPEN	A5	TCONS_000 62781	TMEM4 3	RI	TCONS_000 30671	GALK2	AF,MX,S E
TCONS_000 07016	SZRD1	SE	TCONS_000 58609	CCDC17 4	RI	TCONS_000 28539	USP8	A5
TCONS_000 00333	SZRD1	SE	TCONS_000 58615	FGD5	O	TCONS_000 28540	USP8	SE

TCONS_000 00334	SZRD1	A3,SE	TCONS_000 58653	PLCL2	O	TCONS_000 28542	USP8	A3
TCONS_000 07018	MST1P2	A3,SE	TCONS_000 58818	GOLGA 4	SE	TCONS_000 30676	USP8	SE
TCONS_000 00350	CROCC	A5,RI	TCONS_000 58817	GOLGA 4	SE	TCONS_000 30677	USP8	SE
TCONS_000 00353	PADI1	RI	TCONS_000 62997	GOLGA 4	SE	TCONS_000 28545	USP8	O
TCONS_000 00354	PADI1	RI,SE	TCONS_000 63001	CTDSPL	O	TCONS_000 28547	RP11-12 OK9.2	O
TCONS_000 00356	PADI1	SE	TCONS_000 63003	MYD88	A5	TCONS_000 28591	PIGB	A5
TCONS_000 00369	PQLC2	O	TCONS_000 63012	ACVR2B	A5	TCONS_000 28593	PIGB	A5,RI
TCONS_000 00403	PINK1	O	TCONS_000 63023	TRAK1	A5	TCONS_000 28655	FAM81A	O
TCONS_000 00405	NBPF3	O	TCONS_000 58922	TRAK1	A5	TCONS_000 28660	GCNT3	AL
TCONS_000 07028	CELA3B	O	TCONS_000 58927	TRAK1	A5	TCONS_000 28661	GCNT3	AL
TCONS_000 00421	LINC003 39	SE	TCONS_000 58932	SS18L2	A3	TCONS_000 30774	TLN2	AF,SE
TCONS_000 07038	ZBTB40	RI,SE	TCONS_000 63026	NKTR	RI,SE	TCONS_000 28671	TLN2	O
TCONS_000 00442	C1QC	A5	TCONS_000 58935	NKTR	A3,RI	TCONS_000 30779	RP11-32 1G12.1	A3
TCONS_000 00454	KDM1A	SE	TCONS_000 58936	NKTR	A3,RI,SE	TCONS_000 28712	USP3	SE
TCONS_000 00455	KDM1A	SE	TCONS_000 58979	ZNF502	A5	TCONS_000 30783	USP3	SE
TCONS_000 00461	RPL11	A5	TCONS_000 59016	NBEAL2	RI,SE	TCONS_000 28727	ZNF609	O
TCONS_000 00495	RCAN3	AF	TCONS_000 59017	NBEAL2	RI,SE	TCONS_000 30796	DIS3L	A5
TCONS_000 07049	RCAN3	A5	TCONS_000 59018	NBEAL2	A3,RI,SE	TCONS_000 30797	DIS3L	AF
TCONS_000 00542	MTFR1L	AF,RI	TCONS_000 63043	NBEAL2	A3,RI	TCONS_000 28795	IQCH	O
TCONS_000 00555	CEP85	O	TCONS_000 63045	NBEAL2	RI	TCONS_000 28796	IQCH	SE

TCONS_00000556	CEP85	O	TCONS_00059026	PTPN23	A3,RI	TCONS_00030814	GLCE	AL
TCONS_00000610	WDTC1	RI	TCONS_00059027	PTPN23	RI	TCONS_00028817	KIF23	SE
TCONS_00000618	SYTL1	A3	TCONS_00059030	DHX30	A3,SE	TCONS_00030832	NEO1	A3,A5,SE
TCONS_00007085	SYTL1	A3,RI	TCONS_00063051	TMA7	A3	TCONS_00030833	NEO1	A3,SE
TCONS_00007086	SYTL1	A3,A5,RI	TCONS_00059043	ATRIP	A5,SE	TCONS_00028876	UBL7-A S1	SE
TCONS_00000619	SYTL1	O	TCONS_00063053	ARIH2	A5,SE	TCONS_00030840	UBL7-A S1	A5,SE
TCONS_00007098	RCC1	A5,SE	TCONS_00063057	P4HTM	O	TCONS_00028893	SCAMP 5	SE
TCONS_00000661	RCC1	A5	TCONS_00063062	KLHDC8 B	O	TCONS_00028894	SCAMP 5	SE
TCONS_00000679	EPB41	A3	TCONS_00059065	KLHDC8 B	RI	TCONS_00028913	NEIL1	A3
TCONS_00000680	EPB41	A3,SE	TCONS_00063063	APEH	RI,SE	TCONS_00030853	NEIL1	SE
TCONS_00007103	EPB41	A3	TCONS_00059101	SEMA3F	A5,SE	TCONS_00028952	DNAJA4	SE
TCONS_00000689	ZCCHC 17	A5,SE	TCONS_00063071	SLC38A 3	A5	TCONS_00028954	DNAJA4	O
TCONS_00000718	IQCC	A5,RI	TCONS_00063072	SLC38A 3	A5,RI	TCONS_00030865	IREB2	A5
TCONS_00000720	EIF3I	O	TCONS_00059114	SEMA3 B	A3,RI	TCONS_00028982	CHRNA 5	A5
TCONS_00000727	LCK	A3,AF,RI	TCONS_00059115	SEMA3 B	A3,RI	TCONS_00028983	CHRNA 5	A5
TCONS_00000729	LCK	A3	TCONS_00059134	MAPKA PK3	A5	TCONS_00028984	CHRNA 5	A5
TCONS_00007116	HDAC1	RI	TCONS_00059135	MAPKA PK3	A5,SE	TCONS_00028986	CHRNA 5	O
TCONS_00007126	ZNF362	A3	TCONS_00063083	PARP3	O	TCONS_00029044	RP11-76 114.3	O
TCONS_00007127	ZSCAN2 0	A5	TCONS_00059152	PARP3	RI	TCONS_00029051	UBE2Q2 P2	A3,AF,SE
TCONS_00000765	GJB4	A5	TCONS_00059156	ABHD14 A-ACY1	AF	TCONS_00030888	RP11-15 2F13.7	O

TCONS_000 00766	GJB4	SE	TCONS_000 59166	PPM1M	O	TCONS_000 29059	RP11-15 2F13.7	A3,A5
TCONS_000 00778	ZMYM4	SE	TCONS_000 59169	DNAH1	A3,SE	TCONS_000 30893	RP11-18 2J1.16	O
TCONS_000 00788	AGO4	AF	TCONS_000 63088	DNAH1	RI	TCONS_000 29114	AKAP13	SE
TCONS_000 00814	SH3D21	O	TCONS_000 63089	DNAH1	RI	TCONS_000 29115	AKAP13	A3,SE
TCONS_000 00815	SH3D21	RI,SE	TCONS_000 59172	PHF7	A5	TCONS_000 29119	AKAP13	O
TCONS_000 00831	UTP11L	O	TCONS_000 59173	PHF7	O	TCONS_000 29146	FANCI	A5
TCONS_000 07161	PPIE	A5	TCONS_000 59181	STAB1	RI	TCONS_000 29147	FANCI	A5
TCONS_000 00871	MFSD2 A	A3,A5	TCONS_000 63093	STAB1	RI	TCONS_000 29149	FANCI	AF,RI
TCONS_000 00899	ZFP69	O	TCONS_000 63094	GNL3	A5,RI	TCONS_000 29150	FANCI	AF
TCONS_000 07184	ERMAP	A5	TCONS_000 63095	GNL3	O	TCONS_000 30931	ZNF710	AF
TCONS_000 07189	SZT2	SE	TCONS_000 59195	ITIH3	O	TCONS_000 30932	ZNF710	AF
TCONS_000 07190	SZT2	RI,SE	TCONS_000 63099	CACNA 1D	SE	TCONS_000 29155	ZNF710	O
TCONS_000 00964	SZT2	RI,SE	TCONS_000 59212	APPL1	O	TCONS_000 30935	SEMA4 B	O
TCONS_000 00965	SZT2	RI,SE	TCONS_000 59225	SLMAP	MX,SE	TCONS_000 30937	SEMA4 B	O
TCONS_000 00967	SZT2	RI	TCONS_000 59226	SLMAP	SE	TCONS_000 29199	FURIN	A5
TCONS_000 00989	DPH2	O	TCONS_000 59227	SLMAP	SE	TCONS_000 30959	FURIN	AF
TCONS_000 07204	CCDC24	A3,AF	TCONS_000 59228	SLMAP	O	TCONS_000 30960	FURIN	AF
TCONS_000 07205	DMAP1	A3,RI	TCONS_000 63108	SLMAP	SE	TCONS_000 29201	MAN2A2	O
TCONS_000 07206	RNF220	O	TCONS_000 63109	SLMAP	SE	TCONS_000 30962	MAN2A2	A3
TCONS_000 01020	PLK3	RI	TCONS_000 59244	FLNB	SE	TCONS_000 30963	MAN2A2	RI

TCONS_000 01021	PLK3	RI	TCONS_000 59263	PXK	SE	TCONS_000 30967	UNC45A	RI
TCONS_000 07210	AKR1A1	RI	TCONS_000 63119	PXK	SE	TCONS_000 29207	UNC45A	RI
TCONS_000 07211	AKR1A1	RI,SE	TCONS_000 59291	ATXN7	AF,SE	TCONS_000 30968	UNC45A	RI
TCONS_000 01037	AKR1A1	SE	TCONS_000 63131	ADAMT S9-AS2	O	TCONS_000 29216	SLCO3A 1	AL
TCONS_000 01038	AKR1A1	SE	TCONS_000 63143	RP11-81 N13.1	O	TCONS_000 30989	CHD2	SE
TCONS_000 01059	TSPAN1	AF	TCONS_000 59389	RP11-15 9G9.5	O	TCONS_000 29241	MCTP2	AF,SE
TCONS_000 01062	TSPAN1	AF	TCONS_000 63163	CRYBG 3	O	TCONS_000 29257	CTD-21 47F2.1	O
TCONS_000 01070	RAD54L	O	TCONS_000 59433	TBC1D2 3	O	TCONS_000 29260	IGF1R	O
TCONS_000 01082	FAAH	A3,RI	TCONS_000 63173	TMEM4 5A	SE	TCONS_000 29261	IGF1R	O
TCONS_000 01083	FAAH	RI	TCONS_000 59450	GPR128	SE	TCONS_000 29263	IGF1R	A3,A5
TCONS_000 01118	OSBPL9	SE	TCONS_000 59498	ZPLD1	O	TCONS_000 29294	WASH3 P	A5
TCONS_000 01143	PRPF38 A	O	TCONS_000 59520	HHLA2	A3	TCONS_000 29296	WASH3 P	A5,RI
TCONS_000 01163	LRRC42	MX	TCONS_000 59522	DZIP3	A5	TCONS_000 29297	WASH3 P	A3,A5,RI
TCONS_000 01171	ACOT11	AF	TCONS_000 59602	PHLDB2	RI,SE	TCONS_000 31019	WASH3 P	A5,RI
TCONS_000 01172	MROH7- TTC4	O	TCONS_000 59613	C3orf52	O	TCONS_000 29299	WASH3 P	O
TCONS_000 01179	TMEM6 1	AF	TCONS_000 63198	C3orf52	O	TCONS_000 29305	HERC2 P3	RI
TCONS_000 07240	FGGY	O	TCONS_000 63199	C3orf52	O	TCONS_000 31026	NIPA2	A5,SE
TCONS_000 07243	INADL	SE	TCONS_000 59637	BOC	A5	TCONS_000 29315	NIPA2	SE
TCONS_000 07265	RAVER2	O	TCONS_000 59638	BOC	A3,A5	TCONS_000 29316	NIPA2	O
TCONS_000 07267	LEPR	AL	TCONS_000 59655	ZDHHC 23	O	TCONS_000 29317	NIPA2	A5

TCONS_000 01368	FAM73A	A3	TCONS_000 59656	ZDHHC 23	A3	TCONS_000 31028	WHAMM P3	SE
TCONS_000 01392	IFI44L	SE	TCONS_000 63212	ZDHHC 23	A3	TCONS_000 29330	HERC2 P2	RI,SE
TCONS_000 01394	IFI44L	O	TCONS_000 59675	LSAMP- AS1	O	TCONS_000 29333	HERC2 P2	A3,RI
TCONS_000 01400	LPHN2	SE	TCONS_000 63220	ADPRH	A3	TCONS_000 29331	HERC2 P2	RI,SE
TCONS_000 07308	LPHN2	MX,S E	TCONS_000 59694	PLA1A	SE	TCONS_000 31038	HERC2	O
TCONS_000 07309	LPHN2	SE	TCONS_000 59728	RP11-29 9J3.8	O	TCONS_000 29355	HERC2	RI
TCONS_000 01415	SAMD13	SE	TCONS_000 59753	KALRN	A3,A5,AF, RI,SE	TCONS_000 29356	HERC2	RI
TCONS_000 01430	CYR61	O	TCONS_000 63243	KALRN	A3,A5,AF	TCONS_000 31039	RP11-57 8F21.2	O
TCONS_000 01462	GBP1P1	O	TCONS_000 59780	ENPP7P 4	RI	TCONS_000 31047	GOLGA 8R	RI
TCONS_000 01463	LRRC8B	O	TCONS_000 59785	PLXNA1	O	TCONS_000 29371	GOLGA 8R	AF
TCONS_000 01484	KIAA110 7	O	TCONS_000 63252	PLXNA1	O	TCONS_000 29384	GOLGA 8O	O
TCONS_000 07340	SLC44A 3	A3,A5	TCONS_000 59787	PLXNA1	RI	TCONS_000 29385	GOLGA 8O	AF
TCONS_000 01529	SLC44A 3	A3	TCONS_000 59792	PODXL2	O	TCONS_000 29386	RP11-63 2K20.2	A5,MX
TCONS_000 07341	RP11-57 H12.6	AF	TCONS_000 59801	KBTBD1 2	RI	TCONS_000 31057	RP11-63 2K20.2	A5,MX
TCONS_000 07342	RP11-57 H12.6	O	TCONS_000 63254	SEC61A 1	A5	TCONS_000 31058	RP11-63 2K20.7	A5
TCONS_000 07344	RWDD3	A5	TCONS_000 59802	SEC61A 1	O	TCONS_000 29392	RP11-63 2K20.7	A5,SE
TCONS_000 01541	RWDD3	O	TCONS_000 59803	SEC61A 1	RI	TCONS_000 31060	RP11-63 2K20.7	A5
TCONS_000 07345	RWDD3	A5	TCONS_000 63268	ACAD9	O	TCONS_000 29398	FMN1	O
TCONS_000 01591	SNX7	SE	TCONS_000 59837	ACAD9	O	TCONS_000 29425	LPCAT4	O
TCONS_000 01592	SNX7	SE	TCONS_000 59838	ACAD9	O	TCONS_000 29426	LPCAT4	RI

TCONS_000 01605	HIAT1	O	TCONS_000 63275	IFT122	A3,RI,SE	TCONS_000 29429	GOLGA 8B	O
TCONS_000 01609	TRMT13	A3	TCONS_000 59884	NUDT16 P	RI	TCONS_000 31068	GJD2	A5
TCONS_000 01610	TRMT13	RI,SE	TCONS_000 63280	DNAJC1 3	RI	TCONS_000 29451	MEIS2	SE
TCONS_000 07360	TRMT13	A3,SE	TCONS_000 63282	UBA5	O	TCONS_000 29452	MEIS2	RI
TCONS_000 07361	TRMT13	O	TCONS_000 59959	MRAS	A5	TCONS_000 29480	BMF	A3
TCONS_000 07363	RTCA	RI	TCONS_000 60047	U2SUR P	A5,SE	TCONS_000 29481	BMF	O
TCONS_000 01629	RP11-42 1L21.3	O	TCONS_000 63349	CPB1	O	TCONS_000 29487	PLCB2	RI
TCONS_000 07373	RNPC3	A3	TCONS_000 63350	CPB1	O	TCONS_000 31116	RMDN3	A5,RI
TCONS_000 01636	RNPC3	O	TCONS_000 60085	HPS3	A3	TCONS_000 29505	PPP1R1 4D	SE
TCONS_000 01639	RNPC3	A3	TCONS_000 60099	RP11-16 7H9.4	O	TCONS_000 29509	RP11-53 2F12.5	A3,SE
TCONS_000 01640	RNPC3	O	TCONS_000 60116	RP11-64 D22.2	SE	TCONS_000 31120	RHOV	O
TCONS_000 07378	AMY2A	O	TCONS_000 60117	RP11-64 D22.2	O	TCONS_000 29518	NDUFA F1	A3,A5
TCONS_000 07379	AMY2A	SE	TCONS_000 60118	RP11-64 D22.2	O	TCONS_000 29519	NDUFA F1	A5,SE
TCONS_000 07380	AMY2A	O	TCONS_000 60119	RP11-64 D22.2	SE	TCONS_000 31124	TMEM8 7A	O
TCONS_000 01645	AMY1A	O	TCONS_000 60121	RP11-64 D22.2	RI,SE	TCONS_000 29534	TMEM8 7A	MX
TCONS_000 01646	AMY1A	O	TCONS_000 60126	AADAC	O	TCONS_000 29537	ZNF106	O
TCONS_000 01660	PRPF38 B	A5,SE	TCONS_000 60127	AADAC	O	TCONS_000 29557	ZSCAN2 9	O
TCONS_000 01677	KIAA132 4	O	TCONS_000 60158	MME	AF	TCONS_000 29564	PPIP5K 1	A3,RI
TCONS_000 01699	AMPD2	RI,SE	TCONS_000 60211	IQCJ-SC HIP1	O	TCONS_000 29565	PPIP5K 1	A3,RI,SE
TCONS_000 01700	AMPD2	RI	TCONS_000 60212	IQCJ-SC HIP1	O	TCONS_000 29593	DUOX2	O

TCONS_000 01702	AMPD2	O	TCONS_000 60223	SMC4	RI,SE	TCONS_000 31144	DUOX2	RI
TCONS_000 07396	RBM15	SE	TCONS_000 63383	SMC4	RI	TCONS_000 29597	DUOXA 1	O
TCONS_000 01731	CYMP	SE	TCONS_000 63384	SMC4	A3	TCONS_000 29598	DUOXA 1	A5
TCONS_000 01732	CYMP	O	TCONS_000 60256	MYNN	SE	TCONS_000 29599	DUOXA 1	A3,A5
TCONS_000 01733	CD53	O	TCONS_000 60265	GPR160	A5,SE	TCONS_000 31167	RP11-51 9G16.5	O
TCONS_000 01774	LRIG2	O	TCONS_000 60273	SKIL	A5,RI	TCONS_000 29645	HDC	O
TCONS_000 01803	ATP1A1	A5,AF	TCONS_000 60348	TTC14	AL	TCONS_000 29647	HDC	O
TCONS_000 01804	ATP1A1	AF	TCONS_000 63424	TTC14	AL	TCONS_000 29649	GABPB1	SE
TCONS_000 07419	ATP1A1	AF	TCONS_000 60385	EIF2B5	RI	TCONS_000 31188	SPPL2A	A5
TCONS_000 01818	WDR3	A5	TCONS_000 60386	EIF2B5	RI	TCONS_000 31189	SPPL2A	RI
TCONS_000 07468	SRGAP 2C	O	TCONS_000 63436	EIF2B5	A5	TCONS_000 29660	SPPL2A	SE
TCONS_000 01881	NBPF8	O	TCONS_000 63440	PSMD2	AF	TCONS_000 29671	DMXL2	SE
TCONS_000 07481	NBPF8	RI	TCONS_000 60396	EPHB3	O	TCONS_000 29670	DMXL2	A3,SE
TCONS_000 01884	NBPF8	O	TCONS_000 60401	VPS8	A3,RI,SE	TCONS_000 31201	FAM214 A	A5
TCONS_000 01889	RP11-64 0M9.2	MX,S E	TCONS_000 63445	VPS8	RI,SE	TCONS_000 29744	RFX7	O
TCONS_000 01890	RP11-64 0M9.2	MX,S E	TCONS_000 63447	VPS8	RI,SE	TCONS_000 29769	SLTM	A3,SE
TCONS_000 07484	NBPF9	RI	TCONS_000 63451	VPS8	RI,SE	TCONS_000 29771	SLTM	A3
TCONS_000 07485	NBPF9	O	TCONS_000 60434	EIF4A2	RI,SE	TCONS_000 31218	SLTM	RI
TCONS_000 07494	RBM8A	O	TCONS_000 60469	LPP	AF,SE	TCONS_000 31219	SLTM	A3,AF
TCONS_000 01936	ITGA10	RI	TCONS_000 60474	LPP	AF	TCONS_000 29800	ANXA2	O

TCONS_000 01937	PIAS3	AF	TCONS_000 60495	CLDN16	O	TCONS_000 31238	HERC1	RI
TCONS_000 01938	PIAS3	A5,AF	TCONS_000 60525	TMEM4 4-AS1	SE	TCONS_000 31240	HERC1	A3,A5,RI
TCONS_000 01939	PIAS3	AF,RI	TCONS_000 60535	SDHAP2	SE	TCONS_000 31241	HERC1	A3,A5
TCONS_000 01940	PIAS3	AF	TCONS_000 60543	PIGX	SE	TCONS_000 29851	HERC1	A3
TCONS_000 07503	GPR89B	RI	TCONS_000 60549	PIGX	SE	TCONS_000 29856	HERC1	A5
TCONS_000 07504	GPR89B	O	TCONS_000 63471	PIGX	SE	TCONS_000 29857	HERC1	A5,RI
TCONS_000 01963	GPR89B	O	TCONS_000 60560	NCBP2- AS1	O	TCONS_000 31246	HERC1	RI
TCONS_000 07505	RP11-49 5P10.1	O	TCONS_000 60566	DLG1-A S1	A5	TCONS_000 31249	SPG21	SE
TCONS_000 07506	NBPF15	A3	TCONS_000 60580	LRCH3	SE	TCONS_000 31253	VWA9	O
TCONS_000 07507	NBPF15	A3,RI	TCONS_000 60601	FAM157 A	O	TCONS_000 31254	VWA9	O
TCONS_000 01999	FCGR1 C	A3	TCONS_000 60603	FAM157 A	O	TCONS_000 31261	DENND 4A	A3,AF,S E
TCONS_000 02009	HIST2H 4A	A5	TCONS_000 63503	AC0262 02.3	O	TCONS_000 31266	RP11-79 8K3.2	A3
TCONS_000 07519	PLEKH O1	O	TCONS_000 60639	LMCD1- AS1	O	TCONS_000 29951	IQCH-A S1	O
TCONS_000 02025	CA14	O	TCONS_000 63514	RPUSD 3	RI	TCONS_000 29955	CLN6	O
TCONS_000 02027	C1orf54	O	TCONS_000 63518	CIDEC	AF	TCONS_000 31275	RP11-25 3M7.1	O
TCONS_000 02036	PRPF3	SE	TCONS_000 60676	FANCD2 OS	O	TCONS_000 30006	PKM	MX
TCONS_000 02037	PRPF3	A3,RI, SE	TCONS_000 60708	RAF1	SE	TCONS_000 30021	PARP6	A3,A5,RI ,SE
TCONS_000 07521	PRPF3	SE	TCONS_000 60725	IQSEC1	A3	TCONS_000 30022	PARP6	A5,RI,S E
TCONS_000 07522	PRPF3	A3,A5	TCONS_000 63530	IQSEC1	O	TCONS_000 30023	PARP6	A5,RI,S E
TCONS_000 02049	ECM1	O	TCONS_000 60770	FGD5-A S1	A5	TCONS_000 30024	PARP6	A3,A5,RI ,SE

TCONS_000 02058	ADAMT SL4	RI	TCONS_000 60775	MRPS25	O	TCONS_000 30040	ADPGK	A3,A5,RI
TCONS_000 02071	SETDB1	A3	TCONS_000 63545	HACL1	SE	TCONS_000 31294	UBL7	SE
TCONS_000 02072	SETDB1	A3,RI	TCONS_000 63547	ANKRD 28	AF	TCONS_000 30079	ULK3	A5,RI
TCONS_000 07533	SETDB1	A3,RI	TCONS_000 63569	THRB	A3,A5	TCONS_000 30103	MAN2C 1	A3,RI
TCONS_000 02078	ANXA9	RI	TCONS_000 60840	THRB	A5	TCONS_000 30104	MAN2C 1	RI
TCONS_000 07535	ANXA9	O	TCONS_000 60841	THRB	O	TCONS_000 30105	MAN2C 1	A3,SE
TCONS_000 07537	PRUNE	A3,SE	TCONS_000 60900	CLASP2	SE	TCONS_000 30106	MAN2C 1	A5,RI
TCONS_000 07538	PRUNE	SE	TCONS_000 60908	TRANK1	SE	TCONS_000 31299	MAN2C 1	RI
TCONS_000 02112	CGN	RI	TCONS_000 60910	TRANK1	SE	TCONS_000 31300	MAN2C 1	A3
TCONS_000 07548	CGN	RI	TCONS_000 63608	GORAS P1	RI	TCONS_000 30120	SNUPN	O
TCONS_000 02128	OAZ3	AF	TCONS_000 60983	ZNF445	RI	TCONS_000 31308	NRG4	SE
TCONS_000 02131	AL4509 92.2	O	TCONS_000 63636	ZDHHC 3	SE	TCONS_000 30166	PEAK1	O
TCONS_000 02134	SPRR1A	A3	TCONS_000 63641	LTF	O	TCONS_000 30167	PEAK1	O
TCONS_000 02139	BX4701 02.3	O	TCONS_000 61029	CCDC12	O	TCONS_000 30168	PEAK1	MX
TCONS_000 02156	NPR1	RI	TCONS_000 61030	CCDC12	SE	TCONS_000 31318	PEAK1	O
TCONS_000 07556	SLC27A 3	RI	TCONS_000 61043	SCAP	A3	TCONS_000 31320	PEAK1	O
TCONS_000 07558	UBAP2L	RI	TCONS_000 61056	MAP4	A3,SE	TCONS_000 31321	PEAK1	O
TCONS_000 02180	UBAP2L	A5,SE	TCONS_000 61057	MAP4	A3,SE	TCONS_000 30188	CHRNA 3	O
TCONS_000 02190	ATP8B2	AF	TCONS_000 61058	MAP4	A3,A5,SE	TCONS_000 30261	AC1039 65.1	SE
TCONS_000 02204	FLAD1	RI,SE	TCONS_000 61065	CDC25A	O	TCONS_000 30267	UBE2Q2 P1	A5,MX,R I,SE

TCONS_000 02205	FLAD1	RI	TCONS_000 61091	SHISA5	A3	TCONS_000 30268	UBE2Q2 P1	A5,RI,S E
TCONS_000 02221	SLC50A 1	O	TCONS_000 61104	COL7A1	RI	TCONS_000 30269	UBE2Q2 P1	A5,RI,S E
TCONS_000 02231	MTX1P1	O	TCONS_000 61105	COL7A1	O	TCONS_000 30282	NMB	A3
TCONS_000 02232	HCN3	RI	TCONS_000 63662	UQCRC 1	A5	TCONS_000 31356	RP11-56 1C5.4	A3,SE
TCONS_000 07575	FDPS	O	TCONS_000 61110	SLC26A 6	O	TCONS_000 31361	DET1	RI
TCONS_000 02234	RUSC1	A3	TCONS_000 61111	SLC26A 6	A3	TCONS_000 30316	POLG	O
TCONS_000 02235	RUSC1	SE	TCONS_000 61112	SLC26A 6	A3,RI	TCONS_000 30317	POLG	RI,SE
TCONS_000 02236	RUSC1	SE	TCONS_000 63663	SLC26A 6	RI	TCONS_000 31369	PLIN1	O
TCONS_000 02247	MSTO1	RI	TCONS_000 61121	IP6K2	A3,A5,RI	TCONS_000 31370	PLIN1	O
TCONS_000 02248	MSTO1	A5	TCONS_000 61133	SLC25A 20	RI,SE	TCONS_000 31371	PLIN1	O
TCONS_000 07581	MSTO1	O	TCONS_000 63668	SLC25A 20	SE	TCONS_000 31372	PLIN1	O
TCONS_000 07585	TSACC	A5	TCONS_000 63670	DALRD3	A3,RI	TCONS_000 30325	ANPEP	O
TCONS_000 02285	TSACC	A3	TCONS_000 61139	DALRD3	RI	TCONS_000 30327	ANPEP	AF
TCONS_000 02295	RRNAD 1	A5,RI	TCONS_000 61140	DALRD3	A3	TCONS_000 31378	CIB1	RI
TCONS_000 07589	PEAR1	O	TCONS_000 61146	QRICH1	RI	TCONS_000 30346	RP11-38 7D10.2	O
TCONS_000 07590	CD1D	O	TCONS_000 63675	QRICH1	RI,SE	TCONS_000 30351	PRC1	O
TCONS_000 02306	CD1D	A5	TCONS_000 61155	QARS	O	TCONS_000 30352	PRC1	SE
TCONS_000 02307	CD1D	RI	TCONS_000 63679	LAMB2	RI	TCONS_000 30356	VPS33B	A3,RI
TCONS_000 02308	CD1D	SE	TCONS_000 63680	LAMB2	RI	TCONS_000 31382	VPS33B	A5
TCONS_000 02310	CD1C	O	TCONS_000 63681	LAMB2	RI	TCONS_000 30374	CTD-25 3611.1	O

TCONS_000 02318	IFI16	SE	TCONS_000 61164	USP4	SE	TCONS_000 30375	CTD-25 36I1.1	AL
TCONS_000 07591	IFI16	SE	TCONS_000 61165	USP4	O	TCONS_000 30399	LYSMD4	SE
TCONS_000 02340	SLAMF8	O	TCONS_000 61178	AMT	RI	TCONS_000 30400	LYSMD4	SE
TCONS_000 07593	RP11-52 8G1.2	SE	TCONS_000 63692	AMT	O	TCONS_000 31410	TARSL2	SE
TCONS_000 07595	KLHDC9	O	TCONS_000 61185	NICN1	O	TCONS_000 31426	ITFG3	A3
TCONS_000 02377	UFC1	O	TCONS_000 61196	UBA7	RI	TCONS_000 34204	PDIA2	A3
TCONS_000 02378	UFC1	O	TCONS_000 61197	UBA7	RI	TCONS_000 31434	DECR2	O
TCONS_000 02379	UFC1	O	TCONS_000 61198	UBA7	RI,SE	TCONS_000 31439	NME4	AF
TCONS_000 02380	UFC1	A5	TCONS_000 63696	UBA7	RI	TCONS_000 31440	DECR2	O
TCONS_000 02384	USP21	RI,SE	TCONS_000 61202	MST1R	O	TCONS_000 31447	CAPN15	AF,SE
TCONS_000 02385	USP21	A3,RI	TCONS_000 61203	MST1R	RI,SE	TCONS_000 31448	CAPN15	AF
TCONS_000 07597	USP21	O	TCONS_000 61206	MST1R	A3,RI	TCONS_000 34222	RAB40C	A5
TCONS_000 02386	PPOX	A3,RI	TCONS_000 63698	MON1A	O	TCONS_000 31459	WDR90	A5,RI
TCONS_000 07598	PPOX	RI,SE	TCONS_000 63699	IFRD2	O	TCONS_000 31460	WDR90	A5
TCONS_000 07602	TOMM4 OL	O	TCONS_000 63710	PCBP4	A3,MX	TCONS_000 34229	RHOT2	A3
TCONS_000 07605	DUSP12	A3	TCONS_000 61265	DUSP7	O	TCONS_000 34230	RHOT2	RI
TCONS_000 02432	NOS1A P	SE	TCONS_000 61277	BAP1	RI	TCONS_000 31468	STUB1	A3
TCONS_000 07612	HSD17B 7	A3	TCONS_000 63713	BAP1	A3,RI	TCONS_000 31472	METRNL	A3
TCONS_000 02447	HSD17B 7	A3	TCONS_000 61290	PBRM1	O	TCONS_000 31477	FAM173 A	O
TCONS_000 02533	GORAB	A5	TCONS_000 63715	PBRM1	SE	TCONS_000 31481	HAGHL	O

TCONS_000 07640	GORAB	A5	TCONS_000 63716	PBRM1	O	TCONS_000 31483	MSLN	A3,RI
TCONS_000 02539	PRRX1	SE	TCONS_000 63717	PBRM1	SE	TCONS_000 31484	MSLN	A5
TCONS_000 07642	FMO1	A5	TCONS_000 63720	PBRM1	SE	TCONS_000 31485	MSLN	A5
TCONS_000 02552	PRRC2C	MX	TCONS_000637 21	GLT8D1	A3,SE	TCONS_0003 4234	CACNA 1H	O
TCONS_000 02553	PRRC2C	A3,A 5,MX	TCONS_000612 95	GLT8D1	A3,A5	TCONS_0003 4235	TPSAB1	A3
TCONS_000 02568	SUCO	SE	TCONS_000612 96	GLT8D1	A3	TCONS_0003 4237	LA16c-4 31H6.6	A5,RI
TCONS_000 07650	SUCO	SE	TCONS_000612 97	GLT8D1	O	TCONS_0003 1526	MAPK8I P3	A3,A5,S E
TCONS_000 02580	KLHL20	SE	TCONS_000637 26	RP5-966 M1.6	RI	TCONS_0003 4240	MAPK8I P3	A5,SE
TCONS_000 02592	ZBTB37	A3	TCONS_000613 07	SFMBT1	O	TCONS_0003 4242	MAPK8I P3	A3,SE
TCONS_000 07660	RABGAP 1L	O	TCONS_000637 40	FAM208 A	A3	TCONS_0003 1561	TSC2	RI
TCONS_000 02595	RABGAP 1L	SE	TCONS_000613 51	ARHGE F3	AF	TCONS_0003 1562	TSC2	RI
TCONS_000 07674	TOR3A	SE	TCONS_000613 74	DENND 6A	SE	TCONS_0003 1563	TSC2	A5,RI,S E
TCONS_000 02660	CEP350	A3	TCONS_000637 51	DNASE1 L3	A3	TCONS_0003 4246	TSC2	RI,SE
TCONS_000 02677	MR1	O	TCONS_000613 94	FAM3D	A3	TCONS_0003 1570	TSC2	O
TCONS_000 02678	MR1	SE	TCONS_000637 59	CADPS	SE	TCONS_0003 1571	RP11-3 04L19.1	A3,A5
TCONS_000 02689	NPL	O	TCONS_000614 07	CADPS	SE	TCONS_0003 4251	E4F1	SE
TCONS_000 02732	SWT1	A5	TCONS_000614 57	EOGT	A5	TCONS_0003 1590	AMDHD 2	RI
TCONS_000 07690	SWT1	A5,R I	TCONS_000614 58	EOGT	A5	TCONS_0003 1621	FLYWC H1	O
TCONS_000 07717	RGS1	O	TCONS_000638 00	FRMD4 B	O	TCONS_0003 4262	FLYWC H1	O
TCONS_000 02858	CFH	RI	TCONS_000638 01	FRMD4 B	O	TCONS_0003 1633	THOC6	O

TCONS_000 07746	RPS10P 7	O	TCONS_000638 12	CNTN3	RI	TCONS_0003 1634	THOC6	A3
TCONS_000 02902	NAV1	SE	TCONS_000638 47	STX19	SE	TCONS_0003 4265	RP11-4 73M20.5	RI
TCONS_0000 2917	ELF3	O	TCONS_00061 589	TOMM7 0A	O	TCONS_000 31638	IL32	AL,SE
TCONS_0000 7751	ELF3	O	TCONS_00063 854	ABI3BP	O	TCONS_000 31639	IL32	AL
TCONS_0000 7752	ELF3	O	TCONS_00063 856	ABI3BP	SE	TCONS_000 31660	ZNF205	O
TCONS_0000 2929	PPP1R1 2B	O	TCONS_00061 703	ATG3	O	TCONS_000 31666	ZNF263	O
TCONS_0000 2934	PPP1R1 2B	O	TCONS_00063 883	C3orf17	RI	TCONS_000 34266	ZNF263	O
TCONS_0000 2956	ZC3H11 A	RI,S E	TCONS_00063 885	WDR52	A5	TCONS_000 34267	ZNF263	O
TCONS_0000 2958	ZC3H11 A	RI	TCONS_00063 886	WDR52	O	TCONS_000 31672	ZNF75A	SE
TCONS_0000 2981	NFASC	MX	TCONS_00063 893	KIAA140 7	RI,SE	TCONS_000 31673	ZNF75A	A3
TCONS_0000 3024	IKBKE	O	TCONS_00061 744	ZBTB20	SE	TCONS_000 31678	DNASE1	RI,SE
TCONS_0000 3025	IKBKE	RI	TCONS_00061 776	B4GALT 4	SE	TCONS_000 31680	DNASE1	A5,RI,S E
TCONS_0000 3026	IKBKE	RI	TCONS_00061 828	HCLS1	RI	TCONS_000 31683	GLIS2	O
TCONS_0000 3046	C4BPB	A3	TCONS_00063 921	GOLGB 1	SE	TCONS_000 31690	MGRN1	A3,SE
TCONS_0000 3048	C4BPB	A3,A 5	TCONS_00061 832	GOLGB 1	A5,SE	TCONS_000 31699	SMIM22	A5
TCONS_0000 3053	C4BPA	A3	TCONS_00061 835	GOLGB 1	A5	TCONS_000 31700	SMIM22	O
TCONS_0000 3073	CR1	O	TCONS_00063 930	CCDC58	A5	TCONS_000 31701	UBN1	A5
TCONS_0000 7798	CD46	O	TCONS_00061 860	PARP9	AF	TCONS_000 34287	METTL2 2	RI
TCONS_0000 7801	DIEXF	RI	TCONS_00061 859	PARP9	A5,AF	TCONS_000 31718	PMM2	O
TCONS_0000 3189	SPATA1 7	A3	TCONS_00063 936	MYLK	SE	TCONS_000 31725	C16orf7 2	O

TCONS_0000 3238	RP11-40 ON13.2	O	TCONS_00063 938	MYLK	SE	TCONS_000 34303	ATF7IP2	O
TCONS_0000 3251	BROX	SE	TCONS_00061 893	ITGB5	AF	TCONS_000 31746	NUBP1	O
TCONS_0000 3252	BROX	O	TCONS_00061 894	ITGB5	O	TCONS_000 31752	CIITA	A3
TCONS_0000 3250	BROX	A5	TCONS_00061 899	HEG1	SE	TCONS_000 31754	CLEC16 A	SE
TCONS_0000 3276	CAPN2	RI	TCONS_00061 941	ZXDC	O	TCONS_000 34326	RP11-95 8N24.1	RI
TCONS_0000 7853	RP11-50 4P24.4	O	TCONS_00061 953	MGLL	SE	TCONS_000 31790	RP11-95 8N24.1	RI
TCONS_0000 3310	EPHX1	AF	TCONS_00063 966	GATA2	AF	TCONS_000 31810	NDE1	A5,AL
TCONS_0000 7868	C1orf95	SE	TCONS_00062 004	EFCAB1 2	O	TCONS_000 31813	NDE1	AL
TCONS_0000 3319	PSEN2	AF,S E	TCONS_00062 005	EFCAB1 2	O	TCONS_000 31814	NDE1	AL
TCONS_0000 3323	ADCK3	RI	TCONS_00063 976	MBD4	A3	TCONS_000 31823	NOMO3	A3
TCONS_0000 7871	SNAP47	AL	TCONS_00063 977	MBD4	A3	TCONS_000 34337	PKD1P1	A5,RI,S E
TCONS_0000 7884	GNPAT	RI	TCONS_00063 981	PLXND1	A5,RI	TCONS_000 31827	PKD1P1	A5,RI,S E
TCONS_0000 3448	SLC35F 3	O	TCONS_00063 982	TMCC1	O	TCONS_000 31828	PKD1P1	A5,RI,S E
TCONS_0000 3465	TBCE	SE	TCONS_00062 014	TMCC1	O	TCONS_000 34341	ABCC6P 1	SE
TCONS_0000 7896	TBCE	A3,R I	TCONS_00062 019	RP11-93 K22.13	SE	TCONS_000 34344	CCP110	O
TCONS_0000 7910	RYR2	SE	TCONS_00062 025	ASTE1	A5,SE	TCONS_000 31869	IQCK	A3
TCONS_0000 3497	CHRM3	AL	TCONS_00063 988	NPHP3	RI,SE	TCONS_000 34347	IQCK	O
TCONS_0000 3500	EXO1	A3	TCONS_00062 037	NPHP3	A3,RI,S E	TCONS_000 31903	CTD-254 7E10.3	O
TCONS_0000 3507	ZBTB18	AF	TCONS_00062 046	TOPBP1	A3	TCONS_000 31905	SNX29P 1	O
TCONS_0000 3512	COX20	SE	TCONS_00063 995	TOPBP1	A3	TCONS_000 31907	METTL9	O

TCONS_000 07916	COX20	O	TCONS_0006 3996	TOPBP 1	A3	TCONS_0003 1908	METTL9	A3
TCONS_000 07917	EFCAB 2	O	TCONS_0006 2049	TOPBP 1	RI	TCONS_0003 1922	EEF2K	O
TCONS_000 07931	NLRP3	A3	TCONS_0006 2055	RYK	A3,SE	TCONS_0003 1970	RBBP6	O
TCONS_000 03549	WASH7 P	A3,A5	TCONS_0006 2087	A4GNT	AL	TCONS_0003 1973	RBBP6	O
TCONS_000 03550	WASH7 P	A5,RI	TCONS_0006 2145	PLOD2	O	TCONS_0003 1976	TNRC6 A	SE
TCONS_000 07935	WASH7 P	A5,RI	TCONS_0006 4032	PLOD2	SE	TCONS_0003 4380	LCMT1	O
TCONS_000 07936	WASH7 P	A3,A5, RI	TCONS_0006 4033	PLOD2	O	TCONS_0003 4382	AQP8	O
TCONS_000 03558	RP11-3 4P13.13	O	TCONS_0006 4034	PLOD2	SE	TCONS_0003 2003	KIAA05 56	SE
TCONS_000 07938	RP11-3 4P13.13	RI	TCONS_0006 2183	CP	O	TCONS_0003 2031	NFATC2 IP	RI
TCONS_000 07939	RP11-3 4P13.13	A5	TCONS_0006 2189	TM4SF1 8	O	TCONS_0003 2036	RP11-2 64B17.3	O
TCONS_000 07944	RP11-2 06L10.2	O	TCONS_0006 4050	IGSF10	O	TCONS_0003 2037	CTB-13 4H23.2	O
TCONS_000 07945	RP11-2 06L10.2	A5	TCONS_0006 2310	CCNL1	SE	TCONS_0003 2038	CTB-13 4H23.2	O
TCONS_000 07946	RP11-2 06L10.2	O	TCONS_0006 4068	CCNL1	O	TCONS_0003 2039	RRN3P 2	A3,SE
TCONS_000 07947	RP11-2 06L10.2	O	TCONS_0006 2340	IFT80	SE	TCONS_0003 4408	KIF22	RI
TCONS_000 07948	NOC2L	A5,SE	TCONS_0006 2341	IFT80	RI,SE	TCONS_0003 4410	MAZ	SE
TCONS_000 03571	HES4	RI	TCONS_0006 4076	IFT80	RI	TCONS_0003 4411	MAZ	O
TCONS_000 03601	CPSF3L	RI	TCONS_0006 4079	KPNA4	RI	TCONS_0003 2054	MAZ	SE
TCONS_000 07959	CPSF3L	RI	TCONS_0006 2418	PLD1	A5,SE	TCONS_0003 4413	MVP	A5

TCONS_000 03605	DVL1	A5,RI	TCONS_0006 2438	TBL1XR 1	O	TCONS_0003 2062	ASPHD 1	O
TCONS_000 03606	DVL1	RI	TCONS_0006 2439	TBL1XR 1	O	TCONS_0003 4418	TAOK2	RI
TCONS_000 03620	CCNL2	O	TCONS_0006 4111	ZMAT3	SE	TCONS_0003 4421	INO80E	A3
TCONS_000 07969	CDK11B	A3	TCONS_0006 2504	ABCC5	O	TCONS_0003 2072	INO80E	A3,A5,RI ,SE
TCONS_000 03644	CDK11B	A3	TCONS_0006 4134	ALG3	A5	TCONS_0003 2073	INO80E	A3,RI
TCONS_000 07972	RP1-28 3E3.8	O	TCONS_0006 2551	TBCCD 1	AF	TCONS_0003 4424	ALDOA	RI,SE
TCONS_000 07976	NADK	AF	TCONS_0006 2573	LEPREL 1	O	TCONS_0003 2078	ALDOA	A5,SE
TCONS_000 07980	TMEM5 2	O	TCONS_0006 2596	ATP13A 3	SE	TCONS_0003 2079	ALDOA	A5,RI,SE
TCONS_000 07986	PANK4	A3	TCONS_0006 2605	LSG1	RI	TCONS_0003 2090	PPP4C	A5
TCONS_000 03676	RP3-39 5M20.8	O	TCONS_0006 2622	MUC4	SE	TCONS_0003 4428	SULT1A 3	SE
TCONS_000 03686	TP73-A S1	O	TCONS_0006 2627	TNK2	A3	TCONS_0003 2108	PRR14	AF
TCONS_000 07993	TP73-A S1	SE	TCONS_0006 2628	TNK2	AF	TCONS_0003 4433	PRR14	O
TCONS_000 07994	TP73-A S1	A3	TCONS_0006 4168	TNK2	A3,A5	TCONS_0003 4438	SRCAP	AF,SE
TCONS_000 03706	GPR153	O	TCONS_0006 4174	SDHAP 1	O	TCONS_0003 2121	RNF40	O
TCONS_000 03710	TNFRS F25	O	TCONS_0006 4176	SDHAP 1	SE	TCONS_0003 2125	FBXL19	O
TCONS_000 03711	PLEKH G5	O	TCONS_0006 2653	TM4SF1 9	A5	TCONS_0003 2126	FBXL19	O
TCONS_000 03712	PLEKH G5	RI	TCONS_0006 2664	WDR53	O	TCONS_0003 4446	SETD1A	AF
TCONS_000 08004	KLHL21	O	TCONS_0006 2665	WDR53	A5	TCONS_0003 4447	HSD3B7	A3,SE

TCONS_000 03751	RP11-5 58F24.4	O	TCONS_0006 2666	WDR53	A5,AF	TCONS_0003 4448	STX4	A3,A5
TCONS_000 03752	CLSTN1	SE	TCONS_0006 4190	DLG1	AF,SE	TCONS_0003 2135	ZNF646	O
TCONS_000 03768	EXOSC 10	O	TCONS_0006 4191	DLG1	A5,MX, SE	TCONS_0003 4455	ITGAX	O
TCONS_000 08020	MTOR	SE	TCONS_0006 4194	KIAA02 26	SE	TCONS_0003 4463	GPT2	O
TCONS_000 03785	DHRS3	O	TCONS_0006 4233	MYL5	A3	TCONS_0003 2202	GPT2	O
TCONS_000 03789	TMEM5 1-AS1	O	TCONS_0006 4236	PCGF3	A3,RI	TCONS_0003 2206	PHKB	A3,MX
TCONS_000 03793	AGMAT	O	TCONS_0006 4237	PCGF3	RI	TCONS_0003 2230	ADCY7	AF
TCONS_000 03799	ZBTB17	A3,RI	TCONS_0006 7199	PCGF3	RI	TCONS_0003 2233	ADCY7	RI
TCONS_000 08038	ARHGE F19	O	TCONS_0006 7200	PCGF3	RI,SE	TCONS_0003 2241	NOD2	AF
TCONS_000 08042	CROCC P3	SE	TCONS_0006 4247	IDUA	RI	TCONS_0003 4480	CYLD	AF,SE
TCONS_000 03824	NBPF1	A3	TCONS_0006 7206	FGFRL1	SE	TCONS_0003 2252	RP11-2 97L17.2	AF
TCONS_000 08043	NBPF1	A3,RI	TCONS_0006 4248	FGFRL1	O	TCONS_0003 2254	CHD9	A5
TCONS_000 08044	NBPF1	A3,RI	TCONS_0006 7221	FGFR3	RI	TCONS_0003 2255	CHD9	A3,A5
TCONS_000 08045	NBPF1	A3,RI	TCONS_0006 7222	FGFR3	RI,SE	TCONS_0003 4486	RBL2	A5,RI
TCONS_000 08046	NBPF1	A3,RI	TCONS_0006 4267	FGFR3	O	TCONS_0003 2279	LPCAT2	O
TCONS_000 03827	CROCC P2	O	TCONS_0006 4269	FGFR3	A3	TCONS_0003 2308	NUP93	RI,SE
TCONS_000 08047	CROCC P2	O	TCONS_0006 4270	FGFR3	A3	TCONS_0003 2327	NLRC5	A3,A5
TCONS_000 03836	MFAP2	AF	TCONS_0006 7223	FGFR3	A5	TCONS_0003 2342	ARL2BP	O

TCONS_000 03842	ATP13A 2	A3,A5	TCONS_0006 7226	WHSC1	SE	TCONS_0003 2361	GPR56	O
TCONS_000 08070	TMCO4	O	TCONS_0006 4310	RGS12	AF	TCONS_0003 2362	GPR56	RI
TCONS_000 03879	PLA2G2 A	O	TCONS_0006 4349	KIAA02 32	SE	TCONS_0003 4507	GPR56	O
TCONS_000 03886	CAMK2 N1	O	TCONS_0006 4363	SH3TC1	A3,RI	TCONS_0003 4508	GPR56	AF,RI
TCONS_000 03887	CAMK2 N1	O	TCONS_0006 4507	CC2D2 A	SE	TCONS_0003 4512	CTD-26 00O9.1	AL
TCONS_000 03890	DDOST	O	TCONS_0006 4540	SLIT2	SE	TCONS_0003 4517	SETD6	O
TCONS_000 03897	HP1BP3	AF	TCONS_0006 7314	PACRG L	A3,AF	TCONS_0003 4518	SETD6	RI
TCONS_000 03898	HP1BP3	O	TCONS_0006 7320	SOD3	O	TCONS_0003 2387	SETD6	O
TCONS_000 03896	HP1BP3	A5	TCONS_0006 4558	ANAPC 4	RI	TCONS_0003 2388	SETD6	RI
TCONS_000 03914	NBPF2 P	O	TCONS_0006 7326	ANAPC 4	RI	TCONS_0003 2392	BEAN1	O
TCONS_000 08080	NBPF2 P	O	TCONS_0006 4624	FAM114 A1	SE	TCONS_0003 2396	CMTM1	O
TCONS_000 08084	RAP1G AP	SE	TCONS_0006 4640	WDR19	RI,SE	TCONS_0003 2401	CMTM3	A5
TCONS_000 03915	RAP1G AP	A3,RI, SE	TCONS_0006 4641	WDR19	RI	TCONS_0003 2402	CMTM3	A5
TCONS_000 03919	USP48	RI	TCONS_0006 4646	LIAS	SE	TCONS_0003 2404	CMTM3	A5
TCONS_000 08087	HSPG2	O	TCONS_0006 4647	LIAS	SE	TCONS_0003 2429	C16orf7 0	A5
TCONS_000 08088	HSPG2	SE	TCONS_0006 7356	UGDH- AS1	O	TCONS_0003 2430	C16orf7 0	A3
TCONS_000 03930	LUZP1	AF	TCONS_0006 7359	N4BP2	SE	TCONS_0003 4525	HSF4	A3,RI
TCONS_000 03946	ZNF436	SE	TCONS_0006 7367	LIMCH1	SE	TCONS_0003 4526	HSF4	A3,RI

TCONS_000 03950	TCEA3	SE	TCONS_0006 4702	GUF1	SE	TCONS_0003 4527	HSF4	A3,RI
TCONS_000 08099	ASAP3	A5,RI	TCONS_0006 4703	GUF1	O	TCONS_0003 2444	ELMO3	O
TCONS_000 08100	RP5-88 6K2.3	A5	TCONS_0006 7374	GUF1	O	TCONS_0003 4531	ELMO3	A5,RI
TCONS_000 03962	GALE	SE	TCONS_0006 7375	GUF1	SE	TCONS_0003 2451	HSD11B 2	AF
TCONS_000 08101	GALE	A3	TCONS_0006 7376	GUF1	A5	TCONS_0003 4539	CTCF	A3
TCONS_000 04017	PAQR7	O	TCONS_0006 7377	GUF1	SE	TCONS_0003 4550	SLC7A6	A5,SE
TCONS_000 08109	PFAH2	A5	TCONS_0006 7378	GUF1	A3	TCONS_0003 4552	PRMT7	O
TCONS_000 04024	PFAH2	SE	TCONS_0006 4757	FIP1L1	SE	TCONS_0003 2493	PRMT7	AF
TCONS_000 04028	AIM1L	O	TCONS_0006 4782	EXOC1	SE	TCONS_0003 2494	PRMT7	SE
TCONS_000 04029	AIM1L	O	TCONS_0006 4787	CEP135	RI	TCONS_0003 2495	PRMT7	AF
TCONS_000 08119	GPATC H3	O	TCONS_0006 4791	KIAA12 11	AF,SE	TCONS_0003 2497	ZFP90	A3
TCONS_000 08121	SLC9A1	O	TCONS_0006 4796	KIAA12 11	O	TCONS_0003 4563	WWP2	SE
TCONS_000 04056	MAP3K 6	RI	TCONS_0006 4812	REST	A5	TCONS_0003 2556	WWP2	O
TCONS_000 04064	FGR	RI	TCONS_0006 4823	LPHN3	SE	TCONS_0003 2560	PDPR	SE
TCONS_000 04065	FGR	A3,RI	TCONS_0006 7413	LPHN3	SE	TCONS_0003 4570	DDX19B	O
TCONS_000 08126	RP11-4 60I13.2	O	TCONS_0006 7414	LPHN3	SE	TCONS_0003 2608	DHX38	O
TCONS_000 04088	DNAJC 8	SE	TCONS_0006 7415	LPHN3	SE	TCONS_0003 4581	DHX38	RI
TCONS_000 04118	PUM1	A5	TCONS_0006 4838	ODAM	O	TCONS_0003 2609	DHX38	RI

TCONS_000 04119	PUM1	A3,SE	TCONS_0006 4839	ODAM	SE	TCONS_0003 4582	NPIP1 5	O
TCONS_000 04144	COL16A 1	A5	TCONS_0006 4899	AREG	O	TCONS_0003 2686	KLHL36	A5
TCONS_000 04145	COL16A 1	O	TCONS_0006 4903	AREGB	O	TCONS_0003 2784	MAP1L C3B	A5,SE
TCONS_000 04146	COL16A 1	A5,SE	TCONS_0006 7474	AREGB	O	TCONS_0003 2785	MAP1L C3B	A5,SE
TCONS_000 04147	COL16A 1	MX,SE	TCONS_0006 4923	SHROO M3	O	TCONS_0003 2789	BANP	A3,AF,S E
TCONS_000 04148	COL16A 1	MX	TCONS_0006 7480	SHROO M3	O	TCONS_0003 4667	ZFPM1	O
TCONS_000 04149	COL16A 1	A5,MX	TCONS_0006 4930	SEPT11	O	TCONS_0003 2804	TRAPP C2L	A3,A5
TCONS_000 08143	COL16A 1	A5	TCONS_0006 7482	CCNG2	A5	TCONS_0003 4671	ACSF3	A5
TCONS_000 08148	COL16A 1	SE	TCONS_0006 7488	ANXA3	RI,SE	TCONS_0003 2844	CPNE7	A3,SE
TCONS_000 04166	TMEM2 34	A3	TCONS_0006 7494	THAP9	SE	TCONS_0003 4685	DPEP1	AF
TCONS_000 04167	TMEM2 34	RI,SE	TCONS_0006 7515	PTPN13	RI,SE	TCONS_0003 2856	CDK10	A5
TCONS_000 08151	TMEM2 34	RI,SE	TCONS_0006 5004	PTPN13	A5,SE	TCONS_0003 4689	CDK10	A5,RI
TCONS_000 08152	TMEM2 34	SE	TCONS_0006 5100	NFKB1	A5	TCONS_0003 2855	CDK10	A5
TCONS_000 08153	TMEM2 34	O	TCONS_0006 5121	ARHGE F38	O	TCONS_0003 2857	CDK10	A5,RI
TCONS_000 04175	MTMR9 LP	SE	TCONS_0006 5135	SGMS2	A5	TCONS_0003 2863	VPS9D1 -AS1	O
TCONS_000 04176	MTMR9 LP	SE	TCONS_0006 5138	SGMS2	O	TCONS_0003 2880	DEF8	O
TCONS_000 04181	BSDC1	SE	TCONS_0006 5181	AP1AR	A5	TCONS_0003 2881	DEF8	A3,RI,SE
TCONS_000 08156	SYNC	O	TCONS_0006 7554	LARP7	A3,A5	TCONS_0003 4701	GAS8	O

TCONS_000 04246	SFPQ	O	TCONS_0006 7555	LARP7	A3	TCONS_0003 2886	GAS8	O
TCONS_000 04247	SFPQ	O	TCONS_0006 7556	ANK2	SE	TCONS_0003 4707	WASH4 P	O
TCONS_000 04248	SFPQ	O	TCONS_0006 5196	ANK2	SE	TCONS_0003 4708	WASH4 P	A3,A5
TCONS_000 08167	SFPQ	O	TCONS_0006 7557	ANK2	SE	TCONS_0003 4709	WASH4 P	A3,A5
TCONS_000 08168	SFPQ	O	TCONS_0006 7558	ANK2	SE	TCONS_0003 2894	RHBDF 1	O
TCONS_000 04261	COL8A2	AF	TCONS_0006 5211	SNHG8	A3	TCONS_0003 4712	RHBDF 1	A5,RI
TCONS_000 04272	EVA1B	O	TCONS_0006 5215	CEP170 P1	O	TCONS_0003 2899	NPRL3	O
TCONS_000 04290	CSF3R	A3	TCONS_0006 5231	USP53	SE	TCONS_0003 2904	LUC7L	RI,SE
TCONS_000 04300	SNIP1	O	TCONS_0006 7574	USP53	SE	TCONS_0003 2905	LUC7L	A5,SE
TCONS_000 04304	C1orf10 9	A3,A5	TCONS_0006 7580	RP11-3 3B1.1	O	TCONS_0003 4717	LUC7L	O
TCONS_000 04305	C1orf10 9	A3,A5	TCONS_0006 5243	RP11-3 3B1.1	SE	TCONS_0003 4718	LUC7L	RI,SE
TCONS_000 08181	INPP5B	A3	TCONS_0006 5256	KIAA11 09	A5,SE	TCONS_0003 4719	LUC7L	O
TCONS_000 08184	SF3A3	O	TCONS_0006 7584	KIAA11 09	A5,SE	TCONS_0003 4724	JMJD8	RI
TCONS_000 04336	PABPC 4	O	TCONS_0006 7585	KIAA11 09	A5,SE	TCONS_0003 4725	JMJD8	RI
TCONS_000 08191	PABPC 4	O	TCONS_0006 5267	SPRY1	A5	TCONS_0003 2940	WDR24	O
TCONS_000 04349	TRIT1	A5	TCONS_000 65268	SPRY1	A5	TCONS_000 32942	FBXL16	O
TCONS_000 08205	COL9A2	RI	TCONS_000 65276	FAT4	A3	TCONS_000 32948	RPUSD1	O
TCONS_000	ZMYND	O	TCONS_000	C4orf29	MX	TCONS_000	TPSB2	O

04388	12		65285			32955		
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	RP11-61	
04428	HYI	A5	67623	PHF17	A5	32958	6M22.7	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
04429	HYI	A5,RI	67628	PHF17	AF	32968	CLCN7	AF,RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
04443	ERI3	O	65316	RAB33B	O	34735	CLCN7	RI
TCONS_000	HECTD		TCONS_000			TCONS_000		
08215	3	RI	67671	ZNF330	RI	34736	IFT140	O
TCONS_000	GPBP1		TCONS_000		A3,A5,	TCONS_000		
04468	L1	O	65381	IL15	SE	34737	NME3	A5
TCONS_000	GPBP1		TCONS_000			TCONS_000		
04469	L1	AF	67698	IL15	SE	34740	IGFALS	AF
TCONS_000	GPBP1		TCONS_000			TCONS_000		
04471	L1	O	65400	HHIP	O	34742	HAGH	SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
08221	MKNK1	SE	65403	SMAD1	AF	33020	BRICD5	RI
TCONS_000	EFCAB		TCONS_000			TCONS_000		
04503	14	SE	65404	SMAD1	AF	34752	ABCA3	AF
TCONS_000	EFCAB		TCONS_000	ARHGA		TCONS_000	ERVK13-	
04504	14	O	65431	P10	SE	33045	1	O
TCONS_000	ZCCHC		TCONS_000	FAM160		TCONS_000		
04577	11	A3	65451	A1	SE	33058	PRSS22	O
TCONS_000	ECHDC		TCONS_000	FAM160		TCONS_000	LA16c-32	
08243	2	O	65452	A1	SE	33066	1D4.2	SE
TCONS_000	ECHDC		TCONS_000	TMEM1		TCONS_000	CCDC64	
04586	2	RI	65543	44	O	34760	B	A3,RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	CCDC64	
04603	LRP8	MX,SE	67814	ETFDH	A3	34761	B	A3,RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	CCDC64	
04614	HSPB11	AF	65554	FNIP2	SE	33073	B	A3
TCONS_000			TCONS_000	RAPGE		TCONS_000	CCDC64	
04645	USP24	A3	65559	F2	SE	33074	B	A3,RI
TCONS_000	RP4-79		TCONS_000	RAPGE		TCONS_000		
08274	4H19.1	AF	67820	F2	SE	33082	ZNF200	O

TCONS_000 04711	DOCK7	SE	TCONS_000 65558	RAPGE F2	SE	TCONS_000 33083	ZNF200	A3,A5
TCONS_000 04734	WDR78	SE	TCONS_000 67888	ANXA10	O	TCONS_000 33091	ZSCAN3 2	RI,SE
TCONS_000 04747	SERBP 1	A3	TCONS_000 65609	CLCN3	SE	TCONS_000 34771	TRAP1	O
TCONS_000 04754	GNG12	AF	TCONS_000 65611	RP11-78 9C1.1	AF	TCONS_000 33112	ADCY9	AL
TCONS_000 04773	ZRANB 2	RI	TCONS_000 67898	CEP44	O	TCONS_000 34775	ADCY9	A5
TCONS_000 08298	ZRANB 2	RI	TCONS_000 65646	TENM3	O	TCONS_000 34782	CDIP1	AF,RI
TCONS_000 08299	ZRANB 2	RI,SE	TCONS_000 67923	SLC25A 4	RI	TCONS_000 33134	CDIP1	AF
TCONS_000 08306	USP33	RI,SE	TCONS_000 67926	ANKRD 37	RI	TCONS_000 34786	ROGDI	O
TCONS_000 04813	USP33	A3,RI	TCONS_000 65695	KLKB1	O	TCONS_000 33143	ROGDI	O
TCONS_000 04819	FUBP1	A3	TCONS_000 67938	F11	A3	TCONS_000 34788	GLYR1	SE
TCONS_000 04820	FUBP1	A3,RI	TCONS_000 67940	F11	MX,RI, SE	TCONS_000 34789	GLYR1	A3,SE
TCONS_000 08389	RP11-4 75O6.1	O	TCONS_000 65721	FRG1	O	TCONS_000 34790	GLYR1	AF,RI,SE
TCONS_000 08399	SSX2IP	A5,SE	TCONS_000 65744	MFS7	RI	TCONS_000 33145	GLYR1	SE
TCONS_000 08400	LPAR3	AF	TCONS_000 67953	GAK	A3,A5, RI	TCONS_000 33146	GLYR1	SE
TCONS_000 04880	COL24A 1	O	TCONS_000 67960	RNF212	O	TCONS_000 33159	FAM86A	SE
TCONS_000 08413	ODF2L	A3,SE	TCONS_000 67967	TMED11 P	O	TCONS_000 33180	TVP23A	O
TCONS_000 08441	HFM1	SE	TCONS_000 67968	TMED11 P	O	TCONS_000 34807	LITAF	SE
TCONS_000 08442	HFM1	O	TCONS_000 65767	CTBP1	A3,AF	TCONS_000 33210	ZC3H7A	SE

TCONS_000 04980	EVI5	AF	TCONS_000 65768	CTBP1	A3,AF	TCONS_000 33231	RP11-16 6B2.1	O
TCONS_000 04979	EVI5	AF	TCONS_000 65790	POLN	O	TCONS_000 34813	PKD1P6	O
TCONS_000 08457	F3	A5	TCONS_000 65805	MFSD10	O	TCONS_000 33264	NPIPA5	O
TCONS_000 08461	LINC01 057	O	TCONS_000 65806	MFSD10	A3,RI	TCONS_000 33265	NPIPA5	RI
TCONS_000 05041	FRRS1	AF	TCONS_000 65835	CYTL1	A3	TCONS_000 33266	NPIPA5	O
TCONS_000 08464	RP11-3 05E17.6	O	TCONS_000 65954	LDB2	A3	TCONS_000 33296	ABCC6	RI
TCONS_000 05081	SORT1	A3	TCONS_000 68075	DCAF16	SE	TCONS_000 33299	RP11-12 12A22.1	RI,SE
TCONS_000 05092	EPS8L3	A3,RI	TCONS_000 65996	DHX15	RI	TCONS_000 33301	PKD1P5	O
TCONS_000 05093	EPS8L3	A3,RI	TCONS_000 66006	SEPSE CS	O	TCONS_000 34832	SMG1	SE
TCONS_000 05094	EPS8L3	A3,RI	TCONS_000 66029	ARAP2	SE	TCONS_000 33362	NPIP3	O
TCONS_000 05120	DRAM2	O	TCONS_000 66030	ARAP2	A3	TCONS_000 33363	NPIP3	RI
TCONS_000 05121	DRAM2	O	TCONS_000 68099	RP11-61 7D20.1	AF	TCONS_000 33381	RRN3P1	RI,SE
TCONS_000 08481	DRAM2	O	TCONS_000 66051	RPL9	A3	TCONS_000 34849	RRN3P1	O
TCONS_000 08482	DRAM2	A5	TCONS_000 66076	RBM47	SE	TCONS_000 34860	RP11-64 5C24.2	RI,SE
TCONS_000 05137	ADORA 3	O	TCONS_000 66105	ATP8A1	SE	TCONS_000 33396	CDR2	SE
TCONS_000 05141	KCND3	AF	TCONS_000 66121	CNGA1	SE	TCONS_000 34877	PALB2	SE
TCONS_000 05145	ST7L	SE	TCONS_000 68122	CNGA1	O	TCONS_000 33418	ERN2	RI
TCONS_000 08495	RP11-4 26L16.1	O	TCONS_000 66127	FRYL	SE	TCONS_000 33420	ERN2	RI

0								
TCONS_000 08502	PTPN22	O	TCONS_000 66146	RP11-24 1F15.1	AF	TCONS_000 33422	ARHGAP 17	SE
TCONS_000 05180	PTPN22	O	TCONS_000 68133	LNK1	O	TCONS_000 33437	GTF3C1	RI
TCONS_000 05200	DENND 2C	O	TCONS_000 66229	RP11-12 67H10.4	O	TCONS_000 33456	RABEP2	O
TCONS_000 05202	CSDE1	SE	TCONS_000 66295	CXCL2	O	TCONS_000 33457	RABEP2	O
TCONS_000 05224	CASQ2	O	TCONS_000 66302	RP11-44 F21.5	O	TCONS_000 34888	RABEP2	O
TCONS_000 05263	ZNF697	AF	TCONS_000 66314	G3BP2	AF,SE	TCONS_000 33463	NPIP1B1	O
TCONS_000 08553	RP11-4 39A17.7	O	TCONS_000 66397	HNRNP DL	O	TCONS_000 34889	NPIP1B1	O
TCONS_000 08562	RP11-4 35B5.4	AF	TCONS_000 66442	HELQ	A5	TCONS_000 33469	RP11-23 1C14.4	O
TCONS_000 08563	LINC00 623	A5,AF, MX	TCONS_000 66443	HELQ	A5,RI	TCONS_000 33470	RP11-23 1C14.4	SE
TCONS_000 08564	RP11-6 40M9.1	SE	TCONS_000 66457	WDFY3	SE	TCONS_000 33471	RP11-34 5J4.8	O
TCONS_000 05324	LINC00 623	O	TCONS_000 68201	WDFY3	A3,SE	TCONS_000 33487	AC00913 3.20	A5
TCONS_000 05337	WI2-189 6O14.1	RI	TCONS_000 68204	MAPK10	A5	TCONS_000 33496	SEZ6L2	A3
TCONS_000 08575	GNRHR 2	A3	TCONS_000 66465	MAPK10	SE	TCONS_000 34896	SEZ6L2	A3,SE
TCONS_000 05361	GPR89 A	A3,SE	TCONS_000 66495	PYURF	O	TCONS_000 33503	DOC2A	O
TCONS_000 05362	GPR89 A	RI,SE	TCONS_000 66514	UNC5C	SE	TCONS_000 33514	GDPD3	O
TCONS_000 08581	NBPF11	SE	TCONS_000 66550	ADH1C	SE	TCONS_000 33534	TBC1D10 B	RI
TCONS_000 08582	NBPF11	O	TCONS_000 68276	C4orf21	SE	TCONS_000 33574	RP11-19 6G11.1	O

TCONS_000 05368	WI2-365 8N16.1	O	TCONS_000 66702	ARSJ	O	TCONS_000 33589	C16orf58	RI
TCONS_000 05367	NBPF11	O	TCONS_000 68316	BBS7	O	TCONS_000 34914	C16orf58	O
TCONS_000 05393	NBPF20	O	TCONS_000 68339	MFSD8	O	TCONS_000 34928	AKTIP	A3
TCONS_000 05394	NBPF20	O	TCONS_000 68354	RP11-74 5L13.2	O	TCONS_000 34929	AKTIP	O
TCONS_000 05397	NBPF20	O	TCONS_000 68361	RP11-83 A24.2	O	TCONS_000 33647	AKTIP	A3
TCONS_000 05398	NBPF20	O	TCONS_000 68367	INPP4B	SE	TCONS_000 33649	AKTIP	O
TCONS_000 05399	NBPF20	O	TCONS_000 66866	GYPE	AF	TCONS_000 33655	IRX3	O
TCONS_000 08594	NBPF20	O	TCONS_000 66903	SH3D19	A3,SE	TCONS_000 34931	CES1	A3
TCONS_000 08595	NBPF20	O	TCONS_000 66905	SH3D19	A3,AF, SE	TCONS_000 33697	CIAPIN1	A3
TCONS_000 08596	NBPF20	SE	TCONS_000 68410	MAP9	A3	TCONS_000 33705	DOK4	A5
TCONS_000 05427	MTMR1 1	RI	TCONS_000 66943	MAP9	A3,A5	TCONS_000 34941	KIFC3	O
TCONS_000 05429	MTMR1 1	A3	TCONS_000 68425	NPY1R	AF	TCONS_000 34950	ZNF319	O
TCONS_000 05430	MTMR1 1	A3	TCONS_000 67000	TRIM61	O	TCONS_000 33718	ZNF319	O
TCONS_000 05431	MTMR1 1	RI	TCONS_000 67017	DDX60L	A3	TCONS_000 33724	CSNK2A 2	O
TCONS_000 05449	APH1A	O	TCONS_000 67038	NEK1	SE	TCONS_000 33736	GOT2	SE
TCONS_000 08608	APH1A	A3	TCONS_000 67049	AADAT	RI	TCONS_000 33772	CDH11	AF,SE
TCONS_000 05502	ARNT	A3,SE	TCONS_000 67050	RP11-10 K16.1	RI	TCONS_000 33798	DYNC1LI 2	RI
TCONS_000 05506	CERS2	A3	TCONS_000 67125	MLF1IP	A5	TCONS_000 34981	KIAA089 5L	A5

TCONS_000 05509	FAM63 A	O	TCONS_000 67156	SORBS 2	SE	TCONS_000 34982	KIAA089 5L	A5,RI
TCONS_000 05510	FAM63 A	A3	TCONS_000 67171	FAT1	AF	TCONS_000 33816	KIAA089 5L	A5,RI
TCONS_000 08616	FAM63 A	O	TCONS_000 67172	FAT1	AF,SE	TCONS_000 33817	KIAA089 5L	RI
TCONS_000 05520	SEMA6 C	A5	TCONS_000 68544	EXOC3	O	TCONS_000 33819	FHOD1	A3,RI,SE
TCONS_000 05529	PI4KB	SE	TCONS_000 72133	EXOC3	O	TCONS_000 33828	ZDHHC1	A3
TCONS_000 08626	PI4KB	O	TCONS_000 68546	EXOC3	AF	TCONS_000 33835	AGRP	O
TCONS_000 05536	RFX5	A5,AF	TCONS_000 68548	CTD-22 28K2.7	A3	TCONS_000 33836	CTD-201 2K14.2	O
TCONS_000 05553	CELF3	A3,SE	TCONS_000 68549	CTD-22 28K2.7	A3	TCONS_000 34986	ENKD1	O
TCONS_000 05605	S100A1 4	RI	TCONS_000 68551	CEP72	A5	TCONS_000 34987	ENKD1	RI,SE
TCONS_000 05610	RP1-17 8F15.5	A3,SE	TCONS_000 68552	CEP72	O	TCONS_000 33843	GFOD2	O
TCONS_000 05611	RP1-17 8F15.5	A3	TCONS_000 68588	MIR445 8HG	O	TCONS_000 34990	CENPT	RI
TCONS_000 05612	RP1-17 8F15.5	A3,RI	TCONS_000 68598	MARCH 6	O	TCONS_000 33850	CENPT	RI
TCONS_000 05613	RP1-17 8F15.5	A3	TCONS_000 68705	SLC1A3	O	TCONS_000 33851	CENPT	RI
TCONS_000 05614	RP1-17 8F15.5	A3,RI, SE	TCONS_000 68706	SLC1A3	SE	TCONS_000 33852	CENPT	RI
TCONS_000 05615	RP1-17 8F15.5	A3,RI, SE	TCONS_000 68726	OSMR	A5	TCONS_000 34991	CENPT	O
TCONS_000 08641	RP1-17 8F15.5	A3,SE	TCONS_000 68749	FBXO4	O	TCONS_000 34992	CENPT	RI
TCONS_000 08643	RP1-17 8F15.5	O	TCONS_000 72208	FBXO4	A5	TCONS_000 33862	SLC12A4	RI
TCONS_000 08646	DENND 4B	AF,RI, SE	TCONS_000 72209	CCDC15 2	RI	TCONS_000 33863	SLC12A4	O

TCONS_000 05628	DENND 4B	A5	TCONS_000 68778	ZNF131	RI	TCONS_000 34998	SLC12A4	O
TCONS_000 08655	C1orf43	O	TCONS_000 68815	PELO	O	TCONS_000 33867	DPEP2	A3
TCONS_000 08656	C1orf43	A5	TCONS_000 68816	ITGA1	O	TCONS_000 35001	ESRP2	O
TCONS_000 08661	SHC1	O	TCONS_000 68826	FST	A3,RI	TCONS_000 33881	CHTF8	AF
TCONS_000 05697	RP11-3 07C12.1 1	O	TCONS_000 68838	SNX18	A5	TCONS_000 35005	CHTF8	A3,SE
TCONS_000 08666	THBS3	A3	TCONS_000 68891	KIF2A	A5,SE	TCONS_000 35006	CHTF8	O
TCONS_000 05733	FAM189 B	RI	TCONS_000 72271	PPWD1	RI,SE	TCONS_000 33895	NQO1	O
TCONS_000 08669	CLK2	O	TCONS_000 72273	NLN	A5	TCONS_000 35026	RP11-29 6I10.6	A5
TCONS_000 08670	CLK2	RI	TCONS_000 68925	ERBB2I P	SE	TCONS_000 33923	MTSS1L	A3,SE
TCONS_000 05739	CLK2	O	TCONS_000 68945	SREK1	AF,RI	TCONS_000 35031	VAC14	O
TCONS_000 05745	RUSC1- AS1	O	TCONS_000 68982	RAD17	A5	TCONS_000 33933	HYDIN	A5,SE
TCONS_000 08672	RUSC1- AS1	O	TCONS_000 72292	RAD17	RI	TCONS_000 33953	TXNL4B	SE
TCONS_000 05748	ASH1L	A3	TCONS_000 68988	MARVE LD2	O	TCONS_000 33955	TXNL4B	SE
TCONS_000 08676	GON4L	AF	TCONS_000 72295	MARVE LD2	O	TCONS_000 33971	RP11-25 2A24.2	O
TCONS_000 05753	GON4L	AF	TCONS_000 68991	OCLN	A5,SE	TCONS_000 33972	RP11-25 2A24.2	SE
TCONS_000 08678	YY1AP1	AF	TCONS_000 68992	OCLN	A5	TCONS_000 33974	RP11-25 2A24.2	SE
TCONS_000 05759	YY1AP1	SE	TCONS_000 68993	OCLN	O	TCONS_000 33989	MLKL	RI
TCONS_000	KIAA09	A3,RI	TCONS_000	GTF2H2	AF	TCONS_000	MLKL	RI,SE

08685	07		68994	C		33990		
TCONS_000	KIAA09		TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
05770	07	A3	72298	C	RI	33999	LDHD	O
TCONS_000	ARHGE		TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
05778	F2	A5	68995	C	O	34005	BCAR1	O
TCONS_000	ARHGE		TCONS_000	RP11-98		TCONS_000		
08686	F2	A5	69002	J23.2	O	35062	ADAT1	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
08687	SSR2	AF	69023	SMN2	MX,RI	34034	ADAT1	O
TCONS_000	UBQLN		TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
08688	4	RI	69034	B	A3,SE	35078	TAF1C	RI
TCONS_000			TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
05805	CCT3	A3	69035	B	RI	34095	TAF1C	A3,RI
TCONS_000	ARHGE		TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
08700	F11	RI,SE	69036	B	RI	34122	MTHFSD	A5,MX,R I,SE
TCONS_000			TCONS_000	GTF2H2		TCONS_000		
05881	DCAF8	O	72306	B	RI	34158	MVD	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
05884	DCAF8	RI	69066	SMN1	MX,RI	35100	PIEZO1	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	SLC22A3	
05923	F11R	O	72310	BDP1	SE	35109	1	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
08712	F11R	O	69080	MCCC2	RI	35115	CHMP1A	RI
TCONS_000			TCONS_000	TMEM1		TCONS_000		
05935	USF1	RI	69108	71	A3	34192	VPS9D1	A3
TCONS_000	ARHGA		TCONS_000			TCONS_000		
05938	P30	O	72318	UTP15	O	34195	FANCA	RI
TCONS_000	ARHGA		TCONS_000			TCONS_000		
05939	P30	O	72327	AGGF1	RI	34196	FANCA	RI,SE
TCONS_000			TCONS_000	ZCCHC		TCONS_000	RP11-12	
08716	DEDD	O	69217	9	A5,RI	38874	60E13.4	O
TCONS_000	OLFML		TCONS_000			TCONS_000		
05968	2B	O	72356	ATG10	O	38879	RNMTL1	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
08720	RGS5	O	69307	XRCC4	A3,AF	35127	RNMTL1	O

TCONS_000 08723	RGS5	O	TCONS_000 69338	RASA1	A3	TCONS_000 35128	RNMTL1	O
TCONS_000 05996	TADA1	O	TCONS_000 72433	GPR98	O	TCONS_000 35145	RPA1	A5
TCONS_000 06026	SELP	A3	TCONS_000 69373	FAM81B	SE	TCONS_000 38883	DPH1	A5,RI
TCONS_000 08739	SELP	A3	TCONS_000 72453	CAST	SE	TCONS_000 35149	DPH1	A3
TCONS_000 06053	DNM3O S	RI	TCONS_000 69411	PAM	O	TCONS_000 35151	DPH1	A5
TCONS_000 06054	DNM3O S	O	TCONS_000 72470	PAM	A3,SE	TCONS_000 35155	HIC1	O
TCONS_000 08746	DNM3O S	A5,RI	TCONS_000 69414	PPIP5K 2	SE	TCONS_000 35158	SGSM2	RI,SE
TCONS_000 06097	CENPL	A5,SE	TCONS_000 69518	FER	AF	TCONS_000 35159	SGSM2	RI
TCONS_000 06139	RP4-79 8P15.3	O	TCONS_000 72483	APC	O	TCONS_000 35160	SGSM2	A5,RI
TCONS_000 06182	RGS16	O	TCONS_000 69566	YTHDC2	O	TCONS_000 38891	SGSM2	O
TCONS_000 06187	NMNAT 2	O	TCONS_000 69669	CSNK1 G3	SE	TCONS_000 38899	RAP1GA P2	O
TCONS_000 06198	EDEM3	SE	TCONS_000 69670	CSNK1 G3	A3,SE	TCONS_000 35194	SPNS2	RI
TCONS_000 06222	TPR	RI	TCONS_000 69684	GRAMD 3	AF,SE	TCONS_000 38903	ARRB2	RI
TCONS_000 06231	BRINP3	AF	TCONS_000 69693	LMNB1	SE	TCONS_000 35196	ARRB2	RI,SE
TCONS_000 06241	RP5-10 11O1.2	AL	TCONS_000 69737	RAD50	O	TCONS_000 35197	ARRB2	RI
TCONS_000 06253	UCHL5	O	TCONS_000 69738	RAD50	O	TCONS_000 35198	ARRB2	O
TCONS_000 06255	UCHL5	A3,AL	TCONS_000 69766	PHF15	AF	TCONS_000 35210	MINK1	A3,RI
TCONS_000 06269	ZBTB41	SE	TCONS_000 69782	TXNDC1 5	O	TCONS_000 35214	MINK1	RI

TCONS_000 06271	DENND 1B	SE	TCONS_000 69808	FAM53C	AF,SE	TCONS_000 38904	RNF167	A3
TCONS_000 06341	PTPN7	O	TCONS_000 72613	MATR3	O	TCONS_000 38906	ENO3	A5
TCONS_000 08844	KLHL12	RI,SE	TCONS_000 72614	MATR3	A3	TCONS_000 35225	RP5-105 OD4.5	O
TCONS_000 06363	CHIT1	O	TCONS_000 69881	PURA	A5	TCONS_000 35227	KIF1C	O
TCONS_000 06379	PLEKH A6	A3	TCONS_000 69892	ANKHD 1	RI,SE	TCONS_000 35233	RABEP1	A5,SE
TCONS_000 06387	PIK3C2 B	RI	TCONS_000 72628	ANKHD 1	RI,SE	TCONS_000 38909	RABEP1	A5
TCONS_000 06402	LEMD1	AF	TCONS_000 72629	ANKHD 1	A3,SE	TCONS_000 38915	XAF1	SE
TCONS_000 06403	LEMD1	AF	TCONS_000 72632	ANKHD 1	O	TCONS_000 35264	ALOX12 P2	A5,SE
TCONS_000 08867	YOD1	A3	TCONS_000 69899	TMCO6	O	TCONS_000 35278	ACADVL	RI
TCONS_000 06463	YOD1	AF	TCONS_000 72635	WDR55	RI	TCONS_000 38919	ACADVL	RI
TCONS_000 06489	SERTA D4-AS1	AF	TCONS_000 72638	HARS2	SE	TCONS_000 38920	ACADVL	RI
TCONS_000 06493	NEK2	A3	TCONS_000 69903	HARS2	O	TCONS_000 35279	ACADVL	RI
TCONS_000 06495	LPGAT1	SE	TCONS_000 69904	HARS2	A3	TCONS_000 35280	ACADVL	O
TCONS_000 08897	TMEM2 06	A3,SE	TCONS_000 69905	HARS2	RI	TCONS_000 35294	ACAP1	RI
TCONS_000 06528	ANGEL 2	A5	TCONS_000 72671	RBM27	SE	TCONS_000 38923	TNK1	O
TCONS_000 08910	RP11-3 92O17. 1	O	TCONS_000 70017	ABLIM3	O	TCONS_000 38927	TNFSF12 -TNFSF1 3	O
TCONS_000 08911	RP11-3 92O17. 1	O	TCONS_000 72683	ABLIM3	SE	TCONS_000 35300	TNFSF12 -TNFSF1 3	SE

TCONS_000 06548	BPNT1	SE	TCONS_000 70018	ABLM3	O	TCONS_000 35303	SENP3-E IF4A1	O
TCONS_000 06577	TLR5	SE	TCONS_000 70025	MIR143 HG	SE	TCONS_000 38930	SENP3-E IF4A1	O
TCONS_000 06580	SUSD4	A3,SE	TCONS_000 72687	ARHGE F37	RI	TCONS_000 38931	SENP3-E IF4A1	O
TCONS_000 06585	CAPN8	O	TCONS_000 70047	CDX1	AF	TCONS_000 35305	SENP3-E IF4A1	A3
TCONS_000 06602	RP11-5 04P24.2	O	TCONS_000 70054	NDST1	AF	TCONS_000 35341	DNAH2	O
TCONS_000 08936	RP11-5 04P24.2	SE	TCONS_000 70055	NDST1	AF	TCONS_000 35357	CNTROB	RI
TCONS_000 06603	RP11-5 04P24.2	SE	TCONS_000 70062	SYNPO	AF	TCONS_000 38942	ARHGEF 15	RI
TCONS_000 06608	NVL	SE	TCONS_000 70095	GALNT1 0	AF,SE	TCONS_000 38956	MYOCD	SE
TCONS_000 06611	WDR26	A3,SE	TCONS_000 70135	CYFIP2	O	TCONS_000 35423	TTC19	A3,A5
TCONS_000 06615	LBR	A5,SE	TCONS_000 70149	TTC1	O	TCONS_000 35466	CCDC14 4A	SE
TCONS_000 06620	ENAH	SE	TCONS_000 70150	TTC1	A5	TCONS_000 35467	CCDC14 4A	SE
TCONS_000 08950	RP4-55 9A3.7	RI,SE	TCONS_000 70161	CCNG1	O	TCONS_000 38966	MPRIP	A5,SE
TCONS_000 06650	LIN9	O	TCONS_000 72727	WWC1	A3	TCONS_000 35470	MPRIP	A5,SE
TCONS_000 06678	MRPL5 5	SE	TCONS_000 70186	DOCK2	SE	TCONS_000 38971	LRRC48	SE
TCONS_000 06679	MRPL5 5	SE	TCONS_000 72730	DOCK2	A3,SE	TCONS_000 35491	LLGL1	A3
TCONS_000 06715	TTC13	A5	TCONS_000 70190	RANBP1 7	RI,SE	TCONS_000 35513	PRPSAP 2	AF
TCONS_000 06722	C1orf13 1	RI	TCONS_000 70224	CPEB4	SE	TCONS_000 38982	ALDH3A 2	SE
TCONS_000 06729	EGLN1	SE	TCONS_000 70238	HRH2	AL	TCONS_000 38983	ALDH3A 2	SE

TCONS_000 06735	SIPA1L 2	SE	TCONS_000 70242	SIMC1	O	TCONS_000 35535	SPECC1	AF
TCONS_000 06736	SIPA1L 2	SE	TCONS_000 70246	ARL10	O	TCONS_000 35546	CCDC14 4CP	A5,SE
TCONS_000 08993	PCNXL 2	O	TCONS_000 70261	FGFR4	A5,RI	TCONS_000 35547	CCDC14 4CP	A5,SE
TCONS_000 06752	TARBP1	A3	TCONS_000 70264	FGFR4	O	TCONS_000 35550	USP32P3	O
TCONS_000 06753	TARBP1	SE	TCONS_000 72754	NSD1	A5	TCONS_000 38991	WSB1	RI
TCONS_000 08997	TARBP1	RI	TCONS_000 70267	NSD1	AF	TCONS_000 39005	SUPT6H	O
TCONS_000 06780	B3GAL NT2	SE	TCONS_000 70279	RGS14	A3	TCONS_000 39006	TRAF4	A3
TCONS_000 06811	RP11-26 1C10.3	O	TCONS_0007 0295	B4GALT 7	O	TCONS_0003 9007	ERAL1	RI
TCONS_000 06812	RP11-26 1C10.3	A5	TCONS_0007 0302	RMND5 B	SE	TCONS_0003 5631	TP53I13	O
TCONS_000 06814	RP11-26 1C10.3	O	TCONS_0007 2771	HNRNP AB	SE	TCONS_0003 9030	LRRC37 B	O
TCONS_000 06840	HNRNP U	A5	TCONS_0007 2773	ZNF354 B	O	TCONS_0003 5741	AC08480 9.2	O
TCONS_000 06852	SMYD3	O	TCONS_0007 0340	SQSTM 1	A5,SE	TCONS_0003 5773	TAF15	A5
TCONS_000 06865	AHCTF1	AF	TCONS_0007 0342	SQSTM 1	A5	TCONS_0003 5795	GGNBP2	A5,SE
TCONS_000 06881	MIR3916	O	TCONS_0007 0344	SQSTM 1	AF	TCONS_0003 5815	DUSP14	AF
TCONS_000 09037	ZNF496	A3,SE	TCONS_0007 0349	CTB-12 9O4.1	AF	TCONS_0003 5818	TBC1D3 F	A5,SE
TCONS_000 06893	ZNF692	AF	TCONS_0007 0357	LINC00 847	O	TCONS_0003 9056	SOCS7	O
TCONS_000 06894	ZNF692	AF,RI	TCONS_0007 0367	CTC-33 8M12.5	O	TCONS_0003 5841	LASP1	O
TCONS_000	ZNF692	A3,AF	TCONS_0007	TRIM41	RI	TCONS_0003	STARD3	O

09039				0369				9071			
TCONS_000				TCONS_0007	SLC12A			TCONS_0003			
09040	ZNF692	AF,RI		2799	7	RI		5876	GRB7	RI	
TCONS_000	ZMYND1			TCONS_0007	SLC12A			TCONS_0003			
11744	1	AF,SE		2800	7	RI		5877	GRB7	RI	
TCONS_000	ZMYND1	AF,RI,		TCONS_0007	SLC12A			TCONS_0003			
11745	1	SE		0404	7	RI		9077	MSL1	A5	
TCONS_000	ZMYND1			TCONS_0007	SDHAP			TCONS_0003			
11747	1	AF		2810	3	MX		9085	TTC25	O	
TCONS_000				TCONS_0007	SDHAP			TCONS_0003	ATP6V0		
09053	GTPBP4	RI		0418	3	MX		9092	A1	SE	
TCONS_000	RP11-49			TCONS_0007	RP11-4			TCONS_0003			
09101	907.7	O		0421	3F13.1	SE		5956	NAGLU	O	
TCONS_000				TCONS_0007				TCONS_0003			
11759	RBM17	AF,RI		2833	C5orf49	A5		5957	NAGLU	O	
TCONS_000				TCONS_0007	FASTK			TCONS_0003			
09184	CAMK1D	A5		0443	D3	A3		9093	COASY	O	
TCONS_000				TCONS_0007	FASTK			TCONS_0003			
09186	OPTN	O		0444	D3	A3		9094	TUBG1	RI	
TCONS_000				TCONS_0007	FASTK			TCONS_0003			
09195	MCM10	AF		2834	D3	A3,RI		9096	TUBG2	RI	
TCONS_000				TCONS_0007				TCONS_0003			
11787	HSPA14	RI		2842	CMBL	A5		9097	TUBG2	RI	
TCONS_000	SUV39H			TCONS_0007				TCONS_0003			
09203	2	A5		0467	DNAH5	AF		9099	TUBG2	RI	
TCONS_000	SUV39H			TCONS_0007	RP11-3			TCONS_0003			
11790	2	A5,AF		2877	74A4.1	AL		6016	NBR2	O	
TCONS_000				TCONS_0007	DROSH			TCONS_0003			
09207	PTER	MX		2879	A	SE		6029	ARL4D	O	
TCONS_000				TCONS_0007	DROSH			TCONS_0003			
11796	VIM	A5		0503	A	SE		6032	NAGS	RI	
TCONS_000				TCONS_0007	DROSH			TCONS_0003			
09230	MRC1L1	O		0504	A	SE		9116	G6PC3	SE	
TCONS_000				TCONS_0007				TCONS_0003			
11800	MRC1L1	O		2884	ZFR	RI		6035	G6PC3	SE	

TCONS_000 11801	MRC1L1	O	TCONS_0007 0552	RP11-1 023L17. 1	O	TCONS_0003 6040	TMUB2	A3
TCONS_000 11802	MRC1L1	O	TCONS_0007 0612	RPL37	O	TCONS_0003 6041	TMUB2	O
TCONS_000 09255	MLLT10	A3	TCONS_0007 2936	HMGCS 1	SE	TCONS_0003 6052	GRN	A5
TCONS_000 09301	PDSS1	A3,A5, AF	TCONS_0007 0680	FGF10	O	TCONS_0003 6056	DBF4B	A3,RI
TCONS_000 11842	MASTL	RI	TCONS_0007 2944	MOCS2	AF	TCONS_0003 6058	HIGD1B	A5
TCONS_000 11847	RP11-47 8H13.1	AL	TCONS_0007 0726	CCNO	O	TCONS_0003 9120	ACBD4	A3,RI
TCONS_000 09327	PTCHD3 P1	O	TCONS_0007 2948	DHX29	RI	TCONS_0003 9131	NSF	O
TCONS_000 11851	PTCHD3 P1	A5	TCONS_0007 0768	DEPDC 1B	SE	TCONS_0003 9134	NSF	SE
TCONS_000 11855	MAP3K8	A5	TCONS_0007 0822	TRIM23	O	TCONS_0003 6126	NPEPPS	A3
TCONS_000 09353	ZEB1	A5,SE	TCONS_0007 0833	CCDC1 25	A5	TCONS_0003 6130	NPEPPS	O
TCONS_000 11857	ZEB1	SE	TCONS_0007 0847	GUSBP 3	O	TCONS_0003 9143	KPNB1	O
TCONS_000 11872	HSD17B 7P2	SE	TCONS_0007 0849	GUSBP 3	O	TCONS_0003 6141	TBKBP1	O
TCONS_000 11874	LINC009 99	RI	TCONS_0007 0851	RP11-1 319K7.1	RI	TCONS_0003 6144	SP2	A5
TCONS_000 09412	LINC009 99	RI	TCONS_0007 0855	RP11-1 415C14. 4	O	TCONS_0003 6152	CDK5RA P3	AF,RI
TCONS_000 11876	LINC009 99	O	TCONS_0007 0856	RP11-1 415C14. 3	O	TCONS_0003 9144	CDK5RA P3	RI
TCONS_000 09429	BMS1	A5	TCONS_0007 0857	RP11-1 415C14. 4	O	TCONS_0003 6160	NFE2L1	AF,SE

TCONS_000 09430	BMS1	O	TCONS_0007 2974	RP11-1 415C14. 3	O	TCONS_0003 6186	CTD-237 7D24.8	SE
TCONS_000 11886	ALOX5	RI	TCONS_0007 0863	NAIP	O	TCONS_0003 9154	PDK2	RI
TCONS_000 09459	FAM21C	A3,RI	TCONS_0007 0864	NAIP	RI	TCONS_0003 6239	ACSF2	RI,SE
TCONS_000 11887	FAM21C	A3,RI	TCONS_0007 0869	GTF2H2	A3	TCONS_0003 6240	ACSF2	SE
TCONS_000 11888	FAM21C	A3	TCONS_0007 0870	GTF2H2	RI	TCONS_0003 6245	RSAD1	O
TCONS_000 09472	FAM21B	O	TCONS_0007 2976	GTF2H2	O	TCONS_0003 6246	RSAD1	RI
TCONS_000 11890	FAM21B	O	TCONS_0007 2977	GTF2H2	O	TCONS_0003 6252	SPATA20	RI
TCONS_000 09473	FAM21B	SE	TCONS_0007 2978	RP11-1 280N14. 3	RI	TCONS_0003 6255	ABCC3	RI,SE
TCONS_000 09488	WDFY4	O	TCONS_0007 0878	GUSBP 9	O	TCONS_0003 6256	ABCC3	A5
TCONS_000 09501	PARGP1	SE	TCONS_0007 2988	MRPS2 7	SE	TCONS_0003 9163	ABCC3	RI
TCONS_000 11899	FAM21A	RI	TCONS_0007 0896	ANKRA 2	RI	TCONS_0003 9164	ABCC3	A3,RI
TCONS_000 09572	SIRT1	A5	TCONS_0007 0897	ANKRA 2	A5	TCONS_0003 9166	ABCC3	A3,A5
TCONS_000 09578	HNRNP H3	A5	TCONS_0007 2991	ANKRA 2	RI	TCONS_0003 6270	NME2	SE
TCONS_000 11923	CCAR1	RI	TCONS_0007 0909	CTD-22 92M14.1	AL	TCONS_0003 9181	STXBP4	A3
TCONS_000 11924	CCAR1	RI	TCONS_0007 0922	FAM169 A	AF	TCONS_0003 9190	AKAP1	AF,RI, SE
TCONS_000 09599	SRGN	O	TCONS_0007 0923	FAM169 A	AF	TCONS_0003 9198	RAD51C	A5,SE
TCONS_000 09600	SRGN	O	TCONS_0007 0925	RP11-2 29C3.2	O	TCONS_0003 9203	CLTC	SE

TCONS_000 09601	SRGN	O	TCONS_0007 3000	RP11-2 29C3.2	O	TCONS_0003 9209	TLK2	AF,SE
TCONS_000 09602	SRGN	O	TCONS_0007 3001	RP11-2 29C3.2	O	TCONS_0003 6415	TANC2	A5,SE
TCONS_000 11933	CDH23	A5,RI, SE	TCONS_0007 3004	CTD-23 84B11.2	O	TCONS_0003 6416	TANC2	A5,SE
TCONS_000 09654	CHST3	AF	TCONS_0007 0981	MTX3	SE	TCONS_0003 6417	TANC2	A5,SE
TCONS_000 11935	CHST3	AF	TCONS_0007 1042	TMEM1 61B	A5,SE	TCONS_0003 6423	ACE	RI
TCONS_000 09655	ANAPC1 6	A5	TCONS_0007 3032	ARRDC 3	SE	TCONS_0003 9218	DDX42	RI,SE
TCONS_000 09656	ANAPC1 6	A5	TCONS_0007 1093	KIAA08 25	A3,SE	TCONS_0003 9219	DDX42	SE
TCONS_000 11937	MCU	O	TCONS_0007 1135	RIOK2	O	TCONS_0003 9220	DDX42	SE
TCONS_000 09673	FAM149 B1	A3,A5, AF	TCONS_0007 1151	CHD1	O	TCONS_0003 6461	CEP95	SE
TCONS_000 09675	FAM149 B1	A5	TCONS_0007 1169	NUDT12	RI	TCONS_0003 9229	BPTF	A5,SE
TCONS_000 09678	RP11-13 7L10.6	O	TCONS_0007 1170	NUDT12	A3	TCONS_0003 6511	LINC006 74	O
TCONS_000 09692	ZSWIM8	O	TCONS_0007 1227	TRIM36	O	TCONS_0003 9233	LINC006 74	AF
TCONS_000 09693	ZSWIM8	O	TCONS_0007 3085	CCDC1 12	SE	TCONS_0003 9234	LINC006 74	AF
TCONS_000 11953	VDAC2	SE	TCONS_0007 1274	CEP120	AF	TCONS_0003 6567	C17orf80	AF
TCONS_000 09811	SNCG	O	TCONS_0007 1276	ZNF608	O	TCONS_0003 6602	RP11-30 9N17.4	O
TCONS_000 09815	FAM35A	SE	TCONS_0007 1277	ZNF608	SE	TCONS_0003 6605	CDR2L	A5
TCONS_000 09840	STAMP L1	AL,RI, SE	TCONS_0007 1320	RAPGE F6	SE	TCONS_0003 9263	NUP85	RI,SE
TCONS_000 09857	IFIT2	O	TCONS_0007 3159	P4HA2	A5,AF, MX	TCONS_0003 9266	KIAA019 5	A5,RI

TCONS_000 09873	RPP30	O	TCONS_0007 3160	P4HA2	A5,MX	TCONS_0003 6632	TSEN54	RI
TCONS_000 09876	RPP30	AL,RI	TCONS_0007 3166	SHROO M1	RI	TCONS_0003 9268	TSEN54	A5
TCONS_000 09879	PCGF5	AF	TCONS_0007 1356	SHROO M1	O	TCONS_0003 6638	MYO15B	A3,RI, SE
TCONS_000 12042	PCGF5	AF,SE	TCONS_0007 1362	AFF4	SE	TCONS_0003 9277	MYO15B	A5
TCONS_000 09906	CEP55	A5	TCONS_0007 1414	H2AFY	A3	TCONS_0003 6640	MYO15B	A3,SE
TCONS_000 09909	SLC35G 1	O	TCONS_0007 1431	KLHL3	SE	TCONS_0003 6641	MYO15B	A3,RI, SE
TCONS_000 09917	CYP2C1 9	O	TCONS_0007 1454	FAM13B	A5,SE	TCONS_0003 6673	TEN1-C DK3	RI
TCONS_000 09921	CYP2C1 9	SE	TCONS_0007 1455	FAM13B	A5	TCONS_0003 6674	TEN1-C DK3	O
TCONS_000 09974	ZFYVE2 7	A5,SE	TCONS_0007 3182	FAM13B	RI	TCONS_0003 6681	SPHK1	A5,RI
TCONS_000 10013	LZTS2	AF,RI	TCONS_0007 3185	BRD8	RI	TCONS_0003 6688	SNHG16	O
TCONS_000 12085	SFXN3	A5,RI	TCONS_0007 1463	BRD8	A3	TCONS_0003 9290	METTL2 3	A5
TCONS_000 10016	SFXN3	RI	TCONS_0007 1510	ECSCR	A3	TCONS_0003 6697	METTL2 3	A5
TCONS_000 10017	SFXN3	RI	TCONS_0007 1533	HARS	O	TCONS_0003 6724	TNRC6C	SE
TCONS_000 10019	KAZALD 1	RI	TCONS_0007 1568	FCHSD 1	A3	TCONS_0003 6739	AFMID	O
TCONS_000 10038	GBF1	RI	TCONS_0007 1569	FCHSD 1	RI	TCONS_0003 6747	PGS1	A3
TCONS_000 10039	GBF1	A5	TCONS_0007 1570	FCHSD 1	RI,SE	TCONS_0003 6748	PGS1	O
TCONS_000 10040	GBF1	A5,RI	TCONS_0007 1571	ARAP3	SE	TCONS_0003 6765	ENGASE	RI
TCONS_000 12088	NFKB2	A5,RI	TCONS_0007 1574	ARAP3	RI	TCONS_0003 9321	ENGASE	A5

TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
12089	NFKB2	A5,RI		1653	LARS	RI	9325	GAA	A3,SE
TCONS_000				TCONS_0007	CTC-25		TCONS_0003		
10045	FBXL15	O		3230	5N20.1	O	6771	GAA	SE
TCONS_000	RP11-18			TCONS_0007			TCONS_0003		
10048	I14.10	A5		1733	ZNF300	RI	6779	RNF213	A3,SE
TCONS_000	RP11-18			TCONS_0007			TCONS_0003	AC02760	
10049	I14.10	A5,RI		1740	TNIP1	A3	6804	1.1	O
TCONS_000	C10orf32			TCONS_0007			TCONS_0003		
12095	-ASMT	A5		3246	TNIP1	A3	6807	C17orf89	O
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
10079	PDCD11	SE		3247	TNIP1	A3,RI	9339	HGS	RI
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
10105	ADD3	AF,SE		3248	TNIP1	A3	9340	HGS	O
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
10129	PDCD4	SE		1752	ANXA6	O	6819	HGS	RI
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
10159	TCF7L2	SE		1763	FAT2	O	6847	LRRC45	RI
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
12124	TCF7L2	A3		3254	SPARC	O	6853	GPS1	A3
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
12127	CASP7	O		3279	SLU7	AF	6873	HEXDC	RI
TCONS_000	PLEKHS			TCONS_0007			TCONS_0003		
10175	1	A5		1886	LCP2	O	6883	FOXK2	SE
TCONS_000	PLEKHS			TCONS_0007			TCONS_0003		
10177	1	A5		1908	DUSP1	O	6894	TBCD	RI,SE
TCONS_000	PLEKHS			TCONS_0007			TCONS_0003		
10178	1	A5		1944	RNF44	O	9358	METRNL	O
TCONS_000	PLEKHS			TCONS_0007			TCONS_0003		
10179	1	A5		1951	HK3	A3,RI	6953	MYO1C	RI
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
10184	TDRD1	O		3313	HK3	RI	6954	MYO1C	O
TCONS_000				TCONS_0007			TCONS_0003		
12140	PNLIP	O		1967	F12	O	6968	SCARF1	RI
TCONS_000	PNLIPR	A3,AF,		TCONS_0007			TCONS_0003		
10195	P1	RI		1969	DBN1	RI	6975	PRPF8	A3

TCONS_000 12144	PNLIPR P1	AF	TCONS_0007 1974	PDLIM7	A3,SE	TCONS_0003 6987	TLCD2	O
TCONS_000 10216	FAM45A	A3	TCONS_0007 1986	FAM193 B	SE	TCONS_0003 6988	MIR22H G	O
TCONS_000 12164	FAM45A	O	TCONS_0007 3324	FAM193 B	MX	TCONS_0003 9392	TSR1	RI
TCONS_000 10227	BAG3	O	TCONS_0007 3325	FAM193 B	A5,SE	TCONS_0003 9393	TSR1	RI
TCONS_000 12170	WDR11	RI	TCONS_0007 1987	FAM193 B	MX	TCONS_0003 6999	TSR1	O
TCONS_000 12174	TACC2	AF,SE	TCONS_0007 1988	FAM193 B	A3	TCONS_0003 7000	TSR1	O
TCONS_000 12175	TACC2	SE	TCONS_0007 1989	FAM193 B	SE	TCONS_0003 7001	TSR1	A5,RI
TCONS_000 10264	PLEKHA 1	AF,SE	TCONS_0007 3327	RP11-1 277A3.2	O	TCONS_0003 7006	METTTL1 6	O
TCONS_000 10281	DMBT1	O	TCONS_0007 2032	HNRNP H1	A5	TCONS_0003 7013	CTD-306 0P21.1	O
TCONS_000 10282	DMBT1	O	TCONS_0007 2035	HNRNP H1	A5,SE	TCONS_0003 7014	SHPK	O
TCONS_000 10283	DMBT1	O	TCONS_0007 2061	MAPK9	SE	TCONS_0003 7016	RP11-23 5E17.6	A3
TCONS_000 10284	DMBT1	O	TCONS_0007 3346	GFPT2	SE	TCONS_0003 7017	RP11-23 5E17.6	O
TCONS_000 10285	DMBT1	O	TCONS_0007 2083	MGAT1	AF,RI	TCONS_0003 7022	C17orf85	SE
TCONS_000 10323	ZRANB1	O	TCONS_0007 2096	ZFP62	A5,MX	TCONS_0003 9403	CAMKK1	O
TCONS_000 12187	C10orf13 7	RI,SE	TCONS_0007 2128	TRIM52	A3	TCONS_0003 9404	P2RX1	RI
TCONS_000 12188	C10orf13 7	RI	TCONS_0007 6829	RIPK1	AF,RI	TCONS_0003 9405	P2RX1	A3,RI
TCONS_000 10424	LARP4B	O	TCONS_0007 3412	PRPF4B	A5	TCONS_0003 9406	ATP2A3	SE
TCONS_000 12224	LINC007 02	O	TCONS_0007 3414	PRPF4B	O	TCONS_0003 7053	MYBBP1 A	O

TCONS_000 10456	AKR1C2	SE	TCONS_0007 3413	PRPF4B	A5,SE	TCONS_0003 7054	MYBBP1 A	A5,RI
TCONS_000 10457	AKR1C2	A3,SE	TCONS_0007 6833	RP3-40 0B16.4	O	TCONS_0003 9415	MYBBP1 A	A5,RI
TCONS_000 10462	RP11-33 6A10.5	AF,RI	TCONS_0007 3455	RIOK1	RI	TCONS_0003 7056	GGT6	O
TCONS_000 10485	SFMBT2	A3,AF	TCONS_0007 3456	RIOK1	A3	TCONS_0003 9417	GGT6	A3
TCONS_000 10489	KIN	A3	TCONS_0007 6865	RIOK1	A3,RI	TCONS_0003 7076	CHRNE	A5,RI, SE
TCONS_000 12239	KIN	A3	TCONS_0007 6914	SIRT5	AF	TCONS_0003 7084	CAMTA2	A3,AF, SE
TCONS_000 10500	NUDT5	SE	TCONS_0007 3520	CD83	O	TCONS_0003 9427	DHX33	O
TCONS_000 10515	SEPHS1	AF,SE	TCONS_0007 3552	KDM1B	A3	TCONS_0003 9435	KIAA075 3	SE
TCONS_000 10517	BEND7	A3,A5	TCONS_0007 3557	E2F3	A5	TCONS_0003 9437	DLG4	SE
TCONS_000 10518	BEND7	A3	TCONS_0007 6932	MRS2	A3	TCONS_0003 7136	DVL2	A5,RI
TCONS_000 12242	BEND7	A3,A5, AL	TCONS_0007 3584	GMNN	O	TCONS_0003 7138	PHF23	AF
TCONS_000 12243	BEND7	A3,A5, AL	TCONS_0007 6939	TRIM38	RI	TCONS_0003 7141	CTDNBP 1	O
TCONS_000 10521	FRMD4A	SE	TCONS_0007 3635	BTN3A2	A3,SE	TCONS_0003 9444	NEURL4	O
TCONS_000 10553	DCLRE1 C	MX,SE	TCONS_0007 3640	BTN2A2	A5	TCONS_0003 9445	NEURL4	RI
TCONS_000 10622	ARHGA P21	SE	TCONS_0007 3652	BTN3A3	RI,SE	TCONS_0003 7157	C17orf61 -PLSCR3	SE
TCONS_000 10628	PRTFDC 1	AF	TCONS_0007 3655	BTN2A1	RI	TCONS_0003 9446	C17orf61 -PLSCR3	O
TCONS_000 10646	ABI1	SE	TCONS_0007 3708	ZNF165	AF	TCONS_0003 7163	AC11318 9.5	AF
TCONS_000 12326	ANKRD2 6	A5	TCONS_0007 3725	PGBD1	O	TCONS_0003 7181	LSMD1	SE

TCONS_000 10669	ACBD5	O	TCONS_0007 3726	PGBD1	A3	TCONS_0003 7182	LSMD1	O
TCONS_000 10670	ACBD5	O	TCONS_0007 3739	HLA-F	A3	TCONS_0003 7188	AC02533 5.1	AF
TCONS_000 10671	ACBD5	A3,SE	TCONS_0007 3745	HLA-V	AF	TCONS_0003 7207	AURKB	A3
TCONS_000 10672	ACBD5	O	TCONS_0007 3746	HLA-A	O	TCONS_0003 7211	LINC003 24	O
TCONS_000 10677	MPP7	O	TCONS_0007 6971	HLA-G	O	TCONS_0003 9465	MYH10	SE
TCONS_000 10683	WAC-AS 1	AF	TCONS_0007 6972	HLA-H	O	TCONS_0003 7252	SCO1	A3
TCONS_000 10689	SVIL	A3,AF, SE	TCONS_0007 6973	HLA-A	O	TCONS_0003 9485	ELAC2	RI
TCONS_000 12338	SVIL	AF,SE	TCONS_0007 3749	HLA-A	O	TCONS_0003 9493	RP11-38 5D13.1	O
TCONS_000 10708	ARHGA P12	SE	TCONS_0007 3750	HLA-A	A3	TCONS_0003 7302	ZSWIM7	A5
TCONS_000 10753	CUL2	O	TCONS_0007 3765	TRIM31- AS1	O	TCONS_0003 7309	NCOR1	A3
TCONS_000 12378	ZNF37B P	A5	TCONS_0007 3769	TRIM39- RPP21	A5	TCONS_0003 7310	NCOR1	A3,SE
TCONS_000 10800	ZNF33B	SE	TCONS_0007 3770	TRIM39- RPP21	A5	TCONS_0003 9497	NCOR1	A3,SE
TCONS_000 10807	HNRNPF	AF	TCONS_0007 3777	PRR3	A5	TCONS_0003 9502	FLCN	A3,A5, RI
TCONS_000 10819	ZNF32	A5,AF	TCONS_0007 3786	ATAT1	A5,SE	TCONS_0003 9506	RPL13P 12	O
TCONS_000 10828	MARCH 8	O	TCONS_0007 3793	DDR1	SE	TCONS_0003 9511	SREBF1	RI,SE
TCONS_000 12388	ZFAND4	A5,SE	TCONS_0007 6982	DDR1	SE	TCONS_0003 7355	FLII	A3,RI
TCONS_000 12390	AGAP4	SE	TCONS_0007 6983	DDR1	O	TCONS_0003 7356	FLII	A3,RI
TCONS_000 10840	RP11-17 5I17.2	O	TCONS_0007 3796	VAR52	A5,RI	TCONS_0003 7361	SHMT1	SE

TCONS_000 10843	RP11-38 L15.8	O	TCONS_0007 3797	VAR2	A5	TCONS_0003 7365	CTD-230 3H24.2	O
TCONS_000 10853	RP11-46 3P17.1	A5	TCONS_0007 3798	VAR2	A5,RI	TCONS_0003 9521	CCDC14 4B	O
TCONS_000 10856	BMS1P5	O	TCONS_0007 6987	VAR2	A5,RI	TCONS_0003 9526	ULK2	O
TCONS_000 10863	BMS1P7	O	TCONS_0007 3800	DPCR1	O	TCONS_0003 9547	SPAG5	O
TCONS_000 12409	PARG	O	TCONS_0007 3801	DPCR1	O	TCONS_0003 9549	KIAA010 0	RI
TCONS_000 10879	RP11-59 2B15.4	RI,SE	TCONS_0007 3831	PRRC2 A	RI	TCONS_0003 7454	KIAA010 0	RI
TCONS_0001 0880	RP11-59 2B15.4	O	TCONS_0007 3843	MSH5-S APCD1	RI	TCONS_0003 9551	RAB34	O
TCONS_0001 0919	FAM13C	O	TCONS_0007 3859	SKIV2L	RI	TCONS_0003 7465	RAB34	A3
TCONS_0001 2563	SLC16A 9	A5	TCONS_0007 6999	SKIV2L	SE	TCONS_0003 7473	TLCD1	AF
TCONS_0001 0928	ANK3	SE	TCONS_0007 7000	SKIV2L	RI	TCONS_0003 7483	FLOT2	O
TCONS_0001 0935	RHOB B1	O	TCONS_0007 7002	C4A	O	TCONS_0003 7484	FLOT2	O
TCONS_0001 0949	JMJD1C	SE	TCONS_0007 3866	C4A	RI	TCONS_0003 7485	FLOT2	O
TCONS_0001 2585	PBLD	O	TCONS_0007 3871	PPT2-E GFL8	A3,A5, RI	TCONS_0003 7526	CTD-237 ON5.3	SE
TCONS_0001 2586	PBLD	A3	TCONS_0007 7007	HLA-DQ A2	O	TCONS_0003 7525	CTD-237 ON5.3	SE
TCONS_0001 0981	RUFY2	A3,AF	TCONS_0007 3890	HLA-DQ A2	RI	TCONS_0003 7552	CCT6B	AF
TCONS_0001 2588	DNA2	A5	TCONS_0007 3896	BRD2	AF,RI, SE	TCONS_0003 7553	CCT6B	O
TCONS_0001 0989	SLC25A 16	O	TCONS_0007 7009	BRD2	RI,SE	TCONS_0003 7561	NLE1	A5
TCONS_0001 SLC25A		O	TCONS_0007 BRD2		RI,SE	TCONS_0003 SLFN11		A5

0990	16		7011			7563		
TCONS_0001			TCONS_0007	HSD17B		TCONS_0003		
1016	PCBD1	AL	3908	8	O	9583	SLFN11	O
TCONS_0001			TCONS_0007	HSD17B		TCONS_0003		A3,A
1030	ASCC1	AF,SE	7016	8	O	7591	MMP28	5
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		A3,A
2601	TTC18	AF,RI	3911	RING1	O	7592	MMP28	5
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
2603	TTC18	AF,RI	3912	RING1	O	9593	ACACA	SE
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
2609	PPP3CB	A3,AF	7017	RING1	O	7628	DDX52	SE
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		A5,S
1085	USP54	SE	3914	HCG25	A3	9598	DDX52	E
TCONS_0001			TCONS_0007	B3GALT		TCONS_0003	RP11-115	
1086	USP54	SE	7018	4	AL	7637	K3.2	AF
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003	RP11-140	
2618	USP54	RI,SE	3941	ITPR3	RI	7638	7O15.2	O
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003	AC12478	
2619	USP54	SE	3963	ANKS1A	SE	7640	9.1	A3
TCONS_0001	RP11-46		TCONS_0007			TCONS_0003		
2622	4F9.1	A3,A5	7026	ZNF76	RI	9601	PCGF2	O
TCONS_0001	RP11-46		TCONS_0007			TCONS_0003		
1090	4F9.1	A3,A5	3967	ZNF76	A5	7648	CWC25	SE
TCONS_0001	RP11-57		TCONS_0007			TCONS_0003		
1096	4K11.31	A5,RI	7028	DEF6	RI	7667	PLXDC1	SE
TCONS_0001	CAMK2		TCONS_0007			TCONS_0003		AF,S
1099	G	RI,SE	7029	DEF6	O	7668	PLXDC1	E
TCONS_0001	CAMK2		TCONS_0007			TCONS_0003		
1100	G	SE	7036	CLPSL1	AF	7669	PLXDC1	AF
TCONS_0001	C10orf5		TCONS_0007			TCONS_0003		A3,S
1106	5	O	4023	C6orf89	O	7688	GSDMB	E
TCONS_0001	RP11-77		TCONS_0007			TCONS_0003		
1160	3D16.1	A3,A5	7050	PI16	A5	7689	GSDMB	A3
TCONS_0001	RP11-77		TCONS_0007			TCONS_0003		A3,S
1162	3D16.1	A3,A5	4042	CMTR1	RI	7690	GSDMB	E

TCONS_0001 2643	RP11-77 3D16.1	A3	TCONS_0007 4043	CMTR1	RI,SE	TCONS_0003 7700	MED24	A5
TCONS_0001 2644	SFTPD	AF	TCONS_0007 4045	CMTR1	A5	TCONS_0003 7701	MED24	A3,RI
TCONS_0001 1208	ATAD1	AF	TCONS_0007 4077	PRICKL E4	A3,RI	TCONS_0003 7702	MED24	A3
TCONS_0001 1246	CPEB3	AF	TCONS_0007 4078	PRICKL E4	A3,RI	TCONS_0003 7704	NR1D1	O
TCONS_0001 2668	IDE	MX	TCONS_0007 4079	PRICKL E4	A3,RI	TCONS_0003 9619	NR1D1	O
TCONS_0001 2675	MYOF	MX,SE	TCONS_0007 4101	GLTSCR 1L	SE	TCONS_0003 7709	CTD-226 7D19.2	O
TCONS_0001 1265	FRA10A C1	A5,SE	TCONS_0007 4108	RPL7L1	O	TCONS_0003 7724	KRT10	O
TCONS_0001 2691	SORBS 1	SE	TCONS_0007 4109	RPL7L1	SE	TCONS_0003 7728	KRT23	O
TCONS_0001 1292	SORBS 1	SE	TCONS_0007 7068	GNMT	RI	TCONS_0003 9626	KRT23	A3
TCONS_0001 1293	SORBS 1	SE	TCONS_0007 4117	GNMT	O	TCONS_0003 7754	JUP	AF
TCONS_0001 2699	TCTN3	RI,SE	TCONS_0007 7070	KLHDC3	O	TCONS_0003 7761	NT5C3B	AF
TCONS_0001 1306	TCTN3	SE	TCONS_0007 7071	KLC4	A3,SE	TCONS_0003 9634	DNAJC7	AF
TCONS_0001 1324	PIK3AP 1	O	TCONS_0007 7072	CUL9	A3,A5, RI	TCONS_0003 9635	DNAJC7	SE
TCONS_0001 2708	MMS19	A3	TCONS_0007 4141	ABCC10	O	TCONS_0003 7778	DHX58	RI
TCONS_0001 2709	MMS19	RI	TCONS_0007 4142	ABCC10	O	TCONS_0003 7779	DHX58	O
TCONS_0001 2711	AVPI1	O	TCONS_0007 7076	ABCC10	O	TCONS_0003 9643	PLEKHH 3	A5,RI
TCONS_0001 2712	SFRP5	AF	TCONS_0007 4145	TJAP1	A3,SE	TCONS_0003 9650	LINC0067 1	SE
TCONS_0001 2713	LOXL4	RI,SE	TCONS_0007 4146	TJAP1	RI,SE	TCONS_0003 9651	LINC0067 1	MX,S E

TCONS_0001	SLC25A		TCONS_0007			TCONS_0003	LINC0067	
2717	28	RI	7081	VEGFA	A5	9652	1	RI,SE
TCONS_0001	RP11-48		TCONS_0007	TMEM63		TCONS_0003	LINC0067	MX,R
1366	3F11.7	O	4175	B	A5,RI	9654	1	I
TCONS_0001			TCONS_0007	TMEM63		TCONS_0003	LINC0067	
1370	COX15	O	4177	B	AF	9655	1	RI,SE
TCONS_0001	CWF19L		TCONS_0007	SLC25A		TCONS_0003		
2721	1	O	4196	27	O	7857	MPP3	RI
TCONS_0001			TCONS_0007	SLC25A		TCONS_0003	TMEM10	
1409	POLL	A5,RI	7092	27	A3	7865	1	A5
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
2726	POLL	A5	4205	CENPQ	A3	7872	HDAC5	A5
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003	ASB16-A	
2727	POLL	A5,SE	7095	C6orf141	SE	7878	S1	A3,RI
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
2731	KCNIP2	A3	4208	C6orf141	A3,SE	7880	ATXN7L3	AF
TCONS_0001			TCONS_0007	TRAM2-		TCONS_0003	AC00211	
1437	LDB1	A5	4218	AS1	O	9680	7.1	A3
TCONS_0001			TCONS_0007	RP1-152		TCONS_0003	AC00211	
2734	LDB1	A5	7097	L7.5	A5	7935	7.1	AF
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003	RP13-890	
1442	PSD	A5	7098	FBXO9	RI	7938	H12.2	O
TCONS_0001	CALHM		TCONS_0007			TCONS_0003	RP13-890	
1472	2	A3	7101	LRRC1	O	9681	H12.2	O
TCONS_0001	CALHM		TCONS_0007	KIAA158		TCONS_0003	CTD-202	
1474	2	A3,A5	7104	6	O	7939	OK17.1	SE
TCONS_0001	SH3PXD		TCONS_0007	RP11-46		TCONS_0003	CTD-202	
1478	2A	SE	4284	2G2.1	SE	7940	OK17.1	SE
TCONS_0001	COL17A		TCONS_0007	RP11-46		TCONS_0003	CTD-202	
1494	1	O	7121	2G2.1	O	7944	OK17.4	O
TCONS_0001	SORCS		TCONS_0007	FAM135		TCONS_0003	ARHGAP	
2751	1	A3	4286	A	A3,SE	7948	27	A3
TCONS_0001	XPNPE		TCONS_0007			TCONS_0003	ARHGAP	
2774	P1	RI	4314	CD109	A5	7949	27	RI
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003	LRRC37A	
1525	GPAM	AF	4325	MYO6	A5	7959	4P	O

TCONS_0001 2795	ZDHHC 6	RI	TCONS_0007 4333	MEI4	O	TCONS_0003 9691	LRRC37A 4P	AF
TCONS_0001 2799	C10orf1 18	SE	TCONS_0007 7167	SH3BGR L2	O	TCONS_0003 7989	ARL17A	O
TCONS_0001 2804	ABLM1	A3,AF, SE	TCONS_0007 4381	DOPEY1	SE	TCONS_0003 8025	OSBPL7	A5,RI
TCONS_0001 1547	ABLM1	A3,SE	TCONS_0007 4383	DOPEY1	SE	TCONS_0003 8026	OSBPL7	RI
TCONS_0001 1548	ABLM1	SE	TCONS_0007 4398	ZNF292	O	TCONS_0003 8051	COPZ2	O
TCONS_0001 1575	GFRA1	AF,SE	TCONS_0007 7222	TSTD3	O	TCONS_0003 8052	COPZ2	O
TCONS_0001 2850	TIAL1	SE	TCONS_0007 4451	GRIK2	O	TCONS_0003 8066	HOXB3	A3
TCONS_0001 1653	FGFR2	A5,MX	TCONS_0007 4456	AIM1	O	TCONS_0003 8067	HOXB3	A3
TCONS_0001 1665	CUZD1	SE	TCONS_0007 4498	SMPD2	RI	TCONS_0003 8068	HOXB3	A3
TCONS_0001 1689	RP11-12 J10.3	A5,SE	TCONS_0007 4499	SMPD2	RI	TCONS_0003 8070	HOXB6	O
TCONS_0001 1695	CTBP2	O	TCONS_0007 7244	FIG4	O	TCONS_0003 9719	SPOP	SE
TCONS_0001 1696	CTBP2	A3	TCONS_0007 4524	KIAA191 9	O	TCONS_0003 8113	SAMD14	SE
TCONS_0001 2873	RP11-38 3C5.4	SE	TCONS_0007 4552	FAM26F	O	TCONS_0003 9726	CHAD	O
TCONS_0001 1702	RP11-38 3C5.4	SE	TCONS_0007 7259	RFX6	O	TCONS_0003 8138	SPAG9	SE
TCONS_0001 1707	DHX32	O	TCONS_0007 4651	SMPDL3 A	SE	TCONS_0003 8139	SPAG9	SE
TCONS_0001 1708	DHX32	O	TCONS_0007 4669	HINT3	A5	TCONS_0003 8146	MBTD1	AF
TCONS_0001 1713	ADAM12	A5	TCONS_0007 4728	AKAP7	A3	TCONS_0003 9735	MBTD1	O
TCONS_0001 1720	CLRN3	SE	TCONS_0007 7512	RP3-388 E23.2	O	TCONS_0003 8160	C17orf67	O

TCONS_0001 1726	LINC009 59	AL	TCONS_0007 7513	LINC002 71	O	TCONS_0003 9742	TRIM25	A5
TCONS_0001 1736	TUBGC P2	AF,RI	TCONS_0007 4749	TNFAIP3	A5	TCONS_0003 8168	RP11-166 P13.3	AL
TCONS_0001 2904	ATHL1	O	TCONS_0007 4750	TNFAIP3	A5	TCONS_0003 9746	SRSF1	O
TCONS_0001 2905	ATHL1	O	TCONS_0007 4761	ABRACL	O	TCONS_0003 8184	SRSF1	O
TCONS_0001 2906	ATHL1	RI	TCONS_0007 4799	UTRN	SE	TCONS_0003 8187	SRSF1	O
TCONS_0001 6783	ATHL1	O	TCONS_0007 7533	UTRN	O	TCONS_0003 8188	SRSF1	O
TCONS_0001 6784	ATHL1	O	TCONS_0007 7534	UTRN	SE	TCONS_0003 9751	MKS1	RI
TCONS_0001 6785	ATHL1	RI	TCONS_0007 7535	UTRN	SE	TCONS_0003 9754	BZRAP1	A5
TCONS_0001 2921	PTDSS2	RI,SE	TCONS_0007 4801	UTRN	AF	TCONS_0003 8200	RNF43	O
TCONS_0001 2929	RP11-49 619.1	O	TCONS_0007 4856	TAB2	AF	TCONS_0003 8204	MTMR4	A5,RI
TCONS_0001 2930	RP11-49 619.1	O	TCONS_0007 4914	TIAM2	O	TCONS_0003 8206	MTMR4	AF
TCONS_0001 6789	RASSF7	O	TCONS_0007 7568	TULP4	O	TCONS_0003 9756	MTMR4	RI
TCONS_0001 6790	RASSF7	O	TCONS_0007 4946	TMEM18 1	A5	TCONS_0003 8210	SEPT4	O
TCONS_0001 6791	RASSF7	O	TCONS_0007 4947	TMEM18 1	AF	TCONS_0003 9764	USP32	A5
TCONS_0001 6792	RASSF7	SE	TCONS_0007 4948	SYTL3	RI	TCONS_0003 8258	INTS2	O
TCONS_0001 6795	PHRF1	O	TCONS_0007 4952	EZR-AS 1	A5	TCONS_0003 9773	RP11-51L 5.5	RI
TCONS_0001 2952	EPS8L2	O	TCONS_0007 4954	FNDC1	O	TCONS_0003 8268	RP11-51L 5.5	O
TCONS_0001 2968	PNPLA2	O	TCONS_0007 7571	WTAP	RI	TCONS_0003 8282	LIMD2	A3

TCONS_0001 6802	PNPLA2	RI,SE	TCONS_0007 4961	MRPL18	AF	TCONS_0003 8283	LIMD2	A3
TCONS_0001 2970	PNPLA2	SE	TCONS_0007 4971	SLC22A 3	A3,A5	TCONS_0003 8290	STRADA	O
TCONS_0001 6803	PNPLA2	O	TCONS_0007 4972	SLC22A 3	A3,A5	TCONS_0003 8291	STRADA	SE
TCONS_0001 6804	EFCAB4 A	SE	TCONS_0007 7592	MLLT4	A3,RI, SE	TCONS_0003 9780	FTSJ3	O
TCONS_0001 6805	EFCAB4 A	A5,SE	TCONS_0007 7593	MLLT4	SE	TCONS_0003 8299	FTSJ3	O
TCONS_0001 6806	EFCAB4 A	A5,RI	TCONS_0007 5006	MLLT4	A5,SE	TCONS_0003 9782	FTSJ3	RI
TCONS_0001 6808	EFCAB4 A	A5,AF	TCONS_0007 5007	MLLT4	A3,A5, SE	TCONS_0003 9791	DDX5	O
TCONS_0001 2973	EFCAB4 A	AF,SE	TCONS_0007 7601	ERMAR D	AF	TCONS_0003 8331	DDX5	O
TCONS_0001 2974	EFCAB4 A	A5,RI	TCONS_0007 7630	ECI2	SE	TCONS_0003 8355	hsa-mir-6 080	O
TCONS_0001 6809	EFCAB4 A	A5	TCONS_0007 7633	RPP40	AL,SE	TCONS_0003 9793	PLEKHM 1P	RI
TCONS_0001 6810	EFCAB4 A	A3	TCONS_0007 5130	RPP40	SE	TCONS_0003 8358	PLEKHM 1P	RI,SE
TCONS_0001 2977	CD151	O	TCONS_0007 5138	F13A1	O	TCONS_0003 8369	LRRC37A 3	SE
TCONS_0001 2978	CD151	A5,AL	TCONS_0007 7643	SLC35B 3	O	TCONS_0003 8376	AMZ2P1	A5
TCONS_0001 6812	CD151	A3	TCONS_0007 7644	SLC35B 3	A5,RI	TCONS_0003 8387	AXIN2	O
TCONS_0001 2980	TSPAN4	AF	TCONS_0007 7645	SLC35B 3	O	TCONS_0003 8386	AXIN2	O
TCONS_0001 2995	RP13-87 OH17.3	O	TCONS_0007 5161	SLC35B 3	A5	TCONS_0003 8408	C17orf58	A5
TCONS_0001 2997	MUC2	SE	TCONS_0007 5162	SLC35B 3	A5	TCONS_0003 8421	FAM20A	O
TCONS_0001 2998	MUC2	A5,SE	TCONS_0007 5164	TFAP2A	O	TCONS_0003 8427	ABCA8	SE

TCONS_0001 3002	MUC2	O	TCONS_0007 5188	TBC1D7	SE	TCONS_0003 8432	ABCA9	RI
TCONS_0001 6818	MUC5B	O	TCONS_0007 5189	TBC1D7	O	TCONS_0003 9808	ABCA9	O
TCONS_0001 3017	SYT8	RI	TCONS_0007 5191	TBC1D7	SE	TCONS_0003 9811	ABCA6	O
TCONS_0001 3027	CD81	O	TCONS_0007 5198	AL44188 3.1	RI	TCONS_0003 9833	AC00515 2.3	O
TCONS_0001 3028	CD81	O	TCONS_0007 5201	AL44188 3.1	O	TCONS_0003 8475	CD300LF	A3,RI
TCONS_0001 3040	SLC22A 18	AF	TCONS_0007 5200	AL44188 3.1	O	TCONS_0003 9850	HID1	RI
TCONS_0001 6843	TRIM6-T RIM34	O	TCONS_0007 7650	AL44188 3.1	O	TCONS_0003 9852	GGA3	A3,S E
TCONS_0001 6845	CCKBR	SE	TCONS_0007 7651	AL44188 3.1	RI	TCONS_0003 8516	GGA3	RI,SE
TCONS_0001 3110	TMEM9 B-AS1	O	TCONS_0007 5207	DTNBP1	RI,SE	TCONS_0003 8522	SLC25A1 9	A5,RI
TCONS_0001 3116	ZNF143	O	TCONS_0007 5222	KIF13A	O	TCONS_0003 8530	CASKIN2	RI
TCONS_0001 3117	ZNF143	A3	TCONS_0007 7657	KIF13A	RI,SE	TCONS_0003 9858	CASKIN2	RI
TCONS_0001 6863	WEE1	O	TCONS_0007 5239	MBOAT1	A3	TCONS_0003 8532	RECQL5	RI
TCONS_0001 3157	MICAL2	A5	TCONS_0007 5244	GPLD1	O	TCONS_0003 9861	RECQL5	RI
TCONS_0001 6870	MICAL2	A5,SE	TCONS_0007 5318	GUSBP2	O	TCONS_0003 9862	GALK1	A5,RI
TCONS_0001 6877	PARVA	AF	TCONS_0007 5334	ZNF204 P	O	TCONS_0003 8548	UNC13D	RI
TCONS_0001 6881	TEAD1	SE	TCONS_0007 5339	ZNF184	A5	TCONS_0003 8550	UNC13D	O
TCONS_0001 3167	TEAD1	SE	TCONS_0007 5360	ZKSCAN 4	O	TCONS_0003 8549	UNC13D	O
TCONS_0001 3168	TEAD1	MX	TCONS_0007 5365	ZSCAN1 2	A5	TCONS_0003 8551	UNC13D	A5

TCONS_0001 3169	TEAD1	SE	TCONS_0007 5366	ZSCAN1 2	RI	TCONS_0003 9864	RP11-552 F3.12	A3
TCONS_0001 3176	ARNTL	A3,SE	TCONS_0007 7740	ZSCAN1 2	A5	TCONS_0003 8566	ACOX1	SE
TCONS_0001 3194	INSC	O	TCONS_0007 7741	ZSCAN2 3	O	TCONS_0003 8567	ACOX1	SE
TCONS_0001 3247	SPTY2D 1-AS1	O	TCONS_0007 7748	GABBR1	SE	TCONS_0003 8568	ACOX1	SE
TCONS_0001 6905	ZDHHC 13	O	TCONS_0007 5384	ZFP57	SE	TCONS_0003 8587	FOXJ1	A3,A 5
TCONS_0001 3272	ANO5	SE	TCONS_0007 5399	ZNRD1- AS1	A5	TCONS_0003 9885	UBE2O	O
TCONS_0001 3273	ANO5	A3,SE	TCONS_0007 5402	TRIM31	O	TCONS_0003 8598	RHBDF2	AF
TCONS_0001 6937	ELP4	A3	TCONS_0007 5403	TRIM31	O	TCONS_0003 8637	TMC6	A5,S E
TCONS_0001 3335	KIAA154 9L	A5	TCONS_0007 5407	TRIM26	O	TCONS_0003 9895	CYTH1	AF
TCONS_0001 3357	NAT10	O	TCONS_0007 5405	TRIM26	A3	TCONS_0003 8655	CYTH1	AF
TCONS_0001 6945	NAT10	O	TCONS_0007 7767	PPP1R1 0	RI	TCONS_0003 9907	AATK	RI,SE
TCONS_0001 3391	CD44	A3,SE	TCONS_0007 7772	CCHCR1	RI	TCONS_0003 8711	ENTHD2	O
TCONS_0001 3436	TTC17	SE	TCONS_0007 7775	HLA-B	O	TCONS_0003 8751	ARL16	SE
TCONS_0001 6959	TTC17	A3,SE	TCONS_0007 5460	HLA-C	A3	TCONS_0003 9919	ARL16	SE
TCONS_0001 6961	TTC17	RI,SE	TCONS_0007 5461	HLA-C	A3	TCONS_0003 8763	P4HB	O
TCONS_0001 6965	ALKBH3	A3,SE	TCONS_0007 7780	ATP6V1 G2-DDX 39B	RI	TCONS_0003 8800	SIRT7	O
TCONS_0001 6967	ACCS	RI	TCONS_0007 5483	BAG6	A5,SE	TCONS_0003 8801	SIRT7	RI
TCONS_0001	MAPK8I	AF,RI	TCONS_0007	BAG6	A5,SE	TCONS_0003	SIRT7	O

6978	P1		5484			8803		
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
3473	DGKZ	A3	5485	BAG6	RI	9925	SIRT7	RI
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
6984	DGKZ	O	5487	GPANK1	A3	9927	PYCR1	O
TCONS_0001			TCONS_0007		A3,A5,	TCONS_0003		
6993	DDB2	RI	5498	VWA7	RI	9931	RFNG	O
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
3500	DDB2	RI	5499	VWA7	A5	9932	DUS1L	A3
TCONS_0001			TCONS_0007			TCONS_0003		
6995	NR1H3	O	5500	VARS	O	8823	DUS1L	RI
TCONS_0001	SLC39A		TCONS_0007			TCONS_0003		
3512	13	A5	5528	DXO	A3	8824	DUS1L	A3,RI
TCONS_0001	SERPIN		TCONS_0007			TCONS_0003		
7003	G1	O	5529	DXO	A3	8825	FASN	O
TCONS_0001	FAM111		TCONS_0007			TCONS_0003		
3570	A	A3,A5	5530	DXO	A3	8826	FASN	A3
TCONS_000	FAM111		TCONS_000			TCONS_000		
17012	A	A3,A5	77795	DXO	A3	39933	CCDC57	O
TCONS_000	FAM111		TCONS_000			TCONS_000		
17013	A	A5,RI	77798	TNXB	O	38830	CCDC57	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
13578	DTX4	RI	75534	ATF6B	A5,RI	39935	CCDC57	RI,SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
13609	MS4A1	SE	75542	AGER	O	38850	C17orf62	A3
TCONS_000	TMEM1		TCONS_000	NOTCH		TCONS_000		
13621	09	A3	75548	4	A5	38851	C17orf62	A3
TCONS_000	TMEM1		TCONS_000	HLA-DR		TCONS_000		
17018	09	O	77800	B5	O	38867	WDR45B	RI
TCONS_000			TCONS_000	HLA-DR		TCONS_000	ROCK1P	
13630	DAK	O	75550	B5	O	39953	1	AF
TCONS_000	TMEM2		TCONS_000	HLA-DR		TCONS_000		
17021	16	A3,A5	75552	B1	O	39970	SMCHD1	A5
TCONS_000			TCONS_000	HLA-DQ		TCONS_000		
13654	MYRF	A3,SE	75557	B1	O	40990	SMCHD1	A5,SE

TCONS_000 13655	MYRF	A3	TCONS_000 75565	TAP2	A3	TCONS_000 39997	DLGAP1- AS2	O
TCONS_000 17027	MYRF	A3,SE	TCONS_000 77805	TAP1	O	TCONS_000 40014	SOGA2	SE
TCONS_000 13657	FADS2	O	TCONS_000 75592	RXRB	O	TCONS_000 41005	RALBP1	AF
TCONS_000 17037	RP11-8 64I4.4	AL	TCONS_000 75593	RXRB	RI	TCONS_000 41016	ANKRD6 2	AL
TCONS_000 13674	ROM1	AF	TCONS_000 75594	RXRB	O	TCONS_000 41017	ANKRD6 2	AL
TCONS_000 17054	STIP1	AF	TCONS_000 75595	RXRB	A3,RI	TCONS_000 41018	ANKRD6 2	O
TCONS_000 13738	FERMT 3	A3	TCONS_000 75596	RXRB	A3	TCONS_000 41019	ANKRD6 2	O
TCONS_000 17058	DNAJC4	O	TCONS_000 77807	RXRB	A3,RI	TCONS_000 41020	ANKRD6 2	O
TCONS_000 17059	DNAJC4	O	TCONS_000 77808	RXRB	A3	TCONS_000 41021	ANKRD6 2	AL,RI
TCONS_000 17060	DNAJC4	A3,A5	TCONS_000 75602	VPS52	RI	TCONS_000 40093	CEP192	A3
TCONS_000 17061	DNAJC4	A5	TCONS_000 75603	VPS52	RI	TCONS_000 40100	LDLRAD4	AF,SE
TCONS_000 17062	DNAJC4	A3,SE	TCONS_000 77811	VPS52	O	TCONS_000 40116	ANKRD2 0A5P	O
TCONS_000 13742	DNAJC4	O	TCONS_000 77813	RGL2	RI	TCONS_000 41075	SNRPD1	O
TCONS_000 13743	DNAJC4	O	TCONS_000 75615	DAXX	RI	TCONS_000 41084	RIOK3	RI
TCONS_000 13747	VEGFB	O	TCONS_000 77817	CUTA	A3	TCONS_000 41085	RIOK3	A5
TCONS_000 17064	VEGFB	AF	TCONS_000 77827	CLPS	O	TCONS_000 40157	LAMA3	RI
TCONS_000 17066	GPR137	A5,RI	TCONS_000 75676	C6orf22 2	RI	TCONS_000 40211	ZNF397	A5
TCONS_000 13760	GPR137	A3	TCONS_000 77891	PEX6	O	TCONS_000 40246	PIK3C3	SE

TCONS_000 13767	ESRRA	O	TCONS_000 77893	PEX6	RI	TCONS_000 40263	HAUS1	A3,SE
TCONS_000 13774	CCDC8 8B	RI	TCONS_000 75786	MEA1	A5	TCONS_000 41130	KIAA1468	RI,SE
TCONS_000 13775	CCDC8 8B	RI	TCONS_000 77894	CUL7	O	TCONS_000 41132	KIAA1468	A3,MX, SE
TCONS_000 13776	CCDC8 8B	A5,RI	TCONS_000 75789	CUL7	A3,A5,A F	TCONS_000 40347	KIAA1468	SE
TCONS_000 13780	RPS6K A4	A5,RI	TCONS_000 75790	CUL7	A5,SE	TCONS_000 40424	CNDP2	SE
TCONS_000 17068	RPS6K A4	O	TCONS_000 75814	XPO5	O	TCONS_000 40425	CNDP2	SE
TCONS_000 13787	PPP2R5 B	O	TCONS_000 77906	AARS2	O	TCONS_000 40429	ZNF407	O
TCONS_000 17074	RP11-3 99J13.3	A3	TCONS_000 77910	CYP39A 1	SE	TCONS_000 40435	ATP9B	SE
TCONS_000 17075	VPS51	O	TCONS_000 75846	PLA2G7	SE	TCONS_000 41184	ENOSF1	RI,SE
TCONS_000 17078	TM7SF2	A5,RI	TCONS_000 75849	GPR116	A3	TCONS_000 41188	LPIN2	AF
TCONS_000 13805	CAPN1	AF	TCONS_000 75850	GPR116	AF,SE	TCONS_000 40506	LPIN2	AF
TCONS_000 17087	CDC42 EP2	AF	TCONS_000 75875	MUT	A5	TCONS_000 41192	MYOM1	SE
TCONS_000 13823	AP0007 69.1	AL	TCONS_000 75912	HMGCL L1	O	TCONS_000 41193	MYOM1	A5,RI
TCONS_000 13836	SSSCA 1	O	TCONS_000 75922	DST	SE	TCONS_000 41200	EPB41L3	O
TCONS_000 13837	SSSCA 1	SE	TCONS_000 75923	DST	SE	TCONS_000 40520	L3MBTL4	SE
TCONS_000 13838	SSSCA 1	O	TCONS_000 77940	DST	O	TCONS_000 40529	PPP4R1	AF
TCONS_000 13839	SSSCA 1	O	TCONS_000 75938	RAB23	A5	TCONS_000 40544	MPPE1	SE
TCONS_000 13841	EHBP1L 1	A5	TCONS_000 77952	LINC00 680	RI	TCONS_000 40562	SPIRE1	SE

TCONS_000 13847	PCNXL3	A3	TCONS_000 75970	OOEP	O	TCONS_000 40572	RP11-773 H22.4	O
TCONS_000 13848	PCNXL3	RI	TCONS_000 76107	PGM3	O	TCONS_000 41228	ABHD3	A5,SE
TCONS_000 13866	MUS81	RI	TCONS_000 76120	SNAP91	RI,SE	TCONS_000 40609	GATA6-A S1	RI
TCONS_000 13867	MUS81	RI	TCONS_000 78048	KIAA10 09	SE	TCONS_000 41248	OSBPL1A	SE
TCONS_000 13889	SF3B2	A3	TCONS_000 76123	KIAA10 09	SE	TCONS_000 41255	DSC2	RI,SE
TCONS_000 17106	SF3B2	A3	TCONS_000 76142	RARS2	A5	TCONS_000 41257	TRAPPC 8	A3
TCONS_000 13898	RAB1B	O	TCONS_000 76185	MMS22 L	A5	TCONS_000 40687	NOL4	SE
TCONS_000 17110	DPP3	O	TCONS_000 76195	COQ3	O	TCONS_000 40710	TPGS2	O
TCONS_000 13907	DPP3	O	TCONS_000 76274	SESN1	A3	TCONS_000 40711	TPGS2	AL
TCONS_000 17112	CCS	O	TCONS_000 78180	MICAL1	A5	TCONS_000 41279	EPG5	RI
TCONS_000 13924	C11orf8 0	A3	TCONS_000 78183	METTL2 4	SE	TCONS_000 41281	ATP5A1	O
TCONS_000 13925	C11orf8 0	A3	TCONS_000 76345	HDAC2	AF	TCONS_000 41290	PIAS2	SE
TCONS_000 13927	C11orf8 0	A3	TCONS_000 76347	HDAC2	O	TCONS_000 40753	SMAD2	SE
TCONS_000 13948	RAD9A	O	TCONS_000 76379	CEP85L	A5,SE	TCONS_000 40797	MBD1	A3,AF,R I,SE
TCONS_000 17135	RAD9A	O	TCONS_000 76380	CEP85L	A5	TCONS_000 40831	CCDC68	A3,SE
TCONS_000 13955	TBC1D1 OC	O	TCONS_000 76386	MCM9	SE	TCONS_000 41320	NARS	RI
TCONS_000 13959	RPS6K B2	SE	TCONS_000 78219	TBC1D3 2	A3,SE	TCONS_000 40875	NARS	RI
TCONS_000 13960	RPS6K B2	SE	TCONS_000 76396	TBC1D3 2	A3	TCONS_000 40896	PIGN	O

TCONS_000 13962	RPS6K B2	SE	TCONS_000 76405	NCOA7- AS1	SE	TCONS_000 40920	SERPINB 4	A3
TCONS_000 13963	RPS6K B2	A5,RI, SE	TCONS_000 78235	EPB41L 2	O	TCONS_000 41359	ZNF516	RI
TCONS_000 17137	RPS6K B2	A5	TCONS_000 78237	EPB41L 2	A5	TCONS_000 40964	ZNF516	SE
TCONS_000 13968	CABP4	A5	TCONS_000 78241	EPB41L 2	O	TCONS_000 41377	BSG	SE
TCONS_000 13998	TCIRG1	RI,SE	TCONS_000 76465	CTGF	A3	TCONS_000 45052	PTBP1	A5,RI
TCONS_000 13999	TCIRG1	RI	TCONS_000 78247	MOXD1	A5	TCONS_000 45056	ARID3A	AF
TCONS_000 14000	TCIRG1	RI,SE	TCONS_000 78250	SLC18B 1	RI	TCONS_000 45059	WDR18	O
TCONS_000 14001	TCIRG1	RI	TCONS_000 78254	SGK1	RI	TCONS_000 41401	WDR18	RI
TCONS_000 14003	TCIRG1	RI	TCONS_000 78260	AHI1	O	TCONS_000 41414	ABCA7	A3,RI
TCONS_000 17144	LRP5	RI	TCONS_000 78261	AHI1	SE	TCONS_000 45060	ABCA7	RI
TCONS_000 14014	GAL	O	TCONS_000 78262	AHI1	RI	TCONS_000 41429	MIDN	A5,RI
TCONS_000 17146	RP11-5 54A11.9	AF	TCONS_000 78263	AHI1	SE	TCONS_000 45063	MIDN	RI
TCONS_000 14033	ANO1	SE	TCONS_000 76521	BCLAF1	A3,SE	TCONS_000 41432	CIRBP	A3,A5
TCONS_000 14034	ANO1	SE	TCONS_000 76534	MAP7	SE	TCONS_000 41442	MUM1	RI,SE
TCONS_000 14035	ANO1	SE	TCONS_000 78286	RP11-1 2A2.3	AL	TCONS_000 45068	MUM1	SE
TCONS_000 14036	ANO1	SE	TCONS_000 78287	RP11-1 2A2.3	O	TCONS_000 41449	NDUFS7	O
TCONS_000 17155	PPFIA1	A5,SE	TCONS_000 76586	RP3-46 OG2.2	O	TCONS_000 45069	DAZAP1	O
TCONS_000 17156	PPFIA1	A5,SE	TCONS_000 76599	HIVEP2	AF	TCONS_000 45078	SPPL2B	A5,RI

TCONS_000 14043	CTTN	A3,RI	TCONS_000 76602	ADAT2	O	TCONS_000 45079	SPPL2B	A5,RI
TCONS_000 17157	CTTN	RI	TCONS_000 78306	ADAT2	O	TCONS_000 41509	TLE6	A5,RI
TCONS_000 17159	NADSY N1	A5,SE	TCONS_000 78320	NUP43	A3	TCONS_000 45087	NCLN	A3
TCONS_000 17160	NADSY N1	A5	TCONS_000 76645	NUP43	A3	TCONS_000 41519	NCLN	A3
TCONS_000 17165	INPPL1	RI	TCONS_000 78321	LRP11	O	TCONS_000 45090	FZR1	O
TCONS_000 17167	INPPL1	RI,SE	TCONS_000 78322	ZBTB2	A5	TCONS_000 41538	HMG20B	O
TCONS_000 17168	INPPL1	AF,RI	TCONS_000 76663	RMND1	A5	TCONS_000 45093	NMRK2	O
TCONS_000 14071	INPPL1	O	TCONS_000 76666	SYNE1	A3,A5,S E	TCONS_000 45094	PIAS4	O
TCONS_000 14072	INPPL1	RI	TCONS_000 78325	SYNE1	A5,RI,S E	TCONS_000 41561	MIR7-3H G	A3
TCONS_000 14073	INPPL1	A3,RI	TCONS_000 76753	AGPAT4	A3,RI	TCONS_000 41567	KDM4B	SE
TCONS_000 17173	ARHGE F17	RI	TCONS_000 76786	THBS2	O	TCONS_000 45103	SAFB	A3
TCONS_000 14114	PAAF1	SE	TCONS_000 78377	DLL1	RI	TCONS_000 41586	CAPS	O
TCONS_000 14127	RNF169	O	TCONS_000 78391	AC1476 51.4	O	TCONS_000 41598	CRB3	O
TCONS_000 14177	C11orf3 0	A3	TCONS_000 78394	SUN1	O	TCONS_000 41599	CRB3	O
TCONS_000 14190	B3GNT6	O	TCONS_000 78395	SUN1	RI	TCONS_000 41600	CRB3	O
TCONS_000 14195	MYO7A	A5,SE	TCONS_000 78396	SUN1	RI,SE	TCONS_000 41616	CTD-220 7O23.3	O
TCONS_000 14214	PCF11	A5	TCONS_000 78404	SUN1	O	TCONS_000 41621	MCOLN1	RI
TCONS_000 14333	FAT3	SE	TCONS_000 82142	SUN1	RI	TCONS_000 45121	PNPLA6	O

TCONS_000 17223	KIAA17 31	A5	TCONS_000 78405	CYP2W 1	O	TCONS_000 41624	PNPLA6	SE
TCONS_000 14340	KIAA17 31	O	TCONS_000 78420	NUDT1	O	TCONS_000 41628	PNPLA6	RI
TCONS_000 14341	KIAA17 31	O	TCONS_000 78422	NUDT1	A5	TCONS_000 41641	C19orf59	O
TCONS_000 14344	C11orf5 4	A5	TCONS_000 78424	EIF3B	A3	TCONS_000 45132	CERS4	SE
TCONS_000 14353	HEPHL1	RI	TCONS_000 78425	EIF3B	O	TCONS_000 41713	C19orf66	O
TCONS_000 14365	PIWIL4	AF	TCONS_000 78468	SLC29A 4	A3,AF	TCONS_000 41715	PPAN-P2 RY11	A5
TCONS_000 14366	PIWIL4	AF	TCONS_000 82171	ZNF853	A3	TCONS_000 41723	ICAM4	O
TCONS_000 14367	PIWIL4	AF,SE	TCONS_000 78523	MIOS	A5	TCONS_000 41742	QTRT1	A3
TCONS_000 14391	C11orf7 0	O	TCONS_000 82181	AC0071 28.1	A5	TCONS_000 41747	DNM2	AL,MX
TCONS_000 14392	C11orf7 0	O	TCONS_000 78537	PHF14	O	TCONS_000 41748	DNM2	A3,MX
TCONS_000 17260	ATM	O	TCONS_000 78596	AC0191 17.1	SE	TCONS_000 41749	DNM2	AL,MX
TCONS_000 14485	ZC3H12 C	AF	TCONS_000 82185	HDAC9	A3	TCONS_000 45151	DNM2	A3,MX, RI
TCONS_000 14486	ZC3H12 C	AF	TCONS_000 78606	IL6	O	TCONS_000 45152	DNM2	AL,RI,S E
TCONS_000 14492	COLCA 2	O	TCONS_000 78754	AVL9	RI	TCONS_000 41769	SMARCA 4	A3,SE
TCONS_000 17266	HSPB2- C11orf5 2	O	TCONS_000 78755	AVL9	O	TCONS_000 41770	SMARCA 4	SE
TCONS_000 14545	TTC12	A5,RI	TCONS_000 78807	SEPT7	MX	TCONS_000 45157	SMARCA 4	SE
TCONS_000 17278	RP11-2 12D19.4	O	TCONS_000 82232	SEPT7	O	TCONS_000 41787	CCDC159	O

TCONS_000 14575	RP11-1 09L13.1	RI	TCONS_000 82236	AC0073 49.4	AF	TCONS_000 41789	CCDC159	A5
TCONS_000 17283	RP11-1 09L13.1	O	TCONS_000 78855	C7orf10	O	TCONS_000 45168	CCDC159	RI
TCONS_000 14582	TAGLN	SE	TCONS_000 78873	STK17A	O	TCONS_000 45169	PRKCSH	O
TCONS_000 14590	RNF214	AF	TCONS_000 78874	STK17A	O	TCONS_000 45170	PRKCSH	A5
TCONS_000 14591	RNF214	AF,RI	TCONS_000 78875	STK17A	O	TCONS_000 41799	PRKCSH	O
TCONS_000 17287	CEP164	O	TCONS_000 82257	UBE2D4	SE	TCONS_000 41800	PRKCSH	A3
TCONS_000 17288	CEP164	A5,SE	TCONS_000 82258	UBE2D4	SE	TCONS_000 45172	PRKCSH	A3
TCONS_000 17289	CEP164	SE	TCONS_000 78885	DBNL	A3	TCONS_000 41826	ZNF439	O
TCONS_000 17290	CEP164	A5	TCONS_000 78886	DBNL	A3	TCONS_000 45184	GCDH	RI
TCONS_000 14596	CEP164	AF,SE	TCONS_000 78913	ZMIZ2	A3,A5,A F,RI	TCONS_000 41864	CALR	O
TCONS_000 14597	CEP164	A5,SE	TCONS_000 78914	ZMIZ2	A5,AF,RI	TCONS_000 41878	NACC1	O
TCONS_000 17291	CEP164	O	TCONS_000 78983	GBAS	AF	TCONS_000 45192	NACC1	O
TCONS_000 14598	CEP164	SE	TCONS_000 78984	GBAS	AF	TCONS_000 45194	MRI1	RI
TCONS_000 17296	RP11-7 28F11.3	O	TCONS_000 82283	ZNF736	O	TCONS_000 41901	CC2D1A	O
TCONS_000 14615	CD3E	O	TCONS_000 79002	ZNF736	A3	TCONS_000 45196	CC2D1A	RI
TCONS_000 14621	UBE4A	RI	TCONS_000 79012	ZNF107	O	TCONS_000 45197	CC2D1A	A5
TCONS_000 14630	KMT2A	A5,SE	TCONS_000 79028	CCT6P3	SE	TCONS_000 41904	DCAF15	RI
TCONS_000 14638	TMEM2 5	AL	TCONS_000 79046	CCT6P1	A5	TCONS_000 41946	CYP4F12	RI

TCONS_000 14678	VPS11	RI	TCONS_000 79083	STAG3L 4	A3	TCONS_000 41947	CYP4F12	A5,RI
TCONS_000 17309	VPS11	A5,RI	TCONS_000 79104	SBDSP 1	O	TCONS_000 41948	CYP4F12	A5,RI
TCONS_000 14685	C2CD2L	A3	TCONS_000 79105	SBDSP 1	O	TCONS_000 41981	C19orf44	O
TCONS_000 14689	PDZD3	RI,SE	TCONS_000 79110	POM12 1	A3	TCONS_000 41989	SIN3B	A5
TCONS_000 14695	CTD-25 23D13.2	O	TCONS_000 79111	POM12 1	O	TCONS_000 41990	SIN3B	O
TCONS_000 14704	ARHGE F12	SE	TCONS_000 79112	POM12 1	AL,RI,S E	TCONS_000 45214	MYO9B	O
TCONS_000 17318	TBCEL	O	TCONS_000 79123	NCF1B	A5,RI	TCONS_000 41995	MYO9B	RI
TCONS_000 17376	VWA5A	O	TCONS_000 79134	LINC00 035	A5	TCONS_000 41996	MYO9B	A5
TCONS_000 14759	VWA5A	O	TCONS_000 79135	LINC00 035	O	TCONS_000 41997	MYO9B	AF
TCONS_000 14761	TBRG1	O	TCONS_000 82318	ELN	A3,A5,RI ,SE	TCONS_000 45215	MYO9B	A3,RI
TCONS_000 17377	TBRG1	O	TCONS_000 79160	ELN	A3,A5,RI ,SE	TCONS_000 42000	MYO9B	A3,SE
TCONS_000 14773	ROBO3	O	TCONS_000 79161	ELN	A3,A5,S E	TCONS_000 42009	OCEL1	SE
TCONS_000 14775	SLC37A 2	A5,RI	TCONS_000 82322	ELN	A3,A5,RI ,SE	TCONS_000 45218	GTPBP3	A3
TCONS_000 14797	RP11-7 02B10.2	O	TCONS_000 82329	GTF2IR D1	O	TCONS_000 42066	ARRDC2	O
TCONS_000 14843	ACAD8	RI	TCONS_000 82332	PMS2P 5	O	TCONS_000 42076	PIK3R2	RI
TCONS_000 17399	ACAD8	A3,SE	TCONS_000 79194	GTF2IR D2B	SE	TCONS_000 42077	PIK3R2	RI
TCONS_000 17401	GLB1L2	SE	TCONS_000 79205	NSUN5 P1	RI	TCONS_000 42094	KXD1	O
TCONS_000 14848	LINC01 001	O	TCONS_000 79206	NSUN5 P1	A5	TCONS_000 42095	KXD1	SE

TCONS_000 14849	LINC01 001	O	TCONS_000 79207	NSUN5 P1	A5,RI	TCONS_000 42097	UBA52	O
TCONS_000 14850	LINC01 001	O	TCONS_000 79223	HSPB1	O	TCONS_000 42098	UBA52	SE
TCONS_000 17402	BET1L	O	TCONS_000 79230	DTX2	SE	TCONS_000 42119	UPF1	AF
TCONS_000 14855	SIRT3	O	TCONS_000 79263	RP5-11 85I7.1	O	TCONS_000 45238	UPF1	AF
TCONS_000 17410	ANO9	A3	TCONS_000 79293	DMTF1	A3,A5	TCONS_000 42122	DDX49	O
TCONS_000 14864	ANO9	A5,RI	TCONS_000 79316	STEAP2	O	TCONS_000 45239	DDX49	RI
TCONS_000 14865	ANO9	RI	TCONS_000 82367	C7orf63	O	TCONS_000 45244	RFXANK	A3
TCONS_000 17418	HRAS	SE	TCONS_000 79346	AKAP9	SE	TCONS_000 45245	RFXANK	A3
TCONS_000 14882	C11orf3 5	RI	TCONS_000 82371	AKAP9	A5,SE	TCONS_000 42141	GATAD2A	O
TCONS_000 17422	IRF7	RI,SE	TCONS_000 82372	AKAP9	SE	TCONS_000 42146	GATAD2A	O
TCONS_000 14886	IRF7	RI	TCONS_000 79347	AKAP9	A5,SE	TCONS_000 45251	ZNF101	O
TCONS_000 14887	IRF7	RI	TCONS_000 79354	GATAD1	O	TCONS_000 45269	ZNF714	SE
TCONS_000 14888	IRF7	RI	TCONS_000 79374	AC0063 78.2	O	TCONS_000 45272	ZNF738	AL
TCONS_000 14889	IRF7	O	TCONS_000 82380	PEG10	A5	TCONS_000 42216	ZNF738	AL
TCONS_000 14895	CDHR5	A3	TCONS_000 82381	PPP1R9 A	SE	TCONS_000 45306	ZNF507	SE
TCONS_000 14896	CDHR5	RI	TCONS_000 82382	PPP1R9 A	A5,SE	TCONS_000 42281	DPY19L3	A3,A5,SE
TCONS_000 14901	SCT	O	TCONS_000 82383	PPP1R9 A	SE	TCONS_000 45312	LSM14A	RI,SE
TCONS_000 14903	DEAF1	AF	TCONS_000 82399	TRRAP	AF	TCONS_000 45318	ZNF302	SE

TCONS_000 14904	DEAF1	O	TCONS_000 82406	CPSF4	A3	TCONS_000 42338	ZNF181	A3,A5,S E
TCONS_000 14909	PDDC1	A3	TCONS_000 82407	CPSF4	O	TCONS_000 42347	GRAMD1 A	O
TCONS_000 14916	PIDD	A3,A5	TCONS_000 79449	ZKSCA N5	O	TCONS_000 42353	HPN	O
TCONS_000 17425	PIDD	A3	TCONS_000 82409	ZNF655	SE	TCONS_000 45332	HPN	A3
TCONS_000 14925	MUC6	MX,RI	TCONS_000 82416	ZKSCA N1	A5,RI,S E	TCONS_000 45333	HPN	O
TCONS_000 14928	MUC6	O	TCONS_000 79481	ZSCAN 21	O	TCONS_000 45338	CTD-252 7121.4	RI
TCONS_000 14931	MUC6	RI	TCONS_000 79482	ZSCAN 21	A3	TCONS_000 42385	CD22	A3
TCONS_000 14932	MUC6	RI	TCONS_000 79488	AP4M1	O	TCONS_000 45344	ETV2	O
TCONS_000 14926	MUC6	RI	TCONS_000 79489	AP4M1	SE	TCONS_000 45345	KMT2B	RI
TCONS_000 14927	MUC6	RI	TCONS_000 79490	AP4M1	A5,RI	TCONS_000 42407	KMT2B	O
TCONS_000 14929	MUC6	RI	TCONS_000 82422	LAMTO R4	O	TCONS_000 42408	AC00239 8.9	SE
TCONS_000 14930	MUC6	O	TCONS_000 82425	PILRB	A3,RI	TCONS_000 45346	AC00239 8.9	SE
TCONS_000 14933	MUC6	A3,RI	TCONS_000 82427	PILRB	RI	TCONS_000 42412	AC00239 8.9	RI
TCONS_000 14987	NAP1L4	AF,SE	TCONS_000 79509	PILRB	A3,RI	TCONS_000 42413	C19orf55	A3
TCONS_000 14988	NAP1L4	AF	TCONS_000 79526	GNB2	A5	TCONS_000 42414	ARHGAP 33	A3
TCONS_000 17448	NAP1L4	AF	TCONS_000 82431	EPO	O	TCONS_000 45348	KIRREL2	O
TCONS_000 14989	NAP1L4	SE	TCONS_000 79533	SLC12A 9	RI	TCONS_000 45349	KIRREL2	SE
TCONS_000 15001	CARS	A3,RI, SE	TCONS_000 79536	SRRT	A3	TCONS_000 45351	KIRREL2	RI

TCONS_000 17449	CARS	A3,RI, SE	TCONS_000 79537	SRRT	A5	TCONS_000 42415	APLP1	A3
TCONS_000 15039	TRIM5	A3	TCONS_000 82437	SRRT	A3,RI,S E	TCONS_000 42426	CAPNS1	A3
TCONS_000 17464	TRIM3	A5,RI, SE	TCONS_000 79548	TRIM56	O	TCONS_000 42455	CTD-316 2L10.1	RI
TCONS_000 15070	TPP1	O	TCONS_000 79555	SERPIN E1	O	TCONS_000 45375	SPINT2	O
TCONS_000 15104	CYB5R2	AF,SE	TCONS_000 82452	PRKRIP 1	A3	TCONS_000 42523	FAM98C	A3
TCONS_000 17493	RIC3	A3,RI	TCONS_000 79582	FAM185 A	SE	TCONS_000 45376	FAM98C	O
TCONS_000 17494	RIC3	A3,RI	TCONS_000 82463	PMPCB	SE	TCONS_000 42524	FAM98C	O
TCONS_000 17495	RIC3	A3,RI, SE	TCONS_000 82465	KMT2E	SE	TCONS_000 42556	SAMD4B	O
TCONS_000 17515	MRVI1	O	TCONS_000 82466	KMT2E	RI,SE	TCONS_000 42567	PLEKHG 2	A3
TCONS_000 15156	MRVI1	O	TCONS_000 79613	KMT2E	A5,RI,S E	TCONS_000 42568	PLEKHG 2	A3
TCONS_000 15157	MRVI1	O	TCONS_000 79644	DUS4L	O	TCONS_000 42579	TIMM50	O
TCONS_000 15161	EIF4G2	O	TCONS_000 79742	ZNF277	A5	TCONS_000 42595	PLD3	A3
TCONS_000 17518	ZBED5	A5	TCONS_000 79746	IFRD1	O	TCONS_000 42596	PLD3	O
TCONS_000 17520	DKK3	AF	TCONS_000 79761	TES	A3,SE	TCONS_000 42597	PLD3	A3
TCONS_000 15202	COPB1	A5	TCONS_000 79800	CFTR	A5	TCONS_000 45390	PLD3	A3
TCONS_000 17534	PLEKH A7	A3,A5	TCONS_000 82515	CFTR	A5,SE	TCONS_000 45391	PLD3	A3,A5
TCONS_000 15234	PIK3C2 A	O	TCONS_000 79814	CPED1	O	TCONS_000 45392	PLD3	A3
TCONS_000 15239	ABCC8	O	TCONS_000 82520	CPED1	SE	TCONS_000 42606	LTBP4	RI,SE

TCONS_000 17539	ABCC8	RI	TCONS_000 79822	FEZF1- AS1	A5	TCONS_000 42608	LTBP4	RI
TCONS_000 15241	ABCC8	RI	TCONS_000 79852	RP11-27 4B21.1	SE	TCONS_000 42609	LTBP4	A5,RI
TCONS_000 15253	SAAL1	RI	TCONS_000 79853	RP11-27 4B21.1	O	TCONS_000 45397	SNRPA	RI
TCONS_000 15335	MPPED2	AF,SE	TCONS_000 79855	RP11-27 4B21.1	A5,SE	TCONS_000 42620	MIA-RA B4B	O
TCONS_000 15358	FBXO3	A3	TCONS_000 82530	RP11-27 4B21.1	SE	TCONS_000 45401	AXL	RI
TCONS_000 15367	LMO2	A5	TCONS_000 79857	RP11-27 4B21.1	SE	TCONS_000 42665	ARHGE F1	A3,A5
TCONS_000 15412	CTD-258 9M5.4	SE	TCONS_000 82532	RP11-27 4B21.1	AF,RI	TCONS_000 42674	MEGF8	SE
TCONS_000 15414	AMBRA1	AF	TCONS_000 79883	FLNC	RI	TCONS_000 42684	ZNF283	SE
TCONS_000 15425	CKAP5	A3	TCONS_000 79907	KLHDC1 0	SE	TCONS_000 42695	ZNF223	A5
TCONS_000 15429	ARFGAP 2	SE	TCONS_000 82552	MEST	RI	TCONS_000 42698	ZNF224	A5
TCONS_000 15431	ARFGAP 2	A5	TCONS_000 82567	NUP205	RI	TCONS_000 42723	BCL3	O
TCONS_000 17599	CELF1	O	TCONS_000 82576	RAB19	O	TCONS_000 42732	BCAM	RI
TCONS_000 15454	CELF1	A3,SE	TCONS_000 80096	PRSS3P 1	O	TCONS_000 42751	APOC4	O
TCONS_000 15473	FNBP4	A3,RI	TCONS_000 82620	TRBC2	O	TCONS_000 45447	CLASRP	A5,RI
TCONS_000 15476	FNBP4	A5	TCONS_000 80106	GSTK1	SE	TCONS_000 42791	VASP	O
TCONS_000 15496	SSRP1	O	TCONS_000 80107	GSTK1	A3,SE	TCONS_000 42790	VASP	SE
TCONS_000 15497	SSRP1	O	TCONS_000 80108	TMEM1 39	SE	TCONS_000 42795	GIPR	A3
TCONS_000	AP00125	O	TCONS_000	ZYX	O	TCONS_000	GIPR	SE

15526	8.4		82625			42796		
TCONS_000	RP11-10		TCONS_000			TCONS_000		
15530	36E20.9	SE	80118	ZYX	O	42807	CCDC61	A3
TCONS_000			TCONS_000	FAM115		TCONS_000		
15546	MS4A6A	A5	80123	B	SE	42808	CCDC61	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15547	MS4A6A	A5	80146	ZNF212	A5	42811	IGFL2	AF
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15548	MS4A6A	A5	82635	ZNF783	A5,SE	42819	CALM3	O
TCONS_000	SLC15A		TCONS_000			TCONS_000	ARHGA	
15555	3	O	82640	REPIN1	O	42832	P35	O
TCONS_000			TCONS_000	TMEM1		TCONS_000		
15585	CPSF7	A5,RI	82644	76A	A5	42838	CCDC9	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	GLTSCR	
15586	CPSF7	A5,RI	82646	SLC4A2	A5	42852	2	O
TCONS_000		A5,AF	TCONS_000			TCONS_000		
17634	CPSF7	,RI	82647	SLC4A2	A5	42882	GRIN2D	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15626	MIR3654	A3	80201	AGAP3	O	45473	CYTH2	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15629	EML3	O	82651	AGAP3	O	45474	CYTH2	A3
TCONS_000	HNRNP		TCONS_000			TCONS_000		
15656	UL2-BS		80210	NUB1	A5	42911	RUVBL2	AF
	CL2	SE	TCONS_000			TCONS_000		
15668	NXF1	A3,RI	80213	WDR86-AS1	A5	42925	SNRNP70	A3,RI
TCONS_000			TCONS_000	GALNT1		TCONS_000		
17656	NXF1	RI	80219	1	O	45484	CD37	O
TCONS_000			TCONS_000	PAXIP1-AS2	A3,RI	TCONS_000		
17657	WDR74	A5,RI	80273			45485	CD37	O
TCONS_000			TCONS_000	AC0212		TCONS_000		
17658	WDR74	A5	80289	18.2	AF	42980	SCAF1	AF
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15679	WDR74	A5	80295	NOM1	RI	42985	PRMT1	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
15685	SNHG1	RI	82739	DNAJB6	O	42994	MED25	AL,RI

TCONS_000 15686	SNHG1	O	TCONS_000 80332	PDGFA	SE	TCONS_000 45498	MED25	AL
TCONS_000 15687	SNHG1	A3	TCONS_000 80345	COX19	SE	TCONS_000 42996	PTOV1	A3,AF, RI
TCONS_000 17661	HRASLS 5	SE	TCONS_000 80360	MICALL 2	A3,RI	TCONS_000 45500	PTOV1	A3,RI
TCONS_000 17668	C11orf95	O	TCONS_000 80364	INTS1	A3,A5	TCONS_000 42998	PTOV1	A3
TCONS_000 17669	MACRO D1	A3	TCONS_000 82760	TMEM1 84A	RI	TCONS_000 43003	TBC1D1 7	A5
TCONS_000 17670	MACRO D1	RI	TCONS_000 82767	TNRC18	O	TCONS_000 45502	TBC1D1 7	A5
TCONS_000 15706	MACRO D1	RI	TCONS_000 80398	TNRC18	AF,SE	TCONS_000 45503	TBC1D1 7	RI
TCONS_000 15719	PPP1R1 4B	O	TCONS_000 80399	TNRC18	O	TCONS_000 43008	ZNF473	O
TCONS_000 15724	TRMT11 2	O	TCONS_000 80420	PMS2	RI	TCONS_000 43011	MYH14	AF,SE
TCONS_000 15725	TRMT11 2	O	TCONS_000 82779	RP5-115 9O4.1	O	TCONS_000 43014	POLD1	O
TCONS_000 17680	CDC42B PG	O	TCONS_000 80459	ICA1	AF,RI,SE	TCONS_000 43015	POLD1	O
TCONS_000 17682	ATG2A	RI	TCONS_000 82780	ICA1	SE	TCONS_000 43016	EMC10	A5,SE
TCONS_000 17683	ATG2A	A3	TCONS_000 82781	ICA1	A3,AF,RI ,SE	TCONS_000 45509	EMC10	A5
TCONS_000 17688	SYVN1	AF,RI	TCONS_000 82808	AGR2	A5	TCONS_000 43027	CEACA M18	RI
TCONS_000 17692	SLC25A 45	AF	TCONS_000 80515	AC0191 17.2	A3,RI	TCONS_000 43036	FPR2	RI
TCONS_000 17694	LTBP3	A5	TCONS_000 80516	AC0191 17.2	O	TCONS_000 43043	ZNF613	O
TCONS_000 15796	AP00136 2.1	O	TCONS_000 80535	MACC1	A3,SE	TCONS_000 43050	ZNF766	O
TCONS_000 17699	RELA	RI	TCONS_000 80537	MACC1	SE	TCONS_000 45526	ZNF578	SE

TCONS_000 15798	RELA	A3	TCONS_000 82813	CTA-293 F17.1	O	TCONS_000 43075	CTD-224 5F17.3	SE
TCONS_000 17700	RELA	A3,RI	TCONS_000 80546	CDCA7L	A3,SE	TCONS_000 43083	ZNF761	O
TCONS_000 15860	SLC29A 2	A3,RI	TCONS_000 82814	CDCA7L	A3,RI,S E	TCONS_000 45549	TTYH1	SE
TCONS_000 17709	CTD-307 4O7.5	RI	TCONS_000 82823	TRA2A	A3,RI,S E	TCONS_000 43128	LENG8	O
TCONS_000 15867	CTD-307 4O7.5	O	TCONS_000 80639	HOXA6	O	TCONS_000 43126	LENG8	A5
TCONS_000 15874	RBM4B	O	TCONS_000 80656	AC0072 55.8	O	TCONS_000 43133	LILRB4	A3
TCONS_000 15913	CORO1 B	SE	TCONS_000 82858	DPY19L 1P1	RI,SE	TCONS_000 43134	LILRB4	A3,SE
TCONS_000 15914	CORO1 B	SE	TCONS_000 80704	RP9P	A5	TCONS_000 43143	CTC-550 B14.7	A3
TCONS_000 17712	TMEM13 4	A3	TCONS_000 80719	DPY19L 1	AF	TCONS_000 43145	EPS8L1	O
TCONS_000 15921	PITPNM 1	RI	TCONS_000 80802	COA1	MX	TCONS_000 43146	EPS8L1	RI,SE
TCONS_000 17714	ACY3	O	TCONS_000 80823	POLR2J 4	SE	TCONS_000 43167	SSC5D	O
TCONS_000 15953	SUV420 H1	AF,SE	TCONS_000 80825	PGAM2	O	TCONS_000 43172	CCDC10 6	O
TCONS_000 15960	C11orf24	A5	TCONS_000 82899	POLD2	A5,RI	TCONS_000 43173	ZNF581	O
TCONS_000 16000	RP11-84 9H4.2	SE	TCONS_000 80832	POLD2	O	TCONS_000 45558	U2AF2	O
TCONS_000 16028	ARAP1	O	TCONS_000 80859	MYO1G	RI	TCONS_000 45560	EPN1	A3,A5, SE
TCONS_000 16029	STARD1 0	O	TCONS_000 80866	TBRG4	A5	TCONS_000 45571	ZNF264	O
TCONS_000 16040	FCHSD2	RI,SE	TCONS_000 80871	SEPT7P 2	SE	TCONS_000 43236	ZNF776	O
TCONS_000 16064	RP11-16 7N4.2	O	TCONS_000 82918	SEPT7P 2	A3,RI,S E	TCONS_000 43256	AC0106 42.1	A5

TCONS_000 16114	CTD-254 7H18.1	O	TCONS_000 82923	IGFBP3	O	TCONS_000 45594	CTD-261 9J13.3	O
TCONS_000 16116	CTD-254 7H18.1	AF	TCONS_000 80892	TNS3	AF	TCONS_000 45595	RPS5	O
TCONS_000 16119	PAK1	AF,SE	TCONS_000 80897	HUS1	O	TCONS_000 43285	ZNF446	AL
TCONS_000 16135	RSF1	A5	TCONS_000 80912	DDC	SE	TCONS_000 43286	TRIM28	O
TCONS_000 17764	INTS4	RI,SE	TCONS_000 80916	GRB10	O	TCONS_000 45605	WASH5 P	O
TCONS_000 17773	NARS2	A5	TCONS_000 80917	GRB10	O	TCONS_000 45606	AC0922 99.8	O
TCONS_000 16159	TENM4	SE	TCONS_000 82936	COBL	A3,SE	TCONS_000 45609	MIER2	AF
TCONS_000 17780	CREBZF	O	TCONS_000 82937	COBL	A3,SE	TCONS_000 45611	SHC2	RI
TCONS_000 17784	SYTL2	A3,SE	TCONS_000 82938	COBL	SE	TCONS_000 43326	TMEM25 9	A3,RI
TCONS_000 17785	SYTL2	RI,SE	TCONS_000 80926	COBL	SE	TCONS_000 45619	TMEM25 9	RI
TCONS_000 16224	ME3	SE	TCONS_000 80941	FKBP9L	O	TCONS_000 43344	ADAMT SL5	A3
TCONS_000 16225	ME3	O	TCONS_000 82953	ZNF680	O	TCONS_000 43352	TCF3	O
TCONS_000 16226	ME3	SE	TCONS_000 80959	RP11-79 7H7.5	O	TCONS_000 43353	TCF3	SE
TCONS_000 17794	FZD4	AL	TCONS_000 82955	RP11-79 7H7.5	O	TCONS_000 45628	TCF3	SE
TCONS_000 16298	TAF1D	O	TCONS_000 80964	ZNF117	O	TCONS_000 43364	BTBD2	O
TCONS_000 17828	TAF1D	A3	TCONS_000 82961	ZNF117	AF	TCONS_000 43370	MKNK2	A3
TCONS_000 17831	TAF1D	A3,RI	TCONS_000 82973	GUSB	RI	TCONS_000 43375	MOB3A	AF
TCONS_000 17835	FAM76B	O	TCONS_000 82974	GUSB	A3	TCONS_000 43380	AP3D1	A3

TCONS_000 16321	FAM76B	AF,SE	TCONS_000 82975	GUSB	RI	TCONS_000 45645	TLE2	A5,RI
TCONS_000 16325	MTMR2	SE	TCONS_000 80979	GUSB	RI	TCONS_000 45647	TLE2	RI
TCONS_000 17839	MTMR2	O	TCONS_000 82983	GS1-124 K5.2	O	TCONS_000 43416	AC0052 62.3	A3
TCONS_000 16333	CCDC82	RI,SE	TCONS_000 82984	GS1-124 K5.2	O	TCONS_000 43417	AC0052 62.2	O
TCONS_000 17842	CCDC82	SE	TCONS_000 82985	GS1-124 K5.2	SE	TCONS_000 43434	DAPK3	A5
TCONS_000 17843	PGR	O	TCONS_000 82986	GS1-124 K5.2	SE	TCONS_000 45666	PLIN4	RI
TCONS_000 16357	MMP3	RI	TCONS_000 81002	PMS2P4	A3	TCONS_000 45671	PLIN4	A3
TCONS_000 16418	CASP1	O	TCONS_000 81023	NSUN5 P2	O	TCONS_000 45673	PLIN5	O
TCONS_000 16426	MSANT D4	A5	TCONS_000 81024	NSUN5 P2	RI	TCONS_000 45676	PLIN5	RI
TCONS_000 17867	C11orf65	AF	TCONS_000 81026	NSUN5 P2	RI	TCONS_000 43479	PLIN3	O
TCONS_000 17887	USP28	A3,SE	TCONS_000 81027	NSUN5 P2	RI,SE	TCONS_000 45683	PTPRS	AF,SE
TCONS_000 17888	USP28	AF	TCONS_000 83001	NSUN5 P2	RI	TCONS_000 45684	SAFB2	O
TCONS_000 16520	USP28	AF	TCONS_000 83002	NSUN5 P2	O	TCONS_000 45687	SAFB2	O
TCONS_000 17894	PCSK7	O	TCONS_000 83003	NSUN5 P2	RI	TCONS_000 45688	SAFB2	O
TCONS_000 17897	BACE1	AF	TCONS_000 83005	STAG3L 3	O	TCONS_000 43539	KHSRP	A5
TCONS_000 16576	CD3D	O	TCONS_000 81036	STAG3L 3	O	TCONS_000 43540	KHSRP	RI
TCONS_000 17921	TREH	O	TCONS_000 83006	NSUN5	A3	TCONS_000 43538	KHSRP	O
TCONS_000 16587	DDX6	AF	TCONS_000 83010	MLXIPL	A3,RI	TCONS_000 45696	KHSRP	A5

TCONS_000 16615	HYOU1	AF	TCONS_000 81061	MLXIPL	O	TCONS_000 43543	SLC25A 23	SE
TCONS_000 16616	HYOU1	O	TCONS_000 81065	STX1A	RI	TCONS_000 43544	SLC25A 23	A3,SE
TCONS_000 16617	HYOU1	RI	TCONS_000 81066	STX1A	A3,RI	TCONS_000 45700	DENND 1C	O
TCONS_000 16629	MCAM	O	TCONS_000 83013	ABHD11	O	TCONS_000 43558	CTD-312 8G10.6	O
TCONS_000 16630	MCAM	A3	TCONS_000 83014	ABHD11	O	TCONS_000 45706	SH2D3A	RI
TCONS_000 16631	MCAM	SE	TCONS_000 81101	PMS2P2	SE	TCONS_000 43561	SH2D3A	A3,SE
TCONS_000 17929	RP11-16 6D19.1	O	TCONS_000 81102	PMS2P3	A3	TCONS_000 43562	SH2D3A	A3
TCONS_000 17953	VSIG2	O	TCONS_000 81105	PMS2P2	SE	TCONS_000 43565	EMR4P	RI
TCONS_000 16683	ESAM	A5	TCONS_000 81106	PMS2P2	SE	TCONS_000 43570	CTB-133 G6.2	RI
TCONS_000 16684	ESAM	A5	TCONS_000 81108	PMS2P2	SE	TCONS_000 43571	CTB-133 G6.2	A5
TCONS_000 17956	MSANT D2	A3	TCONS_000 81110	POM121 C	SE	TCONS_000 45708	XAB2	O
TCONS_000 16705	PUS3	SE	TCONS_000 81121	PMS2P3	A3	TCONS_000 43576	CD209	RI
TCONS_000 16706	PUS3	O	TCONS_000 83022	PMS2P3	A3	TCONS_000 45712	TIMM44	RI
TCONS_000 16709	CDON	A5,AF	TCONS_000 81126	CCL26	AF	TCONS_000 43582	NDUFA7	SE
TCONS_000 17969	ARHGA P32	O	TCONS_000 81131	TMEM1 20A	SE	TCONS_000 45726	ZNF414	O
TCONS_000 17972	NFRKB	A3	TCONS_000 81148	POMZP 3	SE	TCONS_000 43593	MYO1F	RI
TCONS_000 16756	ZBTB44	O	TCONS_000 83037	GSAP	RI	TCONS_000 45733	ZNF558	A5,SE
TCONS_000 16757	ZBTB44	A3	TCONS_000 81183	HGF	O	TCONS_000 43611	ZNF266	SE

TCONS_000 16758	ZBTB44	RI	TCONS_000 81190	CACNA 2D1	SE	TCONS_000 45738	ZNF426	O
TCONS_000 16765	SNX19	A5,SE	TCONS_000 81191	CACNA 2D1	A3,SE	TCONS_000 45753	RAVER1	O
TCONS_000 16776	NCAPD3	O	TCONS_000 81196	PCLO	SE	TCONS_000 43676	RAVER1	O
TCONS_000 16777	NCAPD3	SE	TCONS_000 83045	SEMA3 D	O	TCONS_000 45755	ICAM3	RI
TCONS_000 16780	THYN1	SE	TCONS_000 81207	TMEM2 43	A5	TCONS_000 43681	TYK2	RI
TCONS_000 17989	B4GALN T3	A3	TCONS_000 81218	ABCB1	RI,SE	TCONS_000 43682	TYK2	A3,RI, SE
TCONS_000 17992	WNK1	O	TCONS_000 81219	SLC25A 40	SE	TCONS_000 45758	TYK2	RI
TCONS_000 21945	WNK1	O	TCONS_000 81234	STEAP4	SE	TCONS_000 43684	TYK2	RI
TCONS_000 18009	ADIPOR 2	A5	TCONS_000 83064	PEX1	RI	TCONS_000 43699	CDKN2 D	O
TCONS_000 18018	FKBP4	O	TCONS_000 83065	PEX1	SE	TCONS_000 43719	KANK2	A3,A5
TCONS_000 18019	FKBP4	A5	TCONS_000 83075	PON2	A3,RI	TCONS_000 43720	DOCK6	SE
TCONS_000 18020	FKBP4	SE	TCONS_000 81322	PDK4	O	TCONS_000 45767	KANK2	A3,SE
TCONS_000 18046	NDUFA9	O	TCONS_000 83080	ASNS	SE	TCONS_000 43722	DOCK6	SE
TCONS_000 18047	NDUFA9	RI	TCONS_000 81356	AC0049 67.7	O	TCONS_000 43729	RGL3	O
TCONS_000 18053	CD9	A3,SE	TCONS_000 81358	AC0049 67.7	O	TCONS_000 45776	RGL3	A3,AL, SE
TCONS_000 18061	PLEKHG 6	AF	TCONS_000 81361	TECPR1	A5,RI	TCONS_000 45782	RGL3	SE
TCONS_000 18062	PLEKHG 6	AF	TCONS_000 81372	SMURF 1	A5,SE	TCONS_000 43731	ZNF653	O
TCONS_000 18065	PLEKHG 6	RI	TCONS_000 81376	KPNA7	SE	TCONS_000 45787	ECSIT	A3

TCONS_000 22014	LTBR	A3	TCONS_000 81384	ATP5J2- PTCD1	O	TCONS_000 45793	MAN2B1	O
TCONS_000 18077	TAPBPL	A5,RI	TCONS_000 83097	CYP3A5	RI,SE	TCONS_000 43774	MAN2B1	O
TCONS_000 18079	TAPBPL	A5	TCONS_000 81399	CYP3A5	RI,SE	TCONS_000 43782	FBXW9	A3
TCONS_000 22015	TAPBPL	A5,RI	TCONS_000 81400	CYP3A5	RI,SE	TCONS_000 45797	FBXW9	A3
TCONS_000 22017	NCAPD2	A3	TCONS_000 83110	MCM7	AF,RI	TCONS_000 45798	TNPO2	A3,A5
TCONS_000 18101	LAG3	O	TCONS_000 81430	C7orf43	RI	TCONS_000 45799	TNPO2	A3
TCONS_000 22023	CD4	O	TCONS_000 81431	C7orf43	A3	TCONS_000 45802	HOOK2	O
TCONS_000 18103	LEPREL 2	A3,SE	TCONS_000 81437	PMS2P1	SE	TCONS_000 45810	PALM3	O
TCONS_000 18120	ATN1	O	TCONS_000 81450	LRCH4	O	TCONS_000 43838	SAMD1	O
TCONS_000 22033	PEX5	O	TCONS_000 81451	LRCH4	RI	TCONS_000 43844	LPHN1	A3,RI
TCONS_000 22034	PEX5	SE	TCONS_000 81452	LRCH4	O	TCONS_000 45812	DDX39A	RI,SE
TCONS_000 22036	NECAP1	O	TCONS_000 83115	LRCH4	RI	TCONS_000 43857	GIPC1	AF
TCONS_000 22040	ALG1L1 0P	O	TCONS_000 81455	GIGYF1	RI	TCONS_000 43864	DNAJB1	SE
TCONS_000 22052	RIMKLB	AF	TCONS_000 83121	GIGYF1	O	TCONS_000 43865	DNAJB1	AF,SE
TCONS_000 18182	PHC1	AF,RI	TCONS_000 81457	EPHB4	RI	TCONS_000 43866	DNAJB1	AF,SE
TCONS_000 22053	PHC1	AF,RI	TCONS_000 81462	ACHE	A3	TCONS_000 43879	ILVBL	AF
TCONS_000 18350	PIK3C2 G	SE	TCONS_000 83124	FIS1	SE	TCONS_000 43888	BRD4	AF
TCONS_000 22109	PIK3C2 G	AF,SE	TCONS_000 81541	NAMPT	O	TCONS_000 43889	AKAP8	SE

TCONS_000 22112	PLEKHA 5	A5,SE	TCONS_000 81540	NAMPT	O	TCONS_000 43890	AKAP8	RI
TCONS_000 18378	SLCO1B 3	O	TCONS_000 81556	LAMB1	RI	TCONS_000 43891	AKAP8	RI
TCONS_000 18418	RASSF8	AL	TCONS_000 81565	NRCAM	AL,SE	TCONS_000 43899	AKAP8L	RI,SE
TCONS_000 18419	RASSF8	AL	TCONS_000 83147	NRCAM	AL,SE	TCONS_000 43900	AKAP8L	RI
TCONS_000 18444	ARNTL2	O	TCONS_000 81586	IMMP2L	O	TCONS_000 43902	AKAP8L	A3,RI
TCONS_000 22152	PPFIBP1	SE	TCONS_000 81625	TSPAN1 2	A5	TCONS_000 43912	CYP4F1 1	RI
TCONS_000 18462	CCDC91	SE	TCONS_000 81645	CADPS2	SE	TCONS_000 43917	EPS15L 1	O
TCONS_000 22159	CCDC91	O	TCONS_000 81660	POT1	A3,SE	TCONS_000 45833	USHBP1	SE
TCONS_000 18480	DDX11	A3	TCONS_000 81661	POT1	A3	TCONS_000 43942	ANO8	A3
TCONS_000 22164	DDX11	A5,SE	TCONS_000 83193	IMPDH1	O	TCONS_000 43943	ANO8	A3
TCONS_000 18539	PPHLN1	SE	TCONS_000 81688	IMPDH1	RI	TCONS_000 43956	JAK3	RI
TCONS_000 18564	ANO6	O	TCONS_000 81694	RP11-30 9L24.2	O	TCONS_000 45836	JAK3	O
TCONS_000 22225	PFKM	RI,SE	TCONS_000 81733	MKLN1- AS1	SE	TCONS_000 43972	LRRC25	SE
TCONS_000 22229	RP11-57 9D7.4	O	TCONS_000 81771	WDR91	RI	TCONS_000 45838	ISYNA1	RI
TCONS_000 18631	CACNB3	A3	TCONS_000 83235	SLC37A 3	O	TCONS_000 45839	ISYNA1	O
TCONS_000 22238	SMARC D1	RI	TCONS_000 83284	TRPV6	RI	TCONS_000 43980	ELL	RI,SE
TCONS_000 18677	GPD1	O	TCONS_000 83285	TRPV6	A3,RI	TCONS_000 43986	FKBP8	O
TCONS_000 18751	DAZAP2	O	TCONS_000 83286	TRPV6	A3,SE	TCONS_000 44002	HOMER 3	O

TCONS_000 22255	ACVRL1	O	TCONS_000 81870	EPHA1	RI	TCONS_000 45845	SUGP2	RI
TCONS_000 18764	GRASP	O	TCONS_000 81871	EPHA1	RI	TCONS_000 45847	SUGP2	RI
TCONS_000 18775	NR4A1	RI	TCONS_000 81872	EPHA1	RI	TCONS_000 44004	SUGP2	AF,MX, RI
TCONS_000 18788	KRT7	O	TCONS_000 83288	EPHA1	RI	TCONS_000 44009	SUGP2	AF,RI
TCONS_000 22262	TENC1	AF,RI	TCONS_000 83289	EPHA1	O	TCONS_000 44012	MEF2BN B-MEF2 B	O
TCONS_000 18811	TENC1	AF,RI	TCONS_000 83291	FAM115 A	A5	TCONS_000 45853	SUGP1	RI
TCONS_000 22263	ZNF740	O	TCONS_000 81879	FAM115 A	A5	TCONS_000 45854	LPAR2	A3,SE
TCONS_000 22268	AMHR2	A5	TCONS_000 81880	FAM115 A	A5	TCONS_000 44027	GMIP	O
TCONS_000 22269	AMHR2	SE	TCONS_000 81907	PDIA4	O	TCONS_000 44028	GMIP	A3
TCONS_000 18840	PCBP2	O	TCONS_000 81915	ZNF777	AF	TCONS_000 44029	GMIP	RI,SE
TCONS_000 22274	COPZ1	O	TCONS_000 81920	ZNF767	SE	TCONS_000 44030	GMIP	O
TCONS_000 18901	TMEM19 8B	SE	TCONS_000 83306	RP11-72 8K20.1	AF	TCONS_000 44031	GMIP	A5,RI, SE
TCONS_000 18902	TMEM19 8B	MX	TCONS_000 82037	ATG9B	O	TCONS_000 45856	GMIP	O
TCONS_000 18903	TMEM19 8B	O	TCONS_000 83360	SMARC D3	SE	TCONS_000 44034	ATP13A 1	A3,A5, RI
TCONS_000 22281	TMEM19 8B	A3	TCONS_000 83361	SMARC D3	SE	TCONS_000 44035	ATP13A 1	A3,RI
TCONS_000 22282	TMEM19 8B	RI,SE	TCONS_000 82055	WDR86	O	TCONS_000 45857	ATP13A 1	A3
TCONS_000 18906	TMEM19 8B	O	TCONS_000 82084	KMT2C	A5	TCONS_000 44067	ZNF100	O
TCONS_000 DGKA		AF,RI	TCONS_000 KMT2C	A5		TCONS_000 ZNF98		O

18910			82085			45899		
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
18909	DGKA	AF,RI	83384	LMBR1	SE	45906	ZNF675	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
18929	ERBB3	RI	83386	LMBR1	SE	44097	ZNF681	O
TCONS_000			TCONS_000	ARHGE		TCONS_000	LINC006	
22285	ERBB3	O	83421	F10	A3,SE	44104	62	AL
TCONS_000			TCONS_000	ARHGE		TCONS_000	ANKRD2	
18941	ESYT1	A3	83422	F10	A3,SE	44119	7	RI,SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	SCGB1B	
22286	ESYT1	A3	83497	FAM85A	O	45918	2P	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
22287	ESYT1	O	83553	PCM1	SE	45934	DMKN	A5
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
22288	MYL6B	A3	83554	PCM1	SE	45939	ATP4A	O
TCONS_000			TCONS_000		A5,RI,S	TCONS_000	AD0006	
22289	MYL6B	A3	83555	PCM1	E	45942	71.6	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	AD0006	
22290	MYL6B	O	86329	PCM1	A3,SE	45943	71.6	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
22291	MYL6B	O	86334	SH2D4A	SE	44196	ZNF260	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
22295	NABP2	O	83580	NPM2	O	44202	ZNF461	A5
TCONS_000	SLC39A		TCONS_000			TCONS_000		
22296	5	RI	86341	DMTN	AF,SE	44211	ZNF829	A5
TCONS_000	SLC39A		TCONS_000			TCONS_000		
22297	5	RI	86342	DMTN	SE	44248	CAPN12	RI
TCONS_000	HSD17		TCONS_000			TCONS_000		
18982	B6	A3	83581	DMTN	AF	44249	CAPN12	RI
TCONS_000			TCONS_000	FAM160		TCONS_000		
19007	MARS	O	83585	B2	A5	44250	CAPN12	O
TCONS_000			TCONS_000	FAM160		TCONS_000		
19008	MBD6	A3,RI	83586	B2	A5,RI	45964	CAPN12	O
TCONS_000	ARHGE		TCONS_000			TCONS_000		
22306	F25	SE	83593	BMP1	RI,SE	44260	LGALS4	SE

TCONS_000 19019	ARHGE F25	A3,SE	TCONS_000 83627	CHMP7	O	TCONS_000 44269	ECH1	SE
TCONS_000 19020	ARHGE F25	O	TCONS_000 83628	CHMP7	O	TCONS_000 44281	RINL	O
TCONS_000 19022	OS9	O	TCONS_000 83651	DOCK5	RI	TCONS_000 45967	CTC-360 G5.8	RI
TCONS_000 19023	OS9	SE	TCONS_000 86371	PTK2B	O	TCONS_000 45969	PAF1	O
TCONS_000 19024	OS9	A3,A5,SE	TCONS_000 83691	ESCO2	AF	TCONS_000 44295	PAF1	O
TCONS_000 22308	OS9	A3	TCONS_000 83751	RP11-11 N9.4	A5	TCONS_000 44323	FCGBP	O
TCONS_000 19038	MARCH 9	RI	TCONS_000 83767	GPR124	O	TCONS_000 44324	FCGBP	A3
TCONS_000 19040	METTL2 1B	RI	TCONS_000 86450	TACC1	O	TCONS_000 45972	FCGBP	O
TCONS_000 19051	RP11-1 50C16.1	O	TCONS_000 83815	PLEKHA 2	SE	TCONS_000 44353	ADCK4	O
TCONS_000 22326	LEMD3	RI	TCONS_000 83817	PLEKHA 2	A5	TCONS_000 45988	ADCK4	A5,RI
TCONS_000 19196	NUP107	RI	TCONS_000 86461	GOLGA7	AF	TCONS_000 44361	TGFB1	AL
TCONS_000 22339	NUP107	RI	TCONS_000 83853	POLB	SE	TCONS_000 45990	TGFB1	O
TCONS_000 22340	NUP107	RI	TCONS_000 86469	HGSNAT	O	TCONS_000 44370	B3GNT8	O
TCONS_000 19213	MDM2	O	TCONS_000 83967	UBXN2B	SE	TCONS_000 44377	AC01152 6.1	A5
TCONS_000 19225	LYZ	O	TCONS_000 84034	CSPP1	A5,SE	TCONS_000 44396	DEDD2	AF,SE
TCONS_000 22359	TRHDE	O	TCONS_000 84042	SULF1	RI,SE	TCONS_000 44415	CNFN	O
TCONS_000 19291	ZDHHC 17	A3,SE	TCONS_000 84057	XKR9	A5,SE	TCONS_000 45999	LIPE	AF
TCONS_000 19294	NAV3	O	TCONS_000 84127	RDH10	O	TCONS_000 44431	PHLDB3	A3

TCONS_000 19309	NAV3	SE	TCONS_000 84128	RDH10	O	TCONS_000 44470	ZNF45	A5
TCONS_000 22377	RP11-8 4G21.1	SE	TCONS_000 84151	HNF4G	AF	TCONS_000 44504	AC00612 6.4	O
TCONS_000 19317	METTL2 5	O	TCONS_000 86520	HNF4G	O	TCONS_000 46016	PPP1R13 L	AF,RI
TCONS_000 19368	SOCS2	AF	TCONS_000 84165	ZC2HC1 A	O	TCONS_000 44520	EML2	O
TCONS_000 19438	APAF1	O	TCONS_000 86548	LRRCC1	A3,SE	TCONS_000 44524	EML2	A3
TCONS_000 19447	SCYL2	A5	TCONS_000 86549	LRRCC1	A3,SE	TCONS_000 46023	SIX5	O
TCONS_000 19454	GAS2L3	SE	TCONS_000 84183	LRRCC1	SE	TCONS_000 46026	DMPK	RI,SE
TCONS_000 19463	MYBPC 1	RI,SE	TCONS_000 84184	LRRCC1	SE	TCONS_000 46027	DMPK	A3,RI,SE
TCONS_000 19464	MYBPC 1	SE	TCONS_000 84185	LRRCC1	A3,SE	TCONS_000 44536	DMPK	SE
TCONS_000 19467	MYBPC 1	RI,SE	TCONS_000 86556	CPNE3	SE	TCONS_000 44537	DMPK	SE
TCONS_000 19471	MYBPC 1	SE	TCONS_000 86572	TMEM67	A3	TCONS_000 44538	DMPK	O
TCONS_000 22417	TDG	RI,SE	TCONS_000 84251	ESRP1	A5	TCONS_000 46033	SYMPK	A3
TCONS_000 19550	RP11-1 14F10.3	O	TCONS_000 86582	INTS8	A3,A5,SE	TCONS_000 44546	MYPOP	O
TCONS_000 19555	TCP11L 2	A5	TCONS_000 84259	INTS8	A5,SE	TCONS_000 44548	AC00626 2.5	O
TCONS_000 22430	ACACB	A5	TCONS_000 84289	MATN2	O	TCONS_000 44561	PTGIR	O
TCONS_000 19597	MVK	A5	TCONS_000 86606	CTHRC1	AF	TCONS_000 44562	PTGIR	O
TCONS_000 19604	ANKRD 13A	A3	TCONS_000 84358	RIMS2	MX,SE	TCONS_000 44569	PRKD2	A3
TCONS_000 19624	TCTN1	O	TCONS_000 84454	HAS2-AS 1	A5,SE	TCONS_000 44574	STRN4	O

TCONS_000 22460	TRAFD 1	A5,RI	TCONS_000 84483	FER1L6	O	TCONS_000 44588	ZC3H4	O
TCONS_000 22461	TRAFD 1	A5,SE	TCONS_000 84484	FER1L6	AF	TCONS_000 46041	ZC3H4	AF
TCONS_000 19653	OAS1	O	TCONS_000 84485	FER1L6	AF	TCONS_000 44600	KPTN	O
TCONS_000 22463	DTX1	O	TCONS_000 84486	FER1L6	A3,AF	TCONS_000 44602	NAPA	RI
TCONS_000 19661	DTX1	RI	TCONS_000 86698	KHDRBS 3	O	TCONS_000 44614	LIG1	A5
TCONS_000 19665	TPCN1	RI	TCONS_000 84601	KHDRBS 3	O	TCONS_000 44639	DBP	O
TCONS_000 19676	SDSL	RI,SE	TCONS_000 86706	LY6E	SE	TCONS_000 46051	CA11	SE
TCONS_000 22470	SDSL	SE	TCONS_000 86710	GSDMD	A3	TCONS_000 46054	FUT1	RI
TCONS_000 22478	PRKAB 1	RI	TCONS_000 84656	GSDMD	RI	TCONS_000 46055	FUT1	A5,RI
TCONS_000 22479	PXN-AS 1	O	TCONS_000 84665	ZNF707	A5,SE	TCONS_000 44656	PLEKHA 4	RI,SE
TCONS_000 19726	RNF10	SE	TCONS_000 84667	MAPK15	O	TCONS_000 46057	PLEKHA 4	SE
TCONS_000 19758	TMEM1 20B	A5	TCONS_000 86720	MROH1	SE	TCONS_000 46059	LHB	O
TCONS_000 22493	TMEM1 20B	SE	TCONS_000 86721	MROH1	RI,SE	TCONS_000 44663	CGB	O
TCONS_000 19784	KNTC1	A3	TCONS_000 86723	CTD-323 2M19.2	RI	TCONS_000 46061	TEAD2	AF
TCONS_000 22497	HIP1R	RI	TCONS_000 86725	HSF1	RI	TCONS_000 46062	TEAD2	AF,SE
TCONS_000 19790	HIP1R	RI	TCONS_000 84697	HSF1	A3,A5,R I,SE	TCONS_000 44679	IRF3	A5
TCONS_000 19791	HIP1R	RI	TCONS_000 86729	KIFC2	RI	TCONS_000 46068	IRF3	A5,RI
TCONS_000 19794	HIP1R	O	TCONS_000 86730	KIFC2	O	TCONS_000 44689	PTOV1-A S1	A3

TCONS_000 19795	HIP1R	O	TCONS_000 86731	KIFC2	O	TCONS_000 44691	AC01876 6.5	A3,AF,R I
TCONS_000 22500	OGFOD 2	A5,RI	TCONS_000 84708	KIFC2	RI	TCONS_000 44692	AC01876 6.5	AF,SE
TCONS_000 19810	C12orf6 5	A5,AF	TCONS_000 84709	KIFC2	O	TCONS_000 46071	PNKP	A3,RI
TCONS_000 22502	SETD8	A5	TCONS_000 84711	PPP1R16 A	O	TCONS_000 46073	AKT1S1	A5
TCONS_000 22503	SETD8	O	TCONS_000 86732	PPP1R16 A	RI	TCONS_000 46076	VRK3	RI
TCONS_000 19818	SNRNP 35	O	TCONS_000 84713	PPP1R16 A	O	TCONS_000 46081	C19orf48	O
TCONS_000 22507	DDX55	A3,RI	TCONS_000 84714	PPP1R16 A	O	TCONS_000 44762	ETFB	O
TCONS_000 19903	ULK1	RI	TCONS_000 86733	GPT	RI	TCONS_000 44771	SIGLEC1 0	O
TCONS_000 22529	ULK1	RI	TCONS_000 84747	RP11-43 9C15.4	O	TCONS_000 44784	ZNF577	O
TCONS_000 19907	PUS1	RI	TCONS_000 86805	LONRF1	O	TCONS_000 46090	ZNF577	O
TCONS_000 19914	FBRSL1	MX,RI, SE	TCONS_000 84838	LONRF1	A3	TCONS_000 46096	ZNF841	O
TCONS_000 22543	PXMP2	A5,AF, SE	TCONS_000 84863	FGF20	A5	TCONS_000 44796	ZNF841	O
TCONS_000 19930	ZNF26	MX	TCONS_000 84870	MTUS1	AF	TCONS_000 44811	CTD-301 8O17.3	A3,A5
TCONS_000 20001	RP11-2 64F23.3	AF	TCONS_000 86810	MTUS1	AF,SE	TCONS_000 44816	ZNF83	O
TCONS_000 20006	VWF	O	TCONS_000 84874	FGL1	RI	TCONS_000 44849	ZNF888	SE
TCONS_000 20022	SCNN1 A	SE	TCONS_000 84889	CSGALN ACT1	AF,SE	TCONS_000 44867	ZNF415	SE
TCONS_000 20029	CD27-A S1	O	TCONS_000 84930	LOXL2	O	TCONS_000 46124	TFPT	O
TCONS_000 22598	CHD4	A3	TCONS_000 84936	ENTPD4	A3	TCONS_000 44889	MBOAT7	RI

TCONS_000 20043	CHD4	A3	TCONS_000 84948	RP11-62 4C23.1	O	TCONS_000 44894	LILRB3	RI
TCONS_000 22602	CHD4	A3	TCONS_000 84978	PBK	A5	TCONS_000 46130	LILRB2	O
TCONS_000 20056	ZNF384	RI,SE	TCONS_000 85081	FGFR1	A3,A5,S E	TCONS_000 46131	RDH13	A5,SE
TCONS_000 20065	CDCA3	O	TCONS_000 85115	SLC20A2	AF	TCONS_000 46133	PPP1R12 C	A3,RI
TCONS_000 20066	SPSB2	O	TCONS_000 86909	ASPH	AF,SE	TCONS_000 44926	TNNT1	A3
TCONS_000 20067	SPSB2	A3	TCONS_000 86910	ASPH	A3,AF,S E	TCONS_000 44931	PTPRH	A3
TCONS_000 20071	PHB2	RI	TCONS_000 85278	ARFGEF 1	O	TCONS_000 44936	PPP6R1	O
TCONS_000 20080	LPCAT3	RI	TCONS_000 85291	NCOA2	A5,SE	TCONS_000 44938	PPP6R1	AF
TCONS_000 20085	C1R	RI	TCONS_000 86950	NCOA2	SE	TCONS_000 44945	TMEM15 0B	O
TCONS_000 20088	C1R	RI	TCONS_000 86962	TPD52	AF,SE	TCONS_000 46141	ZNF667	SE
TCONS_000 20098	RBP5	O	TCONS_000 85374	TPD52	SE	TCONS_000 45007	C19orf18	O
TCONS_000 20102	CD163L 1	O	TCONS_000 85385	ZNF704	A5	TCONS_000 45011	ZSCAN1 8	A5
TCONS_000 22611	SLC2A1 4	RI,SE	TCONS_000 86977	ZFAND1	AF,SE	TCONS_000 46189	RSAD2	O
TCONS_000 22612	SLC2A3	RI	TCONS_000 86992	NBN	AF,SE	TCONS_000 51596	ID2	SE
TCONS_000 20113	SLC2A3	O	TCONS_000 85573	CALB1	AF	TCONS_000 46279	TRIB2	O
TCONS_000 22614	FAM86F P	A3,A5	TCONS_000 85574	CALB1	AF	TCONS_000 46280	TRIB2	O
TCONS_000 20154	DDX12 P	A5,RI	TCONS_000 86999	GEM	O	TCONS_000 51638	FAM84A	O
TCONS_000 20163	CLEC2 B	O	TCONS_000 87001	KIAA142 9	O	TCONS_000 46288	GEN1	O

TCONS_000 20171	CLEC7 A	A3	TCONS_000 87002	C8orf37	O	TCONS_000 51671	NCOA1	A3
TCONS_000 20173	CLEC7 A	A3	TCONS_000 87006	NIPAL2	RI,SE	TCONS_000 46385	SLC35F6	O
TCONS_000 22622	RP11-2 77P12.1 0	O	TCONS_000 87007	NIPAL2	O	TCONS_000 51683	TMEM21 4	A3
TCONS_000 20196	STYK1	SE	TCONS_000 87020	PABPC1	O	TCONS_000 46404	CAD	RI
TCONS_000 22625	YBX3	SE	TCONS_000 85706	YWHAZ	O	TCONS_000 51685	CAD	O
TCONS_000 20239	MANSC 1	RI	TCONS_000 85707	YWHAZ	O	TCONS_000 46411	NRBP1	O
TCONS_000 22642	HIST4H 4	A3	TCONS_000 85747	UBR5	A3,RI	TCONS_000 51687	NRBP1	RI
TCONS_000 22643	HIST4H 4	A3	TCONS_000 85812	SYBU	RI	TCONS_000 46412	KRTCAP 3	AL
TCONS_000 22644	HIST4H 4	A3	TCONS_000 85849	EXT1	O	TCONS_000 46413	KRTCAP 3	SE
TCONS_000 22645	HIST4H 4	AL	TCONS_000 85850	EXT1	O	TCONS_000 51690	KRTCAP 3	O
TCONS_000 20274	MGP	SE	TCONS_000 85879	ENPP2	A5,AF,S E	TCONS_000 51691	ZNF512	SE
TCONS_000 20317	RECQL	O	TCONS_000 87057	TAF2	RI	TCONS_000 46428	BRE	MX
TCONS_000 20318	RECQL	A5	TCONS_000 85885	TAF2	RI	TCONS_000 46497	BIRC6	A3,A5
TCONS_000 22656	RECQL	O	TCONS_000 85936	TATDN1	A5,SE	TCONS_000 46505	LTBP1	A3
TCONS_000 22657	KCNJ8	O	TCONS_000 85955	LINC008 61	O	TCONS_000 46528	AC00739 0.5	AL
TCONS_000 20324	ABCC9	O	TCONS_000 85966	CASC8	O	TCONS_000 51730	NDUFAF 7	RI
TCONS_000 20325	ABCC9	O	TCONS_000 85990	ASAP1	SE	TCONS_000 46533	NDUFAF 7	RI
TCONS_000	KRAS	A5,SE	TCONS_000	LRRC6	A3	TCONS_000	RMDN2	SE

20361				87079				46544			
TCONS_000	RASSF			TCONS_000				TCONS_000			
20365	8-AS1	RI		86009	TMEM71	A3		51735	PKDCC	RI	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000	AC01088		
20379	ASUN	RI		86070	PTK2	A5,AF		46593	3.5	O	
TCONS_000	RP11-1			TCONS_000				TCONS_000			
20393	060J15.			86071	PTK2	A5,AF		46627	RHOQ	O	
	4	AL		TCONS_000				TCONS_000			
20394	PTHLH	O		86073	PTK2	A5,SE		46628	RHOQ	O	
TCONS_000	CAPRIN	A3,RI,S		TCONS_000				TCONS_000			
22689	2	E		86074	PTK2	A5,SE		46629	RHOQ	SE	
TCONS_000	CAPRIN			TCONS_000				TCONS_000			
20409	2	RI,SE		86076	PTK2	A5,MX		46630	RHOQ	SE	
TCONS_000	CAPRIN			TCONS_000				TCONS_000			
20410	2	RI,SE		86082	SLC45A4	O		51749	RHOQ	O	
TCONS_000	CAPRIN			TCONS_000				TCONS_000			
20411	2	RI,SE		86092	LYNX1	SE		46659	FOXN2	SE	
TCONS_000	CAPRIN	A3,RI,S		TCONS_000				TCONS_000			
20412	2	E		86097	LY6H	SE		46682	SPTBN1	O	
TCONS_000	DENND			TCONS_000				TCONS_000			
20439	5B	O		86107	MROH6	A3,RI		51773	RPS27A	A5	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000	KIAA184		
20454	YARS2	O		86112	NAPRT1	RI		46729	1	O	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
20466	KIF21A	SE		86140	SCRIB	A5,SE		46733	AHSA2	SE	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
22696	KIF21A	RI,SE		86141	SCRIB	A5,SE		46734	AHSA2	SE	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000	RP11-35		
20495	TWF1	A3		87112	SCRIB	SE		51795	5B11.2	O	
TCONS_000	SLC38A			TCONS_000				TCONS_000			
22704	1	SE		87113	PUF60	A3		51810	EHBP1	A3,A5,A F,SE	
TCONS_000	SLC38A			TCONS_000				TCONS_000			
20518	1	SE		87115	PUF60	O		46745	EHBP1	AF,SE	
TCONS_000	SLC38A			TCONS_000	SHARPI			TCONS_000			
20536	4	O		87125	N	O		51812	EHBP1	AF,SE	

TCONS_000 20566	RAPGE F3	RI	TCONS_000 86177	KM-PA-2	O	TCONS_000 51816	AFTPH	A3,SE
TCONS_000 20612	ADCY6	O	TCONS_000 86179	BOP1	O	TCONS_000 46769	AFTPH	A3,SE
TCONS_000 20614	ADCY6	RI	TCONS_000 87127	DGAT1	RI	TCONS_000 51819	CEP68	A5,RI
TCONS_000 20616	DDX23	RI	TCONS_000 86182	FBXL6	O	TCONS_000 46778	CEP68	A5,RI
TCONS_000 20630	KMT2D	O	TCONS_000 86183	CPSF1	RI	TCONS_000 51850	NAGK	RI
TCONS_000 22729	LMBR1 L	O	TCONS_000 87129	CPSF1	RI	TCONS_000 46840	ZNF638	A3
TCONS_000 22730	LMBR1 L	A3	TCONS_000 86194	CYHR1	A5	TCONS_000 46841	ZNF638	SE
TCONS_000 20637	LMBR1 L	RI,SE	TCONS_000 86202	ARHGAP 39	O	TCONS_000 51861	SMYD5	RI
TCONS_000 20638	LMBR1 L	RI	TCONS_000 86204	ZNF251	O	TCONS_000 46862	STAMPB	O
TCONS_000 20639	LMBR1 L	RI	TCONS_000 87142	DOCK8	A5	TCONS_000 51871	STAMPB	O
TCONS_000 20640	LMBR1 L	A3,RI,S E	TCONS_000 87144	DOCK8	O	TCONS_000 46870	DGUOK	O
TCONS_000 20660	FMNL3	A3,SE	TCONS_000 89987	KANK1	O	TCONS_000 46875	TET3	O
TCONS_000 20668	NCKAP 5L	O	TCONS_000 90016	KIAA143 2	RI	TCONS_000 51877	INO80B	A5
TCONS_000 20672	RP11-4 69H8.6	AF	TCONS_000 87197	KIAA143 2	A5	TCONS_000 46887	INO80B	A5
TCONS_000 22746	CSRNP 2	AF	TCONS_000 87200	IL33	O	TCONS_000 46888	INO80B	A5
TCONS_000 20726	GALNT 6	AF,SE	TCONS_000 87207	UHRF2	A5,SE	TCONS_000 46889	INO80B	A5
TCONS_000 20727	GALNT 6	O	TCONS_000 87254	RP11-62 F24.2	O	TCONS_000 46890	INO80B	A3,A5
TCONS_000 20738	KRT81	O	TCONS_000 87273	FOCAD	O	TCONS_000 46891	INO80B	RI

TCONS_000 22757	CSAD	O	TCONS_000 87344	TEK	A5	TCONS_000 46892	INO80B	A3
TCONS_000 22758	CSAD	A3,SE	TCONS_000 87358	SPINK4	O	TCONS_000 46894	TTC31	A5,RI
TCONS_000 20776	CSAD	RI	TCONS_000 87365	ANKRD1 8B	A3	TCONS_000 46895	TTC31	A5
TCONS_000 20777	CSAD	SE	TCONS_000 87370	PRSS3	A3,SE	TCONS_000 46896	TTC31	A3
TCONS_000 20778	CSAD	A5,SE	TCONS_000 90077	NUDT2	O	TCONS_000 51885	DOK1	A3
TCONS_000 20782	ITGB7	O	TCONS_000 87382	IL11RA	O	TCONS_000 46944	MRPL19	AL
TCONS_000 20783	ITGB7	O	TCONS_000 87384	RP11-19 5F19.9	SE	TCONS_000 46952	REG3G	A5
TCONS_000 22762	ITGB7	RI	TCONS_000 87385	RP11-19 5F19.9	A3	TCONS_000 46953	REG3G	O
TCONS_000 20784	RARG	O	TCONS_000 87400	TESK1	O	TCONS_000 46962	TMSB10	O
TCONS_000 20788	AAAS	O	TCONS_000 87401	TESK1	O	TCONS_000 46973	TCF7L1	O
TCONS_000 20796	ATF7	A5,AF	TCONS_000 87405	CCDC10 7	A3	TCONS_000 46974	TCF7L1	O
TCONS_000 20804	CALCO CO1	A3,RI	TCONS_000 87410	RGP1	RI	TCONS_000 51893	ELMOD3	SE
TCONS_000 20819	SMUG1	O	TCONS_000 90086	ZCCHC7	A5	TCONS_000 46985	MAT2A	O
TCONS_000 22774	PHC1P 1	AF	TCONS_000 90097	TRMT10 B	A3,A5,R I	TCONS_000 51895	MAT2A	RI
TCONS_000 22775	ITGA7	SE	TCONS_000 87464	DCAF10	SE	TCONS_000 46997	USP39	AF
TCONS_000 20844	ITGA7	O	TCONS_000 87489	ANKRD2 0A2	O	TCONS_000 47001	USP39	A5
TCONS_000 20863	RP11-7 62I7.5	O	TCONS_000 90124	RP11-26 2H14.4	AL	TCONS_000 51898	PTCD3	RI
TCONS_000 20864	RP11-7 62I7.5	O	TCONS_000 87570	RP11-87 H9.2	O	TCONS_000 47017	KDM3A	O

TCONS_000 22779	MMP19	SE	TCONS_000 87572	RP11-87 H9.2	O	TCONS_000 51901	KDM3A	SE
TCONS_000 22780	MMP19	O	TCONS_000 90130	RP11-87 H9.2	O	TCONS_000 51902	KDM3A	RI
TCONS_000 22781	MMP19	RI	TCONS_000 87573	RP11-87 H9.2	O	TCONS_000 51905	AC08389 9.3	O
TCONS_000 20867	MMP19	O	TCONS_000 90137	CBWD3	SE	TCONS_000 47047	ANKRD3 6BP2	O
TCONS_000 20868	MMP19	RI	TCONS_000 87609	PIP5K1B	SE	TCONS_000 47094	PROM2	A3
TCONS_000 20869	MMP19	SE	TCONS_000 87626	TJP2	O	TCONS_000 51913	FAHD2A	SE
TCONS_000 20871	MMP19	RI	TCONS_000 87627	TJP2	O	TCONS_000 47107	FAHD2C P	RI
TCONS_000 20898	ANKRD 52	O	TCONS_000 87636	SMC5	SE	TCONS_000 51917	FAHD2C P	RI
TCONS_000 22788	PAN2	A5,AF, RI	TCONS_000 87637	SMC5	RI	TCONS_000 51919	CIAO1	RI
TCONS_000 20910	PAN2	A3,AF, RI	TCONS_000 87679	PCSK5	SE	TCONS_000 51921	CNNM3	SE
TCONS_000 20911	PAN2	A3,A5,A F,RI	TCONS_000 87712	VPS13A	A3	TCONS_000 47126	ANKRD3 6	A5,SE
TCONS_000 20912	PAN2	A3,A5,A F,RI	TCONS_000 87739	RP11-43 9K3.1	O	TCONS_000 51923	ANKRD3 6	A3,A5,R I,SE
TCONS_000 20913	PAN2	AF,RI	TCONS_000 90198	NTRK2	O	TCONS_000 51927	ANKRD3 6	A5
TCONS_000 20914	PAN2	A3,A5,A F,RI	TCONS_000 87746	NTRK2	SE	TCONS_000 47141	ZAP70	RI
TCONS_000 22789	PAN2	A5,AF, RI	TCONS_000 87748	RP11-21 3G2.3	O	TCONS_000 51930	UNC50	O
TCONS_000 22790	PAN2	AF,RI	TCONS_000 87757	NAA35	A5	TCONS_000 47149	UNC50	AF
TCONS_000 22792	PAN2	A5,AF, RI	TCONS_000 90243	CTSL	A5	TCONS_000 47173	NPAS2	A3
TCONS_000 22794	STAT2	RI	TCONS_000 90246	C9orf47	A5,AL	TCONS_000 47189	MAP4K4	A3,SE

TCONS_000 20917	STAT2	RI	TCONS_000 87784	SECISBP 2	A3	TCONS_000 47200	IL1R2	A5
TCONS_000 20947	PRIM1	O	TCONS_000 87790	SYK	A5,SE	TCONS_000 47202	IL1R2	A3,A5
TCONS_000 20974	ARHGA P9	A5,RI	TCONS_000 90257	WNK2	SE	TCONS_000 47219	SLC9A4	SE
TCONS_000 20975	ARHGA P9	A5	TCONS_000 90259	WNK2	SE	TCONS_000 47230	C2orf49	RI
TCONS_000 21190	OSBPL 8	O	TCONS_000 87818	PHF2	A3	TCONS_000 47245	SULT1C2	RI
TCONS_000 22873	POC1B	SE	TCONS_000 87819	PHF2	A3,RI	TCONS_000 47246	SULT1C2	O
TCONS_000 21274	ATP2B1	AF	TCONS_000 90267	PHF2	RI	TCONS_000 47274	RANBP2	O
TCONS_000 21277	EPYC	O	TCONS_000 87834	C9orf3	O	TCONS_000 47286	BCL2L11	AF,SE
TCONS_000 22885	EEA1	SE	TCONS_000 87850	ERCC6L 2	AF,SE	TCONS_000 51987	SLC20A1	O
TCONS_000 21307	UBE2N	O	TCONS_000 90280	RP11-53 5M15.2	O	TCONS_000 51989	PSD4	A3,AF
TCONS_000 21366	NR2C1	RI	TCONS_000 90285	TMOD1	A3	TCONS_000 51990	PSD4	AF
TCONS_000 22898	NR2C1	RI,SE	TCONS_000 87874	TGFBR1	AF	TCONS_000 47347	PSD4	A3,AF,RI
TCONS_000 21378	NTN4	A5	TCONS_000 87880	TGFBR1	O	TCONS_000 47348	PSD4	AF,RI
TCONS_000 21435	GLT8D2	O	TCONS_000 87898	INVS	SE	TCONS_000 47367	CBWD2	RI,SE
TCONS_000 21438	NFYB	AF,SE	TCONS_000 90298	FSD1L	SE	TCONS_000 51995	RP11-39 5L14.5	AF
TCONS_000 21445	SLC41A 2	O	TCONS_000 87963	FAM206A	O	TCONS_000 47373	WASH2P	A5
TCONS_000 21446	SLC41A 2	O	TCONS_000 90323	HSDL2	SE	TCONS_000 52003	AC01098 2.1	AF
TCONS_000 21480	SART3	RI	TCONS_000 88032	SLC31A2	SE	TCONS_000 52012	AC01327 5.2	SE

TCONS_000 22941	SART3	RI	TCONS_000 90324	SLC31A2	A5,SE	TCONS_000 47516	MYO7B	SE
TCONS_000 21508	KCTD10	A3	TCONS_000 88042	RGS3	A5	TCONS_000 47519	MYO7B	RI,SE
TCONS_000 21550	VPS29	SE	TCONS_000 88046	ZNF618	SE	TCONS_000 47524	UGGT1	A5
TCONS_000 21573	ATXN2	A5,AF, SE	TCONS_000 88083	PSMD5- AS1	SE	TCONS_000 47536	IMP4	O
TCONS_000 21574	ATXN2	AF,SE	TCONS_000 88087	CNTRL	SE	TCONS_000 52065	PTPN18	RI
TCONS_000 22959	MAPKA PK5-AS 1	O	TCONS_000 88092	GSN	SE	TCONS_000 47553	ARHGEF 4	O
TCONS_000 21582	MAPKA PK5-AS 1	SE	TCONS_000 88107	DAB2IP	A3,A5,A F	TCONS_000 47574	CCDC74 A	O
TCONS_000 22966	HECTD 4	RI	TCONS_000 90344	RABGAP 1	A5,SE	TCONS_000 47594	CCNT2	A5,SE
TCONS_000 21606	HECTD 4	A5	TCONS_000 88134	NEK6	O	TCONS_000 52087	RAB3GA P1	RI
TCONS_000 22969	DDX54	A3,RI	TCONS_000 88146	GAPVD1	A5,SE	TCONS_000 52088	RAB3GA P1	O
TCONS_000 21624	SLC8B1	O	TCONS_000 88169	ZBTB34	SE	TCONS_000 47603	RAB3GA P1	O
TCONS_000 21628	SDS	O	TCONS_000 88173	RALGPS 1	A5	TCONS_000 52089	RAB3GA P1	O
TCONS_000 21629	SDS	O	TCONS_000 88176	RALGPS 1	AF	TCONS_000 52090	RAB3GA P1	SE
TCONS_000 21658	KSR2	O	TCONS_000 88179	GARNL3	AF	TCONS_000 52092	R3HDM1	SE
TCONS_000 22983	TAOK3	AF	TCONS_000 88181	SLC2A8	RI	TCONS_000 52093	UBXN4	RI
TCONS_000 21672	CIT	A3,SE	TCONS_000 88184	ZNF79	O	TCONS_000 52096	SPOPL	A3
TCONS_000 22985	GCN1L 1	RI	TCONS_000 88202	FPGS	O	TCONS_000 47624	SPOPL	A3,SE

TCONS_000 22986	GCN1L 1	O	TCONS_000 90366	LCN2	SE	TCONS_000 47659	MBD5	A5
TCONS_000 22987	GCN1L 1	RI	TCONS_000 90378	SPTAN1	SE	TCONS_000 47672	LYPD6B	O
TCONS_000 22988	GCN1L 1	RI	TCONS_000 90379	SPTAN1	A3,RI,S E	TCONS_000 47683	FMNL2	RI,SE
TCONS_000 21704	PXN	SE	TCONS_000 88260	SPTAN1	SE	TCONS_000 52109	FMNL2	SE
TCONS_000 21705	PXN	SE	TCONS_000 88261	SPTAN1	RI,SE	TCONS_000 47716	MARCH7	O
TCONS_000 21707	PXN	O	TCONS_000 88262	SET	O	TCONS_000 52161	ERICH2	O
TCONS_000 22990	PXN	SE	TCONS_000 90382	TBC1D13	SE	TCONS_000 47780	AC00740 5.6	O
TCONS_000 22991	PXN	SE	TCONS_000 88281	FAM73B	A5,SE	TCONS_000 47781	ERICH2	O
TCONS_000 22999	HNFI1A- AS1	O	TCONS_000 90384	FAM73B	O	TCONS_000 47790	DCAF17	SE
TCONS_000 21753	C12orf4 3	SE	TCONS_000 88303	LINC009 63	A3	TCONS_000 47897	AGPS	A5
TCONS_000 21768	KDM2B	SE	TCONS_000 88308	RP11-49 2E3.2	RI	TCONS_000 52179	RBM45	RI
TCONS_000 21781	RP11-5 12M8.5	SE	TCONS_000 88309	RP11-49 2E3.2	RI,SE	TCONS_000 52215	ANKAR	SE
TCONS_000 21790	CLIP1	AF,SE	TCONS_000 88351	NUP214	A3	TCONS_000 48069	AC09338 8.3	SE
TCONS_000 23021	ZCCHC 8	RI	TCONS_000 88352	NUP214	A3	TCONS_000 52222	NAB1	A5
TCONS_000 21801	RSRC2	A3,RI	TCONS_000 88355	PRRC2B	A3	TCONS_000 52243	NIF3L1	O
TCONS_000 21800	RSRC2	SE	TCONS_000 90411	PRRC2B	A3,SE	TCONS_000 48178	AC00503 7.3	O
TCONS_000 21818	PITPNM 2	O	TCONS_000 88359	POMT1	A5,RI	TCONS_000 48202	CASP8	SE
TCONS_000 23028	PITPNM 2	O	TCONS_000 90415	C9orf9	A3,AF	TCONS_000 48211	CASP8	SE

TCONS_000 21837	RILPL2	SE	TCONS_000 88387	SURF2	A5	TCONS_000 52259	NBEAL1	SE
TCONS_000 23034	EIF2B1	O	TCONS_000 88388	SURF2	RI	TCONS_000 48255	ABI2	SE
TCONS_000 21845	CCDC9 2	O	TCONS_000 88395	ADAMTS L2	A3	TCONS_000 52266	ZDBF2	AF,SE
TCONS_000 21855	NCOR2	A3,SE	TCONS_000 90420	WDR5	RI	TCONS_000 52268	ZDBF2	AF,SE
TCONS_000 21875	UBC	O	TCONS_000 90421	WDR5	AF	TCONS_000 48319	AC00787 9.7	O
TCONS_000 23051	POLE	O	TCONS_000 88411	PPP1R26	AF	TCONS_000 52285	CREB1	SE
TCONS_000 21917	POLE	A3,RI	TCONS_000 90430	PMPCA	O	TCONS_000 48325	AC07976 7.4	O
TCONS_000 21924	GOLGA 3	A5,AF	TCONS_000 90431	EGFL7	AF,RI,S E	TCONS_000 52287	PIKFYVE	RI,SE
TCONS_000 21926	GOLGA 3	A5	TCONS_000 88425	EGFL7	RI	TCONS_000 52289	MAP2	O
TCONS_000 23053	GOLGA 3	O	TCONS_000 90435	KIAA198 4	A3	TCONS_000 48358	AC00703 8.7	O
TCONS_000 21932	CHFR	O	TCONS_000 88432	RABL6	SE	TCONS_000 48359	AC00703 8.7	O
TCONS_000 21933	CHFR	SE	TCONS_000 90438	MAMDC4	RI,SE	TCONS_000 48361	CPS1	SE
TCONS_000 21935	CHFR	RI	TCONS_000 90439	MAMDC4	RI	TCONS_000 48362	CPS1	O
TCONS_000 23074	ZMYM2	AF,RI,S E	TCONS_000 90440	MAMDC4	RI	TCONS_000 48364	CPS1	O
TCONS_000 24328	ZMYM2	AF,RI	TCONS_000 88435	PHPT1	AF,SE	TCONS_000 52294	CPS1	RI
TCONS_000 23082	IFT88	RI,SE	TCONS_000 88436	PHPT1	SE	TCONS_000 48366	CPS1	AF
TCONS_000 23086	IL17D	AF	TCONS_000 88447	C9orf142	A5,RI	TCONS_000 48426	SLC11A1	RI
TCONS_000 23093	MIPEPP 3	A5,AL, RI	TCONS_000 88446	C9orf142	O	TCONS_000 48428	SLC11A1	RI

TCONS_000 24331	MIPEPP 3	A5	TCONS_000 90446	C9orf142	O	TCONS_000 48440	VIL1	RI
TCONS_000 23169	USPL1	SE	TCONS_000 88452	UAP1L1	RI	TCONS_000 48448	BCS1L	A5,RI
TCONS_000 23179	FRY	O	TCONS_000 90447	UAP1L1	O	TCONS_000 48456	STK36	AF,RI,SE
TCONS_000 24403	NAA16	SE	TCONS_000 88476	NELFB	O	TCONS_000 52313	TTLL4	RI
TCONS_000 24404	NAA16	SE	TCONS_000 88482	NOXA1	A3,RI	TCONS_000 48476	ANKZF1	RI
TCONS_000 24405	NAA16	A5,RI	TCONS_000 88484	NOXA1	A3,RI	TCONS_000 52320	ANKZF1	O
TCONS_000 23235	NAA16	RI,SE	TCONS_000 90452	NOXA1	A3	TCONS_000 52321	ANKZF1	RI
TCONS_000 23238	RGCC	O	TCONS_000 90453	NOXA1	RI	TCONS_000 52322	ANKZF1	RI
TCONS_000 24414	AKAP11	SE	TCONS_000 90454	ARRDC1	O	TCONS_000 52324	DNAJB2	RI
TCONS_000 23246	AKAP11	AF,SE	TCONS_000 88490	EHMT1	A3	TCONS_000 52325	DES	O
TCONS_000 24415	AKAP11	SE	TCONS_000 88493	FAM157B	O	TCONS_000 52329	GMPPA	RI
TCONS_000 23279	TPT1-A S1	A3,SE	TCONS_000 88516	RFX3	SE	TCONS_000 52330	TMEM19 8	A3,RI,SE
TCONS_000 23334	TRIM13	SE	TCONS_000 88540	RLN2	O	TCONS_000 48497	STK11IP	RI
TCONS_000 23349	RNASE H2B	A5	TCONS_000 88542	PLGRKT	AF	TCONS_000 48498	STK11IP	O
TCONS_000 24444	RNASE H2B	A5	TCONS_000 90492	ERMP1	O	TCONS_000 52332	STK11IP	RI
TCONS_000 23378	PCDH1 7	O	TCONS_000 88577	MPDZ	SE	TCONS_000 48503	SGPP2	AF
TCONS_000 23381	TDRD3	A3,A5	TCONS_000 88582	RP11-53 6O18.2	O	TCONS_000 52334	COL4A3	AF,SE
TCONS_000 24460	TDRD3	A3	TCONS_000 90511	PSIP1	A3	TCONS_000 48572	ITM2C	O

TCONS_000 23398	BORA	O	TCONS_000 90512	PSIP1	RI	TCONS_000 48631	GIGYF2	MX,SE
TCONS_000 23412	RP11-2 9G8.3	RI	TCONS_000 90515	KLHL9	O	TCONS_000 52352	GIGYF2	SE
TCONS_000 23427	CLN5	O	TCONS_000 88727	APTX	AF	TCONS_000 48656	DGKD	SE
TCONS_000 23428	SCEL	O	TCONS_000 88766	RP11-13 3O22.6	AL	TCONS_000 52364	ACKR3	O
TCONS_000 23500	CLYBL	O	TCONS_000 90569	UBAP2	RI	TCONS_000 48681	ACKR3	O
TCONS_000 23501	CLYBL	O	TCONS_000 88813	FANCG	A3	TCONS_000 48682	ACKR3	O
TCONS_000 23505	PCCA	O	TCONS_000 88814	FANCG	RI	TCONS_000 52365	ACKR3	O
TCONS_000 24503	BIVM-E RCC5	A5	TCONS_000 88815	FANCG	O	TCONS_000 48739	CAPN10	RI
TCONS_000 23519	BIVM-E RCC5	A5	TCONS_000 88820	FAM214B	RI	TCONS_000 48740	CAPN10	O
TCONS_000 23541	COL4A2	RI	TCONS_000 88821	FAM214B	RI	TCONS_000 48744	GPR35	A3,AL
TCONS_000 23547	CARKD	A3,AF	TCONS_000 88832	CD72	RI	TCONS_000 52405	AC01129 8.2	A5
TCONS_000 24512	CARKD	AF	TCONS_000 90589	GBA2	O	TCONS_000 52406	AC01129 8.2	O
TCONS_000 23558	ARHGE F7	RI,SE	TCONS_000 88853	GBA2	RI	TCONS_000 52407	AC01129 8.2	O
TCONS_000 23578	MCF2L	RI	TCONS_000 88854	GBA2	RI	TCONS_000 52412	AQP12A	SE
TCONS_000 24523	MCF2L	A5	TCONS_000 88894	ANKRD1 8A	O	TCONS_000 52413	AQP12A	SE
TCONS_000 23601	TMEM2 55B	O	TCONS_000 88901	RP11-29 2B8.1	O	TCONS_000 48750	SNED1	O
TCONS_000 24538	CDC16	RI	TCONS_000 88983	BMS1P1 0	SE	TCONS_000 48761	ANO7	RI
TCONS_000	CDC16	A3,RI	TCONS_000	BMS1P1	SE	TCONS_000	SEPT2	SE

24539			88984	0		48764		
TCONS_000			TCONS_000	BMS1P1		TCONS_000		
24540	CDC16	RI	90629	0	O	48767	FARP2	A5
TCONS_000			TCONS_000	RP11-76		TCONS_000		
23612	UPF3A	RI	88999	4K9.4	RI	52422	BOK	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23613	UPF3A	A5	89130	ZFAND5	O	52423	BOK	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	AC13352	
23617	UPF3A	RI,SE	90690	C9orf41	A5	48787	8.2	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		A3,A5,
23620	CHAMP1	A3	89149	NMRK1	A3	52433	D2HGDH	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23621	CHAMP1	A3	89151	NMRK1	O	48792	D2HGDH	A3,RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23637	GJB6	O	89152	NMRK1	A5	48812	FAM150B	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23638	GJB6	SE	90695	PRUNE2	A3,SE	48813	FAM150B	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23639	GJB6	AF,SE	89163	PRUNE2	A3	52442	FAM150B	A3,SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		A3,AF,
23647	XPO4	SE	89165	PRUNE2	A3	52443	FAM150B	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
24546	LATS2	RI	89170	PRUNE2	A5	52444	FAM150B	A3,AF
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23665	CENPJ	A3	90702	TLE1	RI	52445	FAM150B	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	KIDINS2	
24551	RNF6	AF	90707	TLE1	O	48875	20	A3,SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23690	MTIF3	SE	90744	GKAP1	SE	52476	ROCK2	AF
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
23692	MTIF3	SE	90746	KIF27	RI,SE	52487	NBAS	SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
24561	MTIF3	SE	89262	SEMA4D	AF,SE	49055	SF3B14	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
24563	MTIF3	SE	89263	SEMA4D	AF,RI	52508	TP53I3	A3,RI

TCONS_000 23700	LNK2	A5	TCONS_000 89268	RP11-36 7F23.1	O	TCONS_000 49064	ITSN2	A5,SE
TCONS_000 23708	SLC46A 3	O	TCONS_000 89293	NOL8	A5	TCONS_000 49065	ITSN2	SE
TCONS_000 24578	FRY-AS1	O	TCONS_000 89294	NOL8	SE	TCONS_000 49070	ADCY3	O
TCONS_000 23755	STARD1 3	AF	TCONS_000 89305	ECM2	A3	TCONS_000 52510	ADCY3	O
TCONS_000 23778	SUPT20 H	A3	TCONS_000 89306	ECM2	A3	TCONS_000 52516	DNMT3A	A5,RI, SE
TCONS_000 24593	SUPT20 H	A3,RI, SE	TCONS_000 90781	ECM2	O	TCONS_000 52519	DTNB	SE
TCONS_000 23785	LINC010 48	RI	TCONS_000 90782	ECM2	A3	TCONS_000 49080	DTNB	RI,SE
TCONS_000 24622	FREM2- AS1	O	TCONS_000 89360	FBP1	A3	TCONS_000 49108	SLC5A6	AF,SE
TCONS_000 24638	ELF1	AF	TCONS_000 90790	FBP1	SE	TCONS_000 52533	SLC5A6	SE
TCONS_000 24640	MTRF1	O	TCONS_000 89367	RP11-43 5O5.2	AL	TCONS_000 49110	MPV17	O
TCONS_000 24641	MTRF1	O	TCONS_000 89387	AAED1	SE	TCONS_000 52536	MPV17	A3
TCONS_000 24645	MTRF1	A5,AF	TCONS_000 90816	HIATL2	O	TCONS_000 49113	GTF3C2	O
TCONS_000 24650	VWA8	RI	TCONS_000 89399	HIATL2	O	TCONS_000 52541	EIF2B4	RI
TCONS_000 23885	CCDC12 2	O	TCONS_000 89403	RP11-49 8P14.3	O	TCONS_000 49121	ZNF513	RI
TCONS_000 23920	ZC3H13	A3	TCONS_000 90818	TSTD2	O	TCONS_000 49131	IFT172	RI,SE
TCONS_000 23922	ZC3H13	O	TCONS_000 89408	XPA	A5,SE	TCONS_000 52543	IFT172	O
TCONS_000 23929	LCP1	O	TCONS_000 89430	TBC1D2	A3	TCONS_000 49134	IFT172	RI
TCONS_000 23927	LCP1	O	TCONS_000 90833	ANKS6	A3	TCONS_000 49161	TRMT61 B	O

TCONS_000 23945	SUCLA2	SE	TCONS_000 90849	TEX10	RI	TCONS_000 49185	MEMO1	O
TCONS_000 24003	INTS6	O	TCONS_000 89466	RP11-19 6I18.4	RI	TCONS_000 49215	STRN	O
TCONS_000 24021	NEK3	O	TCONS_000 89469	KLF4	RI	TCONS_000 52554	HEATR5 B	RI
TCONS_000 24685	NEK3	RI	TCONS_000 89474	IKBKAP	RI	TCONS_000 49221	EIF2AK2	A3
TCONS_000 24715	RP11-17 3B14.5	O	TCONS_000 89480	TMEM24 5	SE	TCONS_000 49224	CEBPZ	RI
TCONS_000 24723	MYCBP2	A5,SE	TCONS_000 89512	KIAA036 8	RI	TCONS_000 49228	PRKD3	AF
TCONS_000 24092	MYCBP2	A5	TCONS_000 89513	KIAA036 8	O	TCONS_000 49240	AC00922 9.5	O
TCONS_000 24724	MYCBP2	A5,SE	TCONS_000 89509	KIAA036 8	O	TCONS_000 52587	FTOP1	O
TCONS_000 24093	MYCBP2	A5,SE	TCONS_000 89510	KIAA036 8	O	TCONS_000 49350	AC01673 5.1	O
TCONS_000 24095	MYCBP2	A5	TCONS_000 90887	KIF12	A5,RI, SE	TCONS_000 49363	THADA	A5
TCONS_000 24102	RBM26	SE	TCONS_000 89581	TNC	SE	TCONS_000 52593	PREPL	AF
TCONS_000 24766	SLC15A 1	RI	TCONS_000 89582	TNC	O	TCONS_000 52598	PIGF	A3,SE
TCONS_000 24194	GGACT	SE	TCONS_000 89583	TNC	SE	TCONS_000 49535	EFEMP1	SE
TCONS_000 24215	ARGLU1	AF	TCONS_000 90901	FBXW2	A5	TCONS_000 52683	AC01130 6.2	AF
TCONS_000 24223	LIG4	O	TCONS_000 89619	C5	O	TCONS_000 52684	AC01130 6.2	AF,SE
TCONS_000 24224	LIG4	O	TCONS_000 89621	C5	O	TCONS_000 49554	FANCL	A5
TCONS_000 24774	LIG4	O	TCONS_000 89652	ZBTB26	A5	TCONS_000 52737	XPO1	A5
TCONS_000 24299	MCF2L- AS1	A3	TCONS_000 90920	STRBP	O	TCONS_000 52738	XPO1	AF

TCONS_000 24309	GRTP1	O	TCONS_000 89672	GOLGA1	O	TCONS_000 52761	AC00807 4.3	O
TCONS_000 24313	DCUN1D 2	O	TCONS_000 89704	TOR2A	O	TCONS_000 52774	SPRED2	O
TCONS_000 24314	DCUN1D 2	SE	TCONS_000 89736	NAIF1	O	TCONS_000 49693	FBXO48	A3
TCONS_000 24320	RASA3	RI	TCONS_000 90939	PTGES2	AF,RI, SE	TCONS_000 49706	AAK1	O
TCONS_000 27362	AL58974 3.1	AL,SE	TCONS_000 90940	PTGES2	RI,SE	TCONS_000 52802	AAK1	O
TCONS_000 24818	AL58974 3.1	AL	TCONS_000 90942	CIZ1	RI,SE	TCONS_000 49727	TIA1	A5,SE
TCONS_000 24819	AL58974 3.1	A3,AL, SE	TCONS_000 89749	GOLGA2	SE	TCONS_000 49750	FAM136A	A5
TCONS_000 24829	PARP2	A5,RI	TCONS_000 89768	ZER1	A5	TCONS_000 49767	MCEE	O
TCONS_000 27364	PARP2	O	TCONS_000 90958	SH3GLB 2	RI,SE	TCONS_000 49776	SFXN5	O
TCONS_000 27365	PARP2	SE	TCONS_000 89791	PTGES	SE	TCONS_000 52816	SFXN5	O
TCONS_000 24861	METTL1 7	RI	TCONS_000 89831	DDX31	RI	TCONS_000 49814	RTKN	RI
TCONS_000 27367	METTL1 7	A3,RI	TCONS_000 89849	ABO	O	TCONS_000 52823	RTKN	RI
TCONS_000 27368	METTL1 7	A3,RI	TCONS_000 89850	ABO	O	TCONS_000 52824	RTKN	RI
TCONS_000 24865	ARHGEF 40	AF,RI	TCONS_000 89864	REXO4	A3	TCONS_000 49833	DQX1	O
TCONS_000 24867	ARHGEF 40	O	TCONS_000 89892	SDCCAG 3	O	TCONS_000 49840	LOXL3	RI
TCONS_000 27369	ARHGEF 40	O	TCONS_000 89893	SDCCAG 3	RI	TCONS_000 52839	REG1P	O
TCONS_000 24888	TRAV12- 3	O	TCONS_000 89894	SDCCAG 3	A5	TCONS_000 52840	REG1P	A3
TCONS_000 24898	TRDC	O	TCONS_000 90988	SDCCAG 3	SE	TCONS_000 52841	REG1P	A3,A5

TCONS_000 24899	TRDC	O	TCONS_000 90989	SDCCAG 3	SE	TCONS_000 49867	REG1P	RI
TCONS_000 24900	TRAC	O	TCONS_000 89899	INPP5E	RI	TCONS_000 49894	CAPG	AF
TCONS_000 24902	TRAC	O	TCONS_000 89900	SEC16A	SE	TCONS_000 52846	TMEM15 0A	AF,SE
TCONS_000 27376	TRAC	O	TCONS_000 89917	SNHG7	O	TCONS_000 49907	TMEM15 0A	SE
TCONS_000 27381	MMP14	O	TCONS_000 89923	FBXW5	O	TCONS_000 49908	TMEM15 0A	A5
TCONS_000 24949	RP11-66 N24.3	O	TCONS_000 89924	FBXW5	RI	TCONS_000 49915	ST3GAL5	SE
TCONS_000 24959	PCK2	A3,AF	TCONS_000 89939	ENTPD2	RI	TCONS_000 52860	CD8A	RI
TCONS_000 27394	PCK2	A3,A5	TCONS_000 90998	DPP7	RI	TCONS_000 49954	AC09657 9.7	O
TCONS_000 27395	DCAF11	RI	TCONS_000 91003	ANAPC2	RI	TCONS_000 49955	AC09657 9.7	O
TCONS_000 27396	DCAF11	O	TCONS_000 91011	PNPLA7	O	TCONS_000 49956	AC09657 9.13	O
TCONS_000 27397	DCAF11	O	TCONS_000 89970	DPH7	SE	TCONS_000 52874	IGKV1-6	O
TCONS_000 27398	DCAF11	O	TCONS_000 89971	DPH7	RI,SE	TCONS_000 52895	MRPS5	O
TCONS_000 27399	DCAF11	A5	TCONS_000 91012	DPH7	SE	TCONS_000 50010	ANKRD3 6C	SE
TCONS_000 27400	DCAF11	O	TCONS_000 89973	ZMYND1 9	AF	TCONS_000 52903	ANKRD3 6C	SE
TCONS_000 27401	RNF31	RI	TCONS_000 91013	ZMYND1 9	O	TCONS_000 52906	GPAT2	O
TCONS_000 25002	NFATC4	RI	TCONS_000 91049	STS	O	TCONS_000 50022	DUSP2	O
TCONS_000 25003	NFATC4	O	TCONS_000 91050	STS	O	TCONS_000 52907	DUSP2	O
TCONS_000 27412	NFATC4	RI	TCONS_000 91097	OFD1	SE	TCONS_000 50032	SNRNP2 00	RI

TCONS_000 25013	KHNYN	A5	TCONS_000 91098	OFD1	SE	TCONS_000 50035	NEURL3	SE
TCONS_000 25076	BRMS1L	RI,SE	TCONS_000 93387	OFD1	RI,SE	TCONS_000 52930	ANKRD2 3	O
TCONS_000 25086	SSTR1	O	TCONS_000 91118	TXLNG	O	TCONS_000 50053	SEMA4C	AF
TCONS_000 25185	PRPF39	A3	TCONS_000 93399	REPS2	O	TCONS_000 52931	FAHD2B	RI
TCONS_000 25186	PRPF39	A3,RI	TCONS_000 91122	REPS2	A3	TCONS_000 50059	AC15954 0.1	A5
TCONS_000 27493	PRPF39	A3,RI	TCONS_000 91137	CDKL5	O	TCONS_000 50060	AC15954 0.1	SE
TCONS_000 27494	PRPF39	A3,RI	TCONS_000 93411	SAT1	O	TCONS_000 50061	AC15954 0.1	A3
TCONS_000 25194	LRR1	A5,SE	TCONS_000 93412	ZFX	SE	TCONS_000 52934	ANKRD3 6B	AL,SE
TCONS_000 25203	KLHDC2	AF	TCONS_000 93413	ZFX	O	TCONS_000 52938	ACTR1B	RI
TCONS_000 25279	SAMD4A	AF,SE	TCONS_000 93414	ZFX	SE	TCONS_000 50071	ACTR1B	RI
TCONS_000 27529	SAMD4A	AF	TCONS_000 91215	MID1IP1	A3	TCONS_000 52953	RNF149	SE
TCONS_000 25307	KTN1	SE	TCONS_000 91226	USP9X	A3,A5	TCONS_000 52954	RNF149	A3
TCONS_000 25306	KTN1	SE	TCONS_000 91247	KDM6A	A5,SE	TCONS_000 52963	RGPD3	O
TCONS_000 25358	KIAA058 6	SE	TCONS_000 91248	KDM6A	RI	TCONS_000 50197	ANAPC1	RI
TCONS_000 25359	KIAA058 6	SE	TCONS_000 91272	RGN	SE	TCONS_000 50220	IL1A	O
TCONS_000 25394	MNAT1	O	TCONS_000 91277	RBM10	A5	TCONS_000 50223	IL1B	O
TCONS_000 25395	MNAT1	A3	TCONS_000 91293	ARAF	RI	TCONS_000 50224	IL1B	O
TCONS_000 25417	HIF1A	RI	TCONS_000 91294	ARAF	RI	TCONS_000 52993	SCTR	RI,SE

TCONS_000 25431	LINC006 43	A5	TCONS_000 93441	FTSJ1	A3,SE	TCONS_000 50328	CLASP1	SE
TCONS_000 27596	SYNE2	A5	TCONS_000 93442	FTSJ1	RI,SE	TCONS_000 50329	CLASP1	SE
TCONS_000 27597	SYNE2	A5	TCONS_000 93443	FTSJ1	RI,SE	TCONS_000 52999	ERCC3	A5,RI
TCONS_000 25452	ZBTB1	SE	TCONS_000 93444	FTSJ1	RI,SE	TCONS_000 53000	ERCC3	A5,RI
TCONS_000 25458	PPP1R3 6	O	TCONS_000 91307	FTSJ1	RI,SE	TCONS_000 53002	ERCC3	A5,RI
TCONS_000 27599	PPP1R3 6	SE	TCONS_000 91310	PORCN	A3	TCONS_000 50369	SAP130	AF
TCONS_000 25472	GPHN	A5,SE	TCONS_000 91311	PORCN	O	TCONS_000 50378	SMPD4	RI,SE
TCONS_000 25486	PLEKHH 1	O	TCONS_000 91312	PORCN	A3,SE	TCONS_000 53019	MZT2A	O
TCONS_000 25488	ARG2	RI	TCONS_000 93445	PORCN	O	TCONS_000 50456	GTDC1	O
TCONS_000 27626	EXD2	SE	TCONS_000 93446	PORCN	O	TCONS_000 50459	GTDC1	O
TCONS_000 27628	GALNT1 6	O	TCONS_000 91336	WAS	O	TCONS_000 53046	ZEB2	O
TCONS_000 27631	SRSF5	A5	TCONS_000 91340	HDAC6	A5,RI	TCONS_000 50485	NEB	SE
TCONS_000 25550	SIPA1L1	SE	TCONS_000 91341	HDAC6	A5,RI	TCONS_000 50499	CACNB4	AF,SE
TCONS_000 27642	SIPA1L1	SE	TCONS_000 91342	HDAC6	A3,A5, RI	TCONS_000 53054	PRPF40 A	A3,A5, SE
TCONS_000 25566	DCAF4	A5,RI	TCONS_000 93453	HDAC6	A5,RI	TCONS_000 53056	PRPF40 A	A3,SE
TCONS_000 27646	RBM25	A3,SE	TCONS_000 93454	HDAC6	RI	TCONS_000 50505	PRPF40 A	O
TCONS_000 25592	PAPLN	O	TCONS_000 93455	HDAC6	A5,RI	TCONS_000 50506	PRPF40 A	A5,SE
TCONS_000 25597	ACOT2	O	TCONS_000 91344	HDAC6	RI	TCONS_000 50542	NR4A2	RI

TCONS_000 25613	RP5-102 1120.4	A5,AF, SE	TCONS_000 93456	PQBP1	A5,RI	TCONS_000 50543	NR4A2	RI
TCONS_000 25614	RP5-102 1120.4	A5,SE	TCONS_000 91375	MAGED1	RI	TCONS_000 50544	NR4A2	O
TCONS_000 25619	COQ6	O	TCONS_000 93464	TSPYL2	A3	TCONS_000 50600	BAZ2B	A5,SE
TCONS_000 25622	CCDC17 6	SE	TCONS_000 91381	TSPYL2	A3	TCONS_000 53087	LY75-CD 302	SE
TCONS_000 25647	EIF2B2	O	TCONS_000 91382	TSPYL2	RI	TCONS_000 50616	ITGB6	O
TCONS_000 27662	EIF2B2	O	TCONS_000 93468	MAGED2	AF,RI	TCONS_000 50653	FAP	O
TCONS_000 25671	TTLL5	A5	TCONS_000 93469	TRO	A5	TCONS_000 50654	FAP	O
TCONS_000 25672	TTLL5	RI,SE	TCONS_000 93473	RRAGB	A3,SE	TCONS_000 53102	GRB14	RI
TCONS_000 25673	TTLL5	RI,SE	TCONS_000 93508	HEPH	AF	TCONS_000 50668	COBLL1	AF,SE
TCONS_000 27666	TTLL5	SE	TCONS_000 93509	STARD8	RI	TCONS_000 50680	TTC21B	O
TCONS_000 27687	FLRT2	A5	TCONS_000 91613	KIF4A	O	TCONS_000 50684	SCN9A	SE
TCONS_000 25733	SPATA7	SE	TCONS_000 93512	MED12	O	TCONS_000 53121	FASTKD 1	O
TCONS_000 25790	CPSF2	A5	TCONS_000 91630	NONO	RI	TCONS_000 50701	METTLL5	A3
TCONS_000 25807	CHGA	O	TCONS_000 93517	TAF1	A3,RI, SE	TCONS_000 53128	AC09381 8.1	RI
TCONS_000 25808	CHGA	O	TCONS_000 91645	OGT	RI	TCONS_000 53147	TTN	SE
TCONS_000 25815	RP11-37 1E8.4	O	TCONS_000 91646	OGT	SE	TCONS_000 50849	PDE1A	O
TCONS_000 27732	DICER1- AS1	O	TCONS_000 91698	ATP7A	SE	TCONS_000 50927	TFPI	SE
TCONS_000 27733	GLRX5	A5	TCONS_000 93601	TNMD	O	TCONS_000 50928	TFPI	SE

TCONS_000 25891	CCNK	O	TCONS_000 91753	CENPI	A5,SE	TCONS_000 50960	OSGEPL 1	SE
TCONS_000 25894	CCNK	RI	TCONS_000 91774	ARMCX4	A3,SE	TCONS_000 53249	DNAH7	SE
TCONS_000 25908	YY1	O	TCONS_000 91782	RP4-769 N13.6	SE	TCONS_000 51019	HECW2	O
TCONS_000 27756	DLK1	O	TCONS_000 91791	LINC006 30	A5,SE	TCONS_000 53259	ANKRD4 4	O
TCONS_000 25924	RP11-79 6G6.2	O	TCONS_000 91792	LINC006 30	A5,SE	TCONS_000 51032	ANKRD4 4	A3
TCONS_000 25925	PPP2R5 C	MX	TCONS_000 91847	NRK	A3,SE	TCONS_000 51040	SF3B1	RI
TCONS_000 25978	AMN	RI	TCONS_000 93618	MUM1L1	A5,SE	TCONS_000 51080	CLK1	AF,RI
TCONS_000 27775	TNFAIP2	A5	TCONS_000 91852	CXorf57	RI	TCONS_000 51081	CLK1	AF,RI
TCONS_000 27776	TNFAIP2	A5	TCONS_000 93621	TBC1D8 B	A5	TCONS_000 51082	CLK1	AF
TCONS_000 25985	TNFAIP2	O	TCONS_000 91856	TBC1D8 B	O	TCONS_000 51085	PPIL3	AF,SE
TCONS_000 25986	TNFAIP2	O	TCONS_000 91862	MID2	A5,AF	TCONS_000 53285	ORC2	RI
TCONS_000 25987	TNFAIP2	A5	TCONS_000 93633	ALG13	O	TCONS_000 51168	GPR1	O
TCONS_000 25988	TNFAIP2	A5	TCONS_000 91963	MCTS1	AF	TCONS_000 51169	KLF7	A5,AF
TCONS_000 27778	TNFAIP2	SE	TCONS_000 92055	OCRL	O	TCONS_000 51177	METTL21 A	AF
TCONS_000 25998	MARK3	RI,SE	TCONS_000 92066	SLC25A1 4	AF,SE	TCONS_000 51178	METTL21 A	O
TCONS_000 26000	MARK3	A3,SE	TCONS_000 92067	SLC25A1 4	A5,SE	TCONS_000 53327	KANSL1L	RI
TCONS_000 26001	MARK3	A3,RI, SE	TCONS_000 92068	SLC25A1 4	AF,SE	TCONS_000 53339	FN1	A3,RI
TCONS_000 27804	ZBTB42	A3	TCONS_000 93682	SLC25A1 4	AF,SE	TCONS_000 51230	FN1	A3,SE

TCONS_000 26052	CEP170 B	A3	TCONS_000 92075	MST4	SE	TCONS_000 51263	TMBIM1	AF
TCONS_000 26067	RP11-44 N21.1	O	TCONS_000 92088	HPRT1	AF	TCONS_000 53354	ATG9A	RI,SE
TCONS_000 27813	MTA1	RI,SE	TCONS_000 92109	DDX26B	SE	TCONS_000 51301	ATG9A	O
TCONS_000 26134	OSGEP	A5,RI	TCONS_000 92108	DDX26B	SE	TCONS_000 53355	GLB1L	O
TCONS_000 26140	TMEM55 B	A5	TCONS_000 92115	SLC9A6	A5	TCONS_000 51307	GLB1L	RI
TCONS_000 26201	CHD8	O	TCONS_000 93694	HTATSF1	O	TCONS_000 53358	CHPF	RI
TCONS_000 26210	METTL3	RI	TCONS_000 92174	ZNF185	A3,SE	TCONS_000 53360	OBSL1	SE
TCONS_000 27839	ACIN1	A3	TCONS_000 92175	ZNF185	SE	TCONS_000 53361	OBSL1	O
TCONS_000 26271	SLC22A 17	O	TCONS_000 92207	RPL10	O	TCONS_000 51327	EPHA4	A5
TCONS_000 27848	MYH7	O	TCONS_000 93708	TAZ	RI,SE	TCONS_000 51329	EPHA4	O
TCONS_000 26272	AP1G2	O	TCONS_000 92231	GDI1	RI	TCONS_000 51339	SCG2	SE
TCONS_000 27849	AP1G2	O	TCONS_000 92239	PLXNA3	O	TCONS_000 53365	AP1S3	AF,SE
TCONS_000 27850	AP1G2	SE	TCONS_000 92240	PLXNA3	A3,RI	TCONS_000 51386	DNER	O
TCONS_000 26276	AP1G2	AF	TCONS_000 93713	FUNDC2	AF	TCONS_000 51422	ECEL1	O
TCONS_000 26279	DHRS4- AS1	O	TCONS_000 92270	ARSD	O	TCONS_000 53400	COL6A3	O
TCONS_000 26280	DHRS4- AS1	AF	TCONS_000 92279	ARSE	AF,SE	TCONS_000 53401	COL6A3	O
TCONS_000 26281	DHRS4- AS1	O	TCONS_000 92283	PRKX	A3	TCONS_000 53402	COL6A3	SE
TCONS_000 26282	DHRS4- AS1	AF	TCONS_000 92290	RP11-70 6O15.1	O	TCONS_000 53403	COL6A3	SE

TCONS_000 26285	EMC9	A3	TCONS_000 92319	GPR143	AF	TCONS_000 51452	COL6A3	SE
TCONS_000 27853	RP11-46 8E2.2	O	TCONS_000 92327	ARHGAP 6	AL,SE	TCONS_000 51453	COL6A3	RI
TCONS_000 27854	RP11-46 8E2.2	SE	TCONS_000 92332	TRAPPC 2	O	TCONS_000 51454	COL6A3	O
TCONS_000 26315	RABGG TA	RI	TCONS_000 92346	GEMIN8	A5	TCONS_000 51460	RAB17	O
TCONS_000 26324	CIDEB	SE	TCONS_000 93759	ACE2	O	TCONS_000 51466	ILKAP	A5
TCONS_000 26325	ADCY4	RI	TCONS_000 92390	RAI2	O	TCONS_000 53408	ILKAP	O
TCONS_000 27861	ADCY4	RI	TCONS_000 92393	PHKA2	O	TCONS_000 53409	ILKAP	RI
TCONS_000 26326	RIPK3	O	TCONS_000 92394	PHKA2	RI	TCONS_000 51465	ILKAP	RI
TCONS_000 27862	SDR39U 1	RI	TCONS_000 93763	PHKA2	RI	TCONS_000 51472	HES6	A3
TCONS_000 27863	SDR39U 1	AF	TCONS_000 92398	GPR64	A5,AF	TCONS_000 51482	HDAC4	AF
TCONS_000 26332	SDR39U 1	O	TCONS_000 92423	KLHL15	O	TCONS_000 51481	HDAC4	A3,AF
TCONS_000 26333	SDR39U 1	O	TCONS_000 92430	TAB3	O	TCONS_000 51493	ANKMY1	O
TCONS_000 26341	GZMB	O	TCONS_000 92487	CASK	A3,SE	TCONS_000 53427	AQP12B	O
TCONS_000 26416	PPP2R3 C	O	TCONS_000 92488	CASK	A3,A5, SE	TCONS_000 53429	AQP12B	RI
TCONS_000 26417	PPP2R3 C	RI	TCONS_000 92499	MAOB	RI	TCONS_000 53430	AQP12B	SE
TCONS_000 26419	PPP2R3 C	RI	TCONS_000 92503	EFHC2	RI	TCONS_000 53439	KIF1A	SE
TCONS_000 27888	RALGAP A1	A5,SE	TCONS_000 92509	RP6-99M 1.2	AF	TCONS_000 53440	KIF1A	RI,SE
TCONS_000 26452	SEC23A	O	TCONS_000 92522	SLC9A7	O	TCONS_000 51502	MTERFD 2	RI

TCONS_000 26478	MIS18B P1	SE	TCONS_000 92523	SLC9A7	O	TCONS_000 53443	PASK	O
TCONS_000 26502	NEMF	RI,SE	TCONS_000 92529	ZNF41	AF	TCONS_000 53444	HDLBP	AF
TCONS_000 26521	CDKL1	O	TCONS_000 92546	SLC38A5	O	TCONS_000 53445	HDLBP	O
TCONS_000 26522	CDKL1	AL	TCONS_000 93818	PCSK1N	AF	TCONS_000 53446	HDLBP	AF
TCONS_000 26523	MAP4K5	A5	TCONS_000 92552	TIMM17B	SE	TCONS_000 53447	HDLBP	A3,AF
TCONS_000 26525	MAP4K5	O	TCONS_000 93823	GRIPAP1	RI,SE	TCONS_000 55018	NRSN2	RI
TCONS_000 27945	NID2	RI,SE	TCONS_000 93834	IQSEC2	SE	TCONS_000 53480	SIRPA	A5
TCONS_000 26547	GNPNAT 1	SE	TCONS_000 93835	IQSEC2	RI	TCONS_000 53481	STK35	O
TCONS_000 27958	GCH1	O	TCONS_000 93840	HUWE1	O	TCONS_000 55028	NOP56	RI
TCONS_000 26607	WDHD1	A3	TCONS_000 92630	HUWE1	A5	TCONS_000 55029	NOP56	A3
TCONS_000 26615	LINC005 20	AL,SE	TCONS_000 92635	HUWE1	A5	TCONS_000 53484	NOP56	A5
TCONS_000 27965	C14orf10 5	RI,SE	TCONS_000 92649	FAM104B	O	TCONS_000 53485	NOP56	A3,RI
TCONS_000 27970	TIMM9	O	TCONS_000 93870	RP11-35 7C3.3	SE	TCONS_000 53486	EBF4	RI
TCONS_000 26678	RP11-90 2B17.1	O	TCONS_000 92688	RP11-35 7C3.3	A3,SE	TCONS_000 55030	EBF4	RI
TCONS_000 26688	WDR89	SE	TCONS_000 93872	ARHGEF 9	O	TCONS_000 53541	MCM8	A5,RI
TCONS_000 26699	ZBTB25	AL	TCONS_000 93881	AMER1	O	TCONS_000 53543	MCM8	A5
TCONS_000 26702	ZBTB25	O	TCONS_000 93897	LAS1L	RI,SE	TCONS_000 53558	PLCB4	SE
TCONS_000 26705	ZBTB25	AF	TCONS_000 93899	TEX11	O	TCONS_000 55054	PLCB4	SE

TCONS_000 26726	ATP6V1 D	A5	TCONS_000 92761	ZMYM3	A5,AF, RI	TCONS_000 53582	ISM1	AF
TCONS_000 27986	RDH11	O	TCONS_000 92762	ZMYM3	AF,RI	TCONS_000 53605	CSRP2B P	A3
TCONS_000 27987	ZFYVE2 6	RI	TCONS_000 93902	RPS4X	O	TCONS_000 55076	CSRP2B P	O
TCONS_000 26828	NUMB	SE	TCONS_000 92777	HDAC8	A3	TCONS_000 53614	ZNF133	A3,SE
TCONS_000 26829	NUMB	SE	TCONS_000 93907	FTX	O	TCONS_000 53615	ZNF133	A3
TCONS_000 28011	ELMSAN 1	AF	TCONS_000 92814	ABCB7	A3	TCONS_000 55079	ZNF133	RI
TCONS_000 28013	ABCD4	SE	TCONS_000 92833	TAF9B	O	TCONS_000 55082	SEC23B	A5
TCONS_000 26888	NEK9	AF	TCONS_000 92836	TAF9B	O	TCONS_000 53639	RIN2	O
TCONS_000 28027	VIPAS39	RI,SE	TCONS_000 92856	BRWD3	RI	TCONS_000 55085	RIN2	O
TCONS_000 26933	DIO2	O	TCONS_000 92860	HMG5	SE	TCONS_000 53653	PLK1S1	SE
TCONS_000 28031	STON2	A3,AF	TCONS_000 92909	GLA	RI,SE	TCONS_000 53670	SYNDIG1	SE
TCONS_000 28034	RP11-35 3P15.1	AL	TCONS_000 93986	MORF4L 2	A3	TCONS_000 53673	ENTPD6	O
TCONS_000 26987	CCDC88 C	SE	TCONS_000 93007	ACSL4	O	TCONS_000 53674	ENTPD6	A3,RI
TCONS_000 26988	CCDC88 C	RI,SE	TCONS_000 93008	ACSL4	O	TCONS_000 55095	ENTPD6	A5,RI
TCONS_000 28054	SMEK1	A5	TCONS_000 93010	ACSL4	O	TCONS_000 55096	ENTPD6	A3,RI
TCONS_000 27102	SYNE3	A3	TCONS_000 93997	CHRD1	A3	TCONS_000 55097	PYGB	O
TCONS_000 27103	SYNE3	O	TCONS_000 93022	AMOT	O	TCONS_000 53688	RP4-694 B14.5	O
TCONS_000 27132	DEGS2	O	TCONS_000 93024	IL13RA2	O	TCONS_000 53702	CTD-251 4C3.1	AF,AL

TCONS_000 27190	MOK	O	TCONS_000 93025	IL13RA2	A3	TCONS_000 53707	FRG1B	AL,SE
TCONS_000 27191	MOK	SE	TCONS_000 93026	IL13RA2	O	TCONS_000 53709	FRG1B	AL,SE
TCONS_000 28103	MOK	A3	TCONS_000 93033	RP11-76 1E20.1	O	TCONS_000 53710	FRG1B	AL,SE
TCONS_000 27204	CDC42B PB	SE	TCONS_000 93037	KLHL13	SE	TCONS_000 55101	FRG1B	SE
TCONS_000 27211	CKB	O	TCONS_000 94001	CXorf56	A5,RI	TCONS_000 55102	FRG1B	AL,SE
TCONS_000 28111	PPP1R1 3B	O	TCONS_000 94016	THOC2	A3	TCONS_000 55103	FRG1B	AL,SE
TCONS_000 28112	PPP1R1 3B	RI	TCONS_000 93132	SMARCA 1	O	TCONS_000 53733	TM9SF4	A5
TCONS_000 27244	AKT1	O	TCONS_000 93133	SMARCA 1	SE	TCONS_000 53757	MAPRE1	O
TCONS_000 27245	AKT1	RI	TCONS_000 93147	RP11-45 3F18__B. 1	A5	TCONS_000 55125	TP53INP 2	O
TCONS_000 27246	AKT1	O	TCONS_000 94046	RP11-45 3F18__B. 1	RI	TCONS_000 53791	ACSS2	A3,RI, SE
TCONS_000 27247	AKT1	A3	TCONS_000 94047	RAP2C	A3	TCONS_000 53793	PROCR	O
TCONS_000 28117	AKT1	A3	TCONS_000 93150	MBNL3	O	TCONS_000 55129	PROCR	O
TCONS_000 28118	AKT1	O	TCONS_000 93151	MBNL3	SE	TCONS_000 55132	ERGIC3	A3,SE
TCONS_000 28121	AHNAK2	AF	TCONS_000 93153	MBNL3	SE	TCONS_000 53805	SPAG4	O
TCONS_000 27260	CDCA4	AF	TCONS_000 93165	FAM122B	SE	TCONS_000 53806	SPAG4	O
TCONS_000 27281	IGHA2	O	TCONS_000 93168	FAM122B	SE	TCONS_000 53807	SPAG4	O
TCONS_000 28129	IGHA2	O	TCONS_000 93202	RBMX	O	TCONS_000 53808	SPAG4	O

TCONS_000 27283	IGHG1	O	TCONS_000 93203	RBMX	O	TCONS_000 55139	EPB41L1	A3,SE
TCONS_000 27284	IGHG4	O	TCONS_000 93204	RBMX	O	TCONS_000 53829	TGIF2-C 20orf24	AF
TCONS_000 27285	IGHG1	O	TCONS_000 93212	ATP11C	AF	TCONS_000 55144	SRC	A5
TCONS_000 27286	IGHG3	O	TCONS_000 93239	CXorf40B	A5	TCONS_000 53859	NNAT	O
TCONS_000 27287	IGHG4	O	TCONS_000 94066	GABRE	A3,A5, SE	TCONS_000 53872	RALGAP B	A3
TCONS_000 27288	IGHG1	O	TCONS_000 93248	GABRE	A5,SE	TCONS_000 53880	ACTR5	A3
TCONS_000 27289	IGHG1	O	TCONS_000 93252	GABRE	A3,SE	TCONS_000 53901	PLCG1	A3,A5
TCONS_000 28130	IGHG1	O	TCONS_000 94067	TREX2	O	TCONS_000 55155	PLCG1	O
TCONS_000 28131	IGHG2	O	TCONS_000 94068	TREX2	A3,SE	TCONS_000 55156	PLCG1	RI
TCONS_000 28132	IGHG2	O	TCONS_000 93278	ARHGAP 4	O	TCONS_000 53902	LPIN3	O
TCONS_000 28133	IGHG2	O	TCONS_000 94074	HCFC1	A3,RI	TCONS_000 53903	LPIN3	A3,RI
TCONS_000 27292	IGHG2	O	TCONS_000 93289	IRAK1	RI	TCONS_000 53904	LPIN3	A5,RI
TCONS_000 28134	IGHG1	O	TCONS_000 94077	FAM3A	O	TCONS_000 55160	LPIN3	RI
TCONS_000 27293	IGHG3	O	TCONS_000 94078	FAM3A	RI	TCONS_000 53913	L3MBTL1	O
TCONS_000 28135	IGHG2	O	TCONS_000 94079	FAM3A	O	TCONS_000 53928	OSER1-A S1	O
TCONS_000 28136	IGHG1	O	TCONS_000 93332	MTCP1	O	TCONS_000 55165	OSER1-A S1	AF,SE
TCONS_000 28137	IGHG1	O	TCONS_000 94088	ZFY	A5	TCONS_000 55166	TTPAL	O
TCONS_000 27294	IGHG2	O	TCONS_000 94108	USP9Y	SE	TCONS_000 53953	PABPC1 L	A3

TCONS_000 27295	IGHG2	O	TCONS_000 94218	USP9Y	SE	TCONS_000 55170	RBPJL	RI
TCONS_000 28138	IGHG1	O	TCONS_000 94219	USP9Y	RI,SE	TCONS_000 54013	PCIF1	RI
TCONS_000 27297	IGHG1	O	TCONS_000 94121	NLGN4Y	O	TCONS_000 55182	PCIF1	RI
TCONS_000 27298	IGHA1	O	TCONS_000 94173	KDM5D	A3,SE	TCONS_000 54020	SLC2A10	AF
TCONS_000 57528	LIF	O	TCONS_000 58022	SLC2A11	A5,RI	TCONS_000 55185	NCOA3	RI
TCONS_000 58296	DUSP18	AL	TCONS_000 58027	DDTL	A5	TCONS_000 54093	TSHZ2	A5
TCONS_000 58303	PIK3IP1	RI	TCONS_000 56755	CABIN1	RI	TCONS_000 55196	TSHZ2	A5
TCONS_000 57578	EIF4ENI F1	A3	TCONS_000 56772	KIAA167 1	SE	TCONS_000 54105	CSTF1	A5
TCONS_000 57584	PISD	RI	TCONS_000 58048	SRRD	O	TCONS_000 54117	TFAP2C	RI
TCONS_000 58306	PRR14L	SE	TCONS_000 58065	HSCB	A5	TCONS_000 54118	TFAP2C	O
TCONS_000 57594	PRR14L	A5	TCONS_000 56829	EWSR1	RI,SE	TCONS_000 55204	STX16-N PEPL1	A5,SE
TCONS_000 57595	PRR14L	A5	TCONS_000 56831	EWSR1	A3,RI, SE	TCONS_000 55212	GNAS	O
TCONS_000 57620	RBFOX2	SE	TCONS_000 56869	SLC35E4	O	TCONS_000 54159	GNAS	O
TCONS_000 57663	IFT27	A3	TCONS_000 58081	TUG1	A3	TCONS_000 54160	GNAS	O
TCONS_000 58331	LGALS2	O	TCONS_000 56885	SMTN	O	TCONS_000 54162	GNAS	O
TCONS_000 57684	LGALS2	O	TCONS_000 56888	RNF185	A5,SE	TCONS_000 54168	NELFCD	RI
TCONS_000 57690	BAIAP2L 2	RI	TCONS_000 56892	LIMK2	A3	TCONS_000 54169	NELFCD	A5,RI
TCONS_000	BAIAP2L	O	TCONS_000	HMGXB4	SE	TCONS_000	NELFCD	A5,RI

57691	2			56923				55217			
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58335	PLA2G6	A5,SE		56975	CYTH4	RI		55218	NELFCD	A5	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58336	PLA2G6	A3		56983	GGA1	RI		54191	LSM14B	O	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58344	SUN2	A5		56999	GCAT	O		55219	LSM14B	RI	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
57730	CBX7	A3		57015	PICK1	A5,SE		54198	MTG2	O	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
57810	TNFRSF	O		58120	CBY1	SE		54222	MRGBP	RI	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58365	NAGA	RI		58124	APOBEC	O		54223	OGFR	O	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
57821	CYP2D7	RI		57075	TNRC6B	MX		54225	OGFR	A3	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58368	TCF20	O		58143	FAM109B	O		54235	SLC17A9	A5	
TCONS_000				TCONS_000				TCONS_000			
58372	A4GALT	O		57121	FAM109B	O		54240	ARFGAP	RI	
TCONS_000				TCONS_000							
57876	KIAA164	AF		57132	GOLGA2	O		54252	RTNL1-T	O	
TCONS_000				TCONS_000							
55384	PREX1	O		57147	PARVG	A3		54253	RTNL1-T	RI	
TCONS_000				TCONS_000							
54871	SALL4	O		57157	FAM118A	A3		55231	RTNL1-T	RI	
TCONS_000				TCONS_000							
54886	ZNF217	O		57158	FAM118A	O		54256	RP4-583	A3,RI	
TCONS_000				TCONS_000							
55396	ZNF217	AF,SE		58174	TTC38	RI		54257	RP4-583	RI	
TCONS_000				TCONS_000							
55397	ZNF217	AF		58175	TTC38	A5,SE		54258	RP4-583	O	
TCONS_000				TCONS_000							
54896	CYP24A	A3		58178	TRMU	O		54259	RP4-583	A5	
	1								P15.15		

TCONS_000 54900	AURKA	A5	TCONS_000 58180	TRMU	SE	TCONS_000 54260	RP4-583 P15.15	A3
TCONS_000 54901	AURKA	A5	TCONS_000 57202	GRAMD4	AF	TCONS_000 54261	SLC2A4 RG	O
TCONS_000 54922	PPP4R1 L	A5,RI	TCONS_000 58182	GRAMD4	AF	TCONS_000 54277	PCMTD2	A5
TCONS_000 55403	LAMA5	RI	TCONS_000 58199	TRABD	A5,RI	TCONS_000 54283	C20orf96	RI
TCONS_000 55404	LAMA5	RI	TCONS_000 57235	TRABD	A5,RI	TCONS_000 55239	C20orf96	RI
TCONS_000 54970	TCFL5	AF	TCONS_000 57236	TRABD	A5	TCONS_000 54363	LZTS3	A5,RI
TCONS_000 54973	DIDO1	AF,RI	TCONS_000 57240	TRABD	AF,RI	TCONS_000 54364	LZTS3	RI
TCONS_000 54974	DIDO1	RI	TCONS_000 58201	SELO	A5	TCONS_000 55265	ADAM33	O
TCONS_000 54981	YTHDF1	O	TCONS_000 57247	SELO	A5,RI	TCONS_000 54379	ADAM33	A3,RI
TCONS_000 55410	YTHDF1	O	TCONS_000 57248	SELO	O	TCONS_000 54380	SIGLEC1	RI
TCONS_000 54987	PTK6	RI	TCONS_000 58202	SELO	O	TCONS_000 54381	SIGLEC1	RI
TCONS_000 54990	HELZ2	O	TCONS_000 57253	PPP6R2	A3,RI	TCONS_000 55266	SIGLEC1	RI
TCONS_000 54998	ARFRP1	O	TCONS_000 58204	PPP6R2	A3	TCONS_000 54395	RASSF2	A5
TCONS_000 54999	ARFRP1	AF	TCONS_000 57259	NCAPH2	A3,RI	TCONS_000 55275	GPCPD1	SE
TCONS_000 55412	ZBTB46	O	TCONS_000 58206	AC00205 5.4	A5,AL	TCONS_000 54440	ESF1	A5
TCONS_000 55489	MIR155 HG	O	TCONS_000 58208	AP00052 5.9	A3	TCONS_000 54443	FLRT3	A5
TCONS_000 56203	USP16	A3	TCONS_000 58209	ANKRD6 2P1-PAR P4P3	SE	TCONS_000 54450	RRBP1	RI,SE
TCONS_000	SON	A3,SE	TCONS_000	CECR5	AF	TCONS_000	RRBP1	A5,SE

55548			57294			54449		
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
55581	DOPEY2	AF	57312	DGCR2	SE	55285	RRBP1	RI,SE
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
56219	TTC3	O	58229	UFD1L	AF	54480	NKX2-2	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	LINC002	
55594	TTC3	AF	57343	TRMT2A	O	54482	61	A3
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
55595	TTC3	SE	58234	TRMT2A	RI	55297	FOXA2	A5
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
56226	KCNJ15	O	58235	TRMT2A	RI	54490	CD93	O
TCONS_000			TCONS_000	XXbac-B		TCONS_000	C20orf11	
55653	MX2	SE	57345	444P24.8	O	54551	2	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000	CDK5RA	
55761	ADARB1	AF,SE	57351	PI4KAP1	RI	55316	P1	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
55778	YBEY	A5,SE	58246	PI4KAP2	A3,A5	54569	NECAB3	RI
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
55784	PCNT	SE	57371	YDJC	SE	54572	E2F1	O
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
56288	PRMT2	RI,SE	57389	TOP3B	A5	55320	NCOA6	O
TCONS_000	AF12793		TCONS_000	GUSBP1		TCONS_000		
56327	6.3	O	57412	1	A5	54588	GGT7	RI
TCONS_000			TCONS_000	GUSBP1		TCONS_000		
55836	BTG3	A5,SE	57415	1	O	55322	GGT7	RI
TCONS_000			TCONS_000	GUSBP1		TCONS_000		
56344	ATP5J	O	58252	1	A5	55323	GGT7	A3,RI
TCONS_000	ADAMTS		TCONS_000	GUSBP1		TCONS_000		
55877	5	O	58253	1	SE	54591	GSS	RI
TCONS_000	AL03561		TCONS_000	GUSBP1		TCONS_000	TRPC4A	
56425	0.2	O	58254	1	O	54592	P	O
TCONS_000	RWDD2		TCONS_000	AP00034		TCONS_000	TRPC4A	
56469	B	RI	57424	9.1	RI	55324	P	A5
TCONS_000			TCONS_000			TCONS_000		
55971	PAXBP1	A5	57432	GSTT2B	RI	54615	FER1L4	RI,SE

TCONS_000 56488	TMEM50 B	SE	TCONS_000 57447	GUCD1	O	TCONS_000 54617	FER1L4	A5,RI, SE
TCONS_000 56492	GART	AF,RI	TCONS_000 58265	FAM211B	AF,RI	TCONS_000 54637	NFS1	A5
TCONS_000 55993	DONSO N	O	TCONS_000 57455	LRP5L	A3,RI	TCONS_000 55336	NDRG3	AF,SE
TCONS_000 56017	RUNX1	O	TCONS_000 58274	TTC28	SE	TCONS_000 55344	TGM2	O
TCONS_000 56025	HLCS	AF,SE	TCONS_000 57498	RHBDD3	O	TCONS_000 54682	TGM2	O
TCONS_000 56506	DSCR3	RI	TCONS_000 57499	RHBDD3	A3,RI	TCONS_000 54683	TGM2	O
TCONS_000 56071	PRDM15	SE	TCONS_000 57500	RHBDD3	RI	TCONS_000 55345	SNHG17	SE
TCONS_000 56530	WDR4	A5	TCONS_000 57502	AP1B1	RI,SE	TCONS_000 55352	OSER1	O
TCONS_000 56108	AP00163 1.9	O	TCONS_000 57516	ZMAT5	O	TCONS_000 55357	MATN4	O
TCONS_000 56550	C21orf2	O	TCONS_000 57520	ASCC2	RI	TCONS_000 55377	ZMYND8	A3
TCONS_000 56159	ITGB2	O	TCONS_000 57522	ASCC2	A5	TCONS_000 55382	SULF2	A5
TCONS_000 56160	ITGB2	AF	TCONS_000 56668	LZTR1	SE	TCONS_000 57999	RANBP1	A5,SE
TCONS_000 56161	ITGB2	A3	TCONS_000 56669	LZTR1	RI	TCONS_000 56640	ZDHHC8	RI
TCONS_000 56165	POFUT2	A5	TCONS_000 56671	HIC2	SE	TCONS_000 56656	MED15	O
TCONS_000 56565	MCM3A P	RI	TCONS_000 58009	BMS1P2 0	A3,A5	TCONS_000 56667	LZTR1	RI
TCONS_000 57982	CECR2	AF,SE	TCONS_000 58010	BMS1P2 0	A5,RI	TCONS_000 57991	DGCR5	SE
TCONS_000 57989	DGCR5	O	TCONS_000 56700	IGLV1-36	O	TCONS_000 56609	SEPT5	O
TCONS_000	DGCR5	SE	TCONS_000	IGLL5	O	TCONS_000	MMP11	O

57990			56713	56733
TCONS_000				
56731	RGL4	A3		