

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM MEDICINA**

**LUCAS DOS SANTOS BACIGALUPO**

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA POR RNASeq TRANSCRIPTOMA PARA O**  
**DESENVOLVIMENTO DE BIOMARCADORES ENTRE**  
**GESTANTES SAUDÁVEIS E COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO**

**SÃO PAULO - SP**

**2016**

**LUCAS DOS SANTOS BACIGALUPO**

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA POR RNASeq TRANSCRIPTOMA PARA O  
DESENVOLVIMENTO DE BIOMARCADORES ENTRE  
GESTANTES SAUDÁVEIS E COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, como requisito para obtenção de título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof.Dr. Cléber Pinto Camacho

**São Paulo - SP**

**2016**

São Paulo, 28 de junho de 2016

***Bacigalupo, Lucas dos Santos***

***Análise da expressão gênica por RNASeq transcriptoma para o desenvolvimento de biomarcadores entre gestantes saudáveis e com hipotireoidismo primário. / Lucas dos Santos Bacigalupo. 2016.***

***91 f.***

***Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2016.***

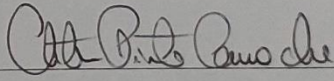
***Orientador (a): Prof. Dr. Cléber Pinto Camacho.***

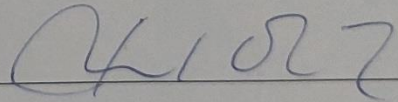
São Paulo, 28 de junho de 2016.

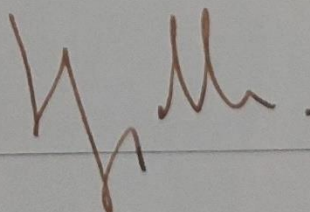
TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno: Lucas dos Santos Bacigalupo

Título da Dissertação: **“Análise da expressão gênica por RNASEQ transcriptoma para desenvolvimento de biomarcadores entre gestantes saudáveis e com hipotireoidismo primário”**.

Presidente: Prof. Dr. Cléber Pinto Camacho  \_\_\_\_\_

Membro: Prof. Dr. João Roberto Maciel Martins  \_\_\_\_\_

Membro: Prof. Dr. Daniel Giannella Neto  \_\_\_\_\_

### **Dedicatória**

Dedico esta dissertação primeiramente a Deus, pela vida e pelo privilégio ao acesso à sabedoria e aos conhecimentos adquiridos. Bem como a toda minha família, principalmente ao meu filho Gabriel, minha esposa Fernanda e minha mãe Marli que me deram apoio e motivação.

## Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Cléber Pinto Camacho, pessoa de intelecto incomparável e supremo, quem promoveu aprimoramento dos meus ensinamentos, que dispensou sua paciência, motivação e inspiração, sendo grato ao seu trato para comigo.

Ao Prof. Dr. Humberto Dellê, pela motivação, compreensão e auxílio na prestação quanto a realização desse estudo.

Ao Prof. Dr. Daniel Giannella Neto, que gentilmente expectou, corrigiu e avaliou a qualificação e ajudou no aprimoramento dessa dissertação com sua grande sabedoria.

Ao Centro de Pesquisa e Diagnóstico Molecular de Doenças Genéticas da Escola Paulista de Medicina, departamento de biofísica, em especial ao Prof. Dr. João Bosco Pesquero, pela cordialidade em “abrir” seu laboratório em apoio e parceria a nossa pesquisa, disponibilizando de forma irrestrita seus colaboradores e equipamentos, bem como a Msc. Patrícia Varella Lima Teixeira (Escola Paulista de Medicina), que com muita gentileza e prestatividade nos auxiliou com sua larga experiência laboratorial, e o Msc. Leonardo Martins Silva (Escola Paulista de Medicina) pela atenção, solicitude e execução dos protocolos necessários ao transcriptoma. A todos, o meu absoluto respeito e gratidão.

Ao Centro de Pesquisa e Diagnóstico de Doenças Endocrinológicas da Escola Paulista de Medicina, departamento de endocrinologia, em particular a Msc. Teresa Kasamatsu, pela bondade de ensinar e executar provas bioquímicas necessárias em nossa pesquisa.

Não menos importantes, aos meus colegas de mestrado Robson José de Almeida, Valdelena Alessandra da Silva e minha querida orientanda, aluna Mariana Fabbris, por serem cruciais na execução dessa dissertação, pelo pleno envolvimento e auxílio. Foi uma honra o trabalho em conjunto.

A minha querida amiga Dra. Maria Clara Albejante, pelo companheirismo, quem me ajudou a enfrentar as dificuldades, superação dos obstáculos e me deu forças nessa jornada, sou muito grato.

A Fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, certo que sem a aquisição do fomento esse trabalho não seria concretizado. Em nome de toda equipe envolvida nesse trabalho, o nosso muito obrigado.

Às minhas pacientes, meu muito obrigado, pois sem a participação voluntária e solidária não seria possível nada aqui realizado.

Ao Conjunto Hospitalar do Mandaqui, médicos, equipe de enfermagem e diretores, a todos que de forma direta e indireta permitiram e participaram deste estudo, meu sincero muito obrigado.

## **Resumo**

Na gestação, sob a perspectiva endocrinológica, os distúrbios da tireoide são os mais comuns nesse período. Todavia, são ignorados por causa da natureza não específica dos sintomas e do estado hipermetabólico nesta fase. O hipotireoidismo, na sua forma clínica ou subclínica, é definido semelhantemente como fora da gestação. O hormônio tireoestimulante (TSH) atua como um importante fator na avaliação do estado tireoide na gravidez.

Esta doença tem uma prevalência importante na gravidez que varia de 1% a 1,5% e de 5% a 8%, respectivamente na sua forma clínica e subclínica. Os valores de referência do TSH para gestantes são diferentes da população não-gestante e variam trimestralmente. As intensas alterações fisiológicas da gravidez influenciam a interpretação da função tireoidiana.

Este estudo tem como proposta avaliar o perfil de expressão gênica no sangue de mulheres com hipotireoidismo gestacional e comparar com o de gestantes saudáveis, através de RNAseq transcriptoma e definir biomarcadores para diagnóstico desta doença de maneira mais precisa.

Foram avaliadas cinquenta gestantes, sendo selecionadas destas, quatro para o grupo controle e quatro para o grupo de hipotireoideas para realização da análise.

Após a análise estatística, foram encontrados 11531 transcritos, sendo que encontramos perda de expressão em 981 e ganho em 886.

Após o agrupamento dos genes, podemos observar que o painel construído com genes diferencialmente expressos, permite diferenciar o grupo controle do grupo com hipotireoidismo, formando um painel de biomarcadores pela capacidade de diferenciar o eutireoidismo do hipotireoidismo primário e subclínico na gestação e também correlacioná-los com os níveis séricos de TSH na gestação.

A próxima etapa deste trabalho será a validação desses genes em um número maior de gestantes eutireoidianas e hipotireoidianas primárias por técnica de PCR em Tempo Real.

**Palavras chaves: Gestação, hipotireoidismo, transcriptoma**

## **Abstract**

During pregnancy, under the endocrinological perspective, thyroid disorders are the most common in that period. However, they are ignored because of the non-specific nature of the symptoms and hypermetabolic state at this stage. Hypothyroidism in its clinical or subclinical, is similarly defined as outside of pregnancy. The thyroid stimulating hormone (TSH) acts as an important factor in the assessment of thyroid status in pregnancy.

This disease has a prevalence important in pregnancy ranging from 1% to 1.5% and 5% and 8%, respectively on their clinical and subclinical. TSH reference values for pregnant women are different from the non-pregnant population and vary quarterly. The intense physiological changes of pregnancy influence the interpretation of thyroid function.

This study aims to evaluate the profile of gene expression in the blood of women with gestational hypothyroidism and compare with the healthy pregnant women, and through RNA-Seq transcriptome define biomarkers for diagnosis of this disease more accurately.

Fifty patients were evaluated, and selected these four in the control group and four for the hypothyroid group to perform the analysis.

After statistical analysis, 11531 transcripts were found, and found loss of expression in 981 and gain 886.

After the grouping of genes, we can see that the panel built with differentially expressed genes, allows to differentiate the group control group with hypothyroidism, forming a panel of biomarkers for the ability to differentiate euthyroid primary and subclinical hypothyroidism during pregnancy and also correlate them with serum TSH levels during pregnancy.

The next step of this study will be the validation of these genes in a larger number of primary euthyroid and hypothyroid pregnant women by PCR in Real Time.

**Key-words:** pregnancy, hypothyroid, transcriptome.



## Lista de tabelas

**Tabela I.** Valores de referência trimestrais do TSH (mIU/L) em gestantes, segundo ATA, ETA e SBEM .

**Tabela II.** Critérios para classificação de gestantes de alto risco para disfunção tireoidiana, segundo ATA e SBEM.

**Tabela III.** Dados relacionados à história obstétrica das pacientes selecionadas para a confecção das bibliotecas, sendo identificada a estratificação em grupo controle e grupo com hipotireoidismo.

**Tabela IV.** Concentrações hormonais e de anticorpos das pacientes selecionadas para a construção das bibliotecas para o transcriptoma.

**Tabela V.** Índice de diagnóstico de hipotireoidismo (Zulewski) obtido na avaliação das oito pacientes selecionadas.

**Tabela VI.** Identificação dos genes diferencialmente expressos com seus valores de Log FC, Log FCM, valor P e FDR.

## Lista de figuras

**Figura I** – Superfície multidimensional dos grupos CTL e HT.

**Figura II** - Gráfico com a análise da expressão gênica representando 11531 transcritos, onde os pontos vermelhos são os genes diferencialmente expressos com significância estatística. Estão representados 981 genes com perda de expressão e 886 com ganho.

**Figura III** – Visualizando a expressão do gene com heatmap nos grupos de gestantes. Controle (CTL) e Hipotireoidianas (HT).

**Figura IV** - Gráficos da análise de agrupamento dos genes, sendo representado na Figura IVA os processos biológicos envolvidos, na IVB as funções moleculares, na IVC as vias envolvidas, na IVD os componentes celulares e na IVE as classes proteicas.

## **Lista de abreviaturas e siglas**

ATA - *American Thyroid Association*

CLT – Grupo controle

DIO – Iodotironina Desiodases

DIO1 – Desiodase tipo 1

DIO2 – Desiodase tipo 2

DIO3 – Desiodase tipo 3

DIT – 3,5-diiodo-L-tirosina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ETA – *European Thyroid Association*

FAPESP – Fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo

FDR– *False Discovery Rate*

FSH – Hormônio folículo estimulante

HC – Hipotireoidismo clínico

HSC – Hipotireoidismo subclínico

hCG – Hormônio gonadotrofina coriônica humana

HHT – Eixo hipotálamo, hipófise, tireoide.

HT – Hormônio tireoidiano

LH – Hormônio luteinizante

L-T4 – Levotiroxina

Log FC– *Log Fold Change*

Log FCM– *Log Flow Cytometry*

MCT – Microtubo

MCT8 – *Monocarboxylate Transporter 8*

MCT10 – *Monocarboxylate Transporter 10*

miRNA – Micro ácido ribonucleico

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

MIT – 3-iodo-L-tirosina

NCBI - *National Center for Biotechnology Information*

NGS – Sequenciadores de nova geração

OATP1C1 – Polipeptídios co-transportadores de ânions orgânicos independentes de sódio 1C1

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação da cadeia de polimerase

PCR-RT - Reação da cadeia de polimerase em tempo real

RPM – Rotações por minuto

SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

T3 - 3,5,3'-triiodo-L-tironina (triodotironina)

T4 - 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina (tiroxina)

TBG – Globulina ligante de tiroxina

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TgAb – Anticorpo antitiroglobulina

TR - Receptor nuclear de triiodotironina (T3)

TPOAb – Anticorpo antiperoxidase da tireoide

TRH – Hormônio liberador de tireotrofina

TSH – Hormônio estimulador da tireoide

TSHr – Receptor do hormônio estimulante da tireoide

## Lista de Símbolos

$\alpha$  – Alfa

$\beta$  – Beta

$\mu\text{g}$  – Micrograma(s)

$\mu\text{g}/\text{dia}$  – Micrograma(s) por dia

kDa – Quilodalton(s)

kg – Quilograma(s)

$\text{kg}/\text{dia}$  – Quilograma(s) por dia

mU – Miliunidade(s)

$\text{mU}/\text{L}$  – Miliunidade(s) por litro

m $\mu\text{g}$  – Micrograma(s)

$\text{ng}/\text{dL}$  – Nanograma(s) por decilitro

$\text{ng}/\text{mL}$  – Nanograma(s) por mililitro

$\text{pg}/\text{mL}$  – Picograma(s) por mililitro

$\text{pmol}/\text{L}$  – Picomol(s) por litro

pH – potencial hidrogeniônico

UI/mL – Unidade(s) internacional por mililitro

## Sumário

Dedicatória .....	8
Introdução .....	18
Aspectos Moleculares .....	22
Medicina personalizada .....	23
Diagnóstico molecular .....	24
Transcriptoma .....	25
Justificativa .....	25
Objetivo .....	26
Materiais e Métodos .....	27
População .....	27
História e Exame Físico .....	28
Coleta e exames .....	28
Extração do RNA total .....	29
Análise bioquímica .....	29
Execução do transcriptoma .....	30
Bioinformática .....	30
Resultados .....	32
Discussão .....	40
Conclusão .....	90
Referências: .....	91

## Introdução

Os distúrbios da tireoide são os mais comuns distúrbios endocrinológicos encontrados na gravidez. Apesar de serem comuns, são frequentemente ignorados na gestação por causa da natureza não específica dos sintomas e do estado hipermetabólico da gravidez (1). Existe um amplo espectro de alterações relacionadas com a tireoide observadas durante a gestação, sendo o hipotireoidismo prévio à gestação ou aquele que aparece durante a gestação parte destas alterações. O hipotireoidismo clínico (HC) e o hipotireoidismo subclínico (HSC) são definidos na gestação de forma semelhante a definição dada fora do período gestacional. O HSC na gravidez, por exemplo, é definido por concentrações acima do limite superior do intervalo de referência do método utilizado e concentrações normais de levotiroxina (T4L). O hormônio tireoestimulante (TSH) desempenha, portanto, um papel central na avaliação do estado da tireoide na gestação (2).

A prevalência de hipotireoidismo observada na gestação foi de 1% a 1,5% e a prevalência de hipotireoidismo subclínico (HSC) foi de 5% a 8% (1, 3-10). No entanto, os estudos têm demonstrado uma grande variabilidade com dados de um estudo Chinês de 4,0%, de um Belga e 6,8% e de um realizado no Norte da Espanha chegando a 13,7% (3, 5, 6).

Algumas alterações importantes afetam a fisiologia tireoidiana durante a gestação. Nesse período temos a produção da gonadotrofina coriônica (hCG) e o aumento das concentrações circulantes de estrógeno. A concentração elevada de estrógeno estimula o aumento da globulina ligadora de tiroxina (TBG), o que aumenta as concentrações totais de hormônios tireoidianos. O hCG apresenta similaridade com o TSH, o que faz com que ele exerça um papel semelhante ao do TSH no receptor, suprimindo sua concentração plasmática em, aproximadamente, 18% e aumentando a produção dos hormônios tireoidianos. Devido a ação do hCG, os valores de referência do TSH para gestantes são diferentes da população não-gestante e variam trimestralmente (1, 3-5) (tabela 1). Também há aumento da necessidade de iodo durante a gestação para a síntese de hormônios tireoidianos(3,18). Assim sendo, as intensas alterações fisiológicas da gravidez afetam significativamente a interpretação da função tireoidiana.

Tabela I. Valores de referência trimestrais do TSH (mIU/L) em gestantes, segundo ATA, ETA e SBEM .

	1° Trimestre	2° Trimestre	3° Trimestre
<i>American Thyroid Association (ATA)</i>	0,1 a 2,5	0,2 a 3,0	0,3 a 3,0
<i>European Thyroid Association (ETA)</i>	0,1 a 2,5	0,3 a 3,0	0,3 a 3,5
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)	até 2,5	até 3,5	até 3,5

O funcionamento ideal da tireoide materna, durante a gravidez, é importante tanto para a mãe quanto para o feto. No primeiro trimestre, o feto é dependente dos hormônios tireoidianos da mãe, que são necessários para o seu crescimento e desenvolvimento adequados (19). As principais complicações do hipotireoidismo na gestação são: a anemia, a pré-eclâmpsia, a prematuridade, o baixo peso ao nascer (BPN), o sofrimento fetal em trabalho de parto, o óbito fetal, o hipotireoidismo congênito e os déficits neurocognitivos em crianças. O hipotireoidismo subclínico pode ser associado com parto prematuro e baixo índice de Apgar (2-4,20,21), falha da fertilização in vitro, subfertilidade, infertilidade, disfunção da tireoide no pós-parto, depressão (incluindo depressão pós-parto), abortamento, diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, a conversão para hipotireoidismo (22), bem como comprometimento da capacidade cognitiva ou até mesmo cretinismo, em casos mais graves (1-4,12). O comprometimento neuropsicológico dos fetos, embora tenha sido constatado em diversos estudos, ainda é inconsistente (7,23).

Há evidências crescentes de que, ao usar o intervalo de referência não clássico nas grávidas, pode-se perder o diagnóstico nessas mulheres que realmente têm uma ligeira elevação do TSH (2). De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Tireoide (ATA), também recomendasse que, para as mulheres sob terapia com levotiroxina, o TSH deve ser <2,5 mIU/L no primeiro trimestre e <3,0 mIU/L no segundo e terceiro trimestre (16). No entanto, estudos indianos (24,25) relataram intervalos de referência específicos maiores nas gestantes indianas, porém os desfechos materno-fetais apresentaram resultados melhores, quando as grávidas com TSH > 3 mIU/L foram tratadas com Levotiroxina (10, 13, 14, 26).

Acredita-se que o transportador para hormônios tireoidianos, MCT8, desempenhe um papel importante no transporte específico de triiodotiroxina (T3) para neurônios, além da



transferência transplacentária de hormônio tireoidiano da mãe para o feto. Enquanto o gene polipeptídico transportador de ânions orgânicos 1c1 (Oatp1c1) é expresso principalmente na barreira hematoencefálica e na barreira cerebrospinal podendo, também, ser essencial para o transporte transplacentário de tetraiodotiroxina (T4) – importante para o desenvolvimento incipiente do cérebro durante a embriogênese, no início da gestação (primeiro trimestre) (7,27).

O rastreamento da função tireoidiana na população geral é controverso. Na população adulta, em geral, segundo a ATA deve ser feito o rastreamento das doenças tireoidianas quinquenalmente em indivíduos acima de 35 anos. Já para a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), foca-se em pacientes de idade mais avançada, principalmente mulheres. Para a *American Academy of Family Physicians*, é preconizado para indivíduos acima de 60 anos. A *American College of Physicians* recomenda para mulheres após os 50 anos, com achado incidental sugestivo de doença tireoidiana sintomática. O *U.S. Preventive Services Task Force* não encontrou evidências suficientes para posicionar-se. O *Royal College of Physicians of London* não recomenda rastreamento para população adulta saudável (28).

O rastreamento universal da função tireoidiana na gestação é ainda mais controverso na população gestante (4,15,29). A Sociedade de Prática Clínica de Endocrinologia (ESCP, 2007) e a ATA (2011) recomendam o rastreamento somente para doenças da tireoide durante a gravidez de alto risco (16). Contudo, de acordo com as diretrizes *Endocrine Society*, em 2012, alguns membros defenderam a dosagem do TSH em todas as gestantes durante o primeiro trimestre da gravidez (30).

No Brasil, segundo o Caderno de Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco do Ministério da Saúde (2012), se a gestação for classificada como de baixo risco, realiza-se apenas palpação de tireoide, sem dosagem sérica de TSH, T4 livre ou anticorpos (33). Já nas gestações de alto risco, segundo o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (2010), é preconizada a dosagem sérica de TSH e, se alterado, realiza-se, posteriormente, a dosagem do T4 livre (32).

A dosagem do T4 livre é complexa na gestação, pois oscila muito com as proteínas séricas. Por exemplo, um imunoenensaio direto pode apresentar valores menores em comparação com as faixas de referência estabelecidas para não-gestantes. Muitas pacientes apresentarão valores abaixo do limite no terceiro trimestre. Ainda não há um método específico de realização desse exame, tampouco valores de referência trimestre específico (33,34). Atualmente, rastreamento com anti-TPO ou T4L ainda não é recomendado (18).

Nos Estados Unidos, segundo as diretrizes da ATA, ainda não há evidências suficientes para indicar, ou não, o rastreamento universal da função tireoidiana em mulheres no primeiro trimestre de gestação, sendo recomendado apenas um rastreamento baseado no risco,

utilizando a história de antecedentes de disfunção tireoidiana, uso de levotiroxina ou drogas antitireoidianas (metilmazol, propiltiouracil). O TSH é recomendado para todas as gestações com alto risco de hipotireoidismo (16).

Na Europa, não é indicado rastreamento universal de hipotireoidismo para todas as gestantes, embora haja autores que recomendem esse rastreamento devido aos vários benefícios do tratamento com levotiroxina para a gestação e o feto (17).

Os critérios para classificar se a gestante é de um grupo de alto risco para disfunção tireoidiana, segundo a ATA e o Consenso da SBEM, são (16,18) (tabela 2):

Tabela II. Critérios para classificação de gestantes de alto risco para disfunção tireoidiana, segundo ATA e SBEM.

FATORES DE RISCO
História de disfunção tireoidiana ou tireoidite pós-parto prévia
Passado de irradiação cervical
Bócio
História familiar de doença tireoidiana
Anticorpos antitireoidianos positivos
Diabetes mellitus tipo 1 ou doença autoimune
História de aborto ou parto prematuro
Sintomas e sinais de disfunção tireoidiana (anemia, hiponatremia, elevação colesterol)
Tratamento com amiodarona, carbamazepina, carbonato de cálcio, fenobarbital, iodo
Infertilidade
Obesidade
Depressão

## Aspectos Moleculares

O TSH é uma glicoproteína heterodimérica, com massa molecular de 28 kDa composta por duas subunidades designadas alfa e beta, embora a subunidade alfa também é comum nos hormônios luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e coriônico humano gonadotrofina (hCG), e sua síntese na hipófise é estimulada pela ação do TRH. No passado os ensaios para determinação de TSH sérico se caracterizavam pela baixa sensibilidade e especificidade, e sua principal desvantagem era a reatividade com outros hormônios glicoproteicos de estrutura semelhante ao TSH como o FSH, LH e hCG. Atualmente os métodos aplicados na determinação do TSH são muito mais sensíveis e específicos, devido à utilização de dois anticorpos monoclonais que identificam dois epítomos diferentes da molécula do TSH, eliminando de vez a reatividade cruzada com outros hormônios (35). Alguns indivíduos podem desenvolver anticorpos contra a molécula de TSH (36). Em pessoas saudáveis aproximadamente 20% da produção tireoidiana é composta de T3, sendo os 80% desse hormônio ativo é realizado de forma extra tireoidiana por ação das enzimas desidasesiodotironinas. Quando secretados na corrente sanguínea o HT é ligado às proteínas plasmáticas tireoglobulina e albumina.

A principal fonte de T3 nos seres humanos corresponde cerca de 80% da conversão periférica e o restante (20% que não sofreram ação das desidases) é produzido diretamente pela tireoide (37). A entrada celular do HT em muitos tecidos como o cérebro é dependente de proteínas específicas de membrana como, por exemplo, o *Monocarboxylate Transporter 8* (MCT8).

Outra ação primordial na regulação do HT acontece pelas enzimas da família desidasesiodotironina intracelulares (DIO) cuja função é converter o pro hormônio T4 na forma ativa T3, que se classificam em desidases tipo 1 (DIO1) do tecido hepático e renal, desidases tipo 2 (DIO2) que atuam na hipófise, hipotálamo, cérebro, tecido adiposo marrom, cóclea, osso e músculos esqueléticos desempenhando um papel central na regulação do feedback negativo do eixo HHT. Nessa família de enzimas também existem as desidases tipo 3 (DIO3) normalmente presentes no sistema nervoso central, placenta, pele e tecido fetal (38). Podemos definir a DIO3 como principal inativador do HT. Atualmente, há evidências convincentes de que o controle do HT realizados pelas desidases reflete significativamente na fisiologia dos diferentes órgãos e tecidos, garantindo ou não os efeitos do hormônio T3 de forma adequada em todas as fases da vida (39,40).

Outra estrutura essencial para atuação do HT são os transportadores de membrana. O MCT8 é um transportador de membrana altamente específico para os HT especialmente no

cérebro. O MCT8 está presente nos neurônios e é importantíssimo para captação do T3 convertido a partir do T4. Os neurônios são os principais alvos dos HT no desenvolvimento do cérebro, e mutações no gene MCT8 podem causar privação do T3 nas células nervosas e assim acarretar um desajuste psicomotor entre outros de origem neurológica. Estudos clínicos mostraram que mutação do gene MCT8 causou atraso da mielinização neural em recém-nascidos. O MCT8 é expresso em muitos tecidos, tais como fígado, rim, coração, cérebro, osso, placenta, pulmão e músculo esquelético (41,42). O MCT10 também é um transportador de membrana, e tem a mesma estrutura que o MCT8, sua expressão está presente em diversos tecidos especialmente intestino, fígado, músculo esquelético, coração e placenta.

### **Medicina personalizada**

Desde os estudos iniciais do DNA (ácido desoxirribonucleico) em 1953, muitos conceitos biológicos sobre o genoma como a transcrição, tradução, código genético, modificações epigenéticas, foram estabelecidos e desenvolvidos através de várias técnicas experimentais da pesquisa (43). O desenvolvimento de tecnologias para análise genética tais como termocicladores, PCR-RT (reação da cadeia de polimerase em tempo real), sequenciadores de última geração, genotipagens combinado com uma acelerada otimização tecnológica computacional na área da bioinformática, demonstraram-se serem importantes ferramentas na prática clínica médica. Esses estudos levaram as descobertas de novas variantes associadas a mutações genéticas responsáveis por doenças raras entre outras. A caracterização genética do indivíduo permite o estabelecimento de intervenções personalizadas. Um exemplo atual é a farmacogenética, exames específicos de interação genética e posteriores vias metabólicas, com a droga pesquisada. Drogas que para pessoas exercem um ótimo resultado, para outras nem tanto, graças a essas variabilidades genéticas (44). Para muitos pesquisadores, a prática médica denominada de medicina personalizada, através da análise gênica de cada indivíduo vem sendo considerada como uma revolução que poderia transformar os cuidados de saúde das populações (45). Outra vertente, que atualmente vem sendo implantada nesse conceito de medicina personalizada, é a medicina de precisão, que é um modelo médico emergente e sugere ser uma grande promessa na melhora, profilaxia, diagnóstico e tratamento de muitas doenças. A medicina de precisão integra uma grande análise de bases de dados, incluindo genealogias familiares, história de doenças, sensibilidade de drogas e dados genômicos (46).

A abordagem diagnóstica das doenças endócrinas tem sido realizada tradicionalmente por achados físicos, exames laboratoriais ou exames de imagens. Com o avanço das técnicas da biologia molecular, o papel do diagnóstico genético tem assumido maior importância na endocrinologia. Hoje, ao invés de se analisar todos os genes, analisam-se genes candidatos à

determinada doença, facilitando a interpretação de uma determinada via celular (47). Um exemplo, já amplamente aceito e introduzido na prática médica, são os exames moleculares que identificam mutações específicas para os cânceres, como biomarcadores com valores prognósticos e preditivos que melhoraram muito a individualização das terapias (48). No contexto da análise molecular aos distúrbios da tireoide, atualmente os esforços vêm sendo empenhados na identificação e análise dos polimorfismos interferentes na produção das desidases (49).

A medicina personalizada de última geração sugere a terapêutica por modulações de RNA (ácido ribonucleico). Várias moléculas de RNA podem inibir ou aumentar a expressão de qualquer mRNA (ácido ribonucleico mensageiro), como caminho para manipular o destino de células e tecidos doentes (50).

A identificação genômica de cada indivíduo é a base de um teste molecular, seja ele realizado através do sequenciamento de última geração (NGS). Em qualquer método o contexto e algoritmos de bioinformática serão utilizados para transformar e analisar os dados brutos gerados, a partir dos equipamentos em valores para que possam ser avaliados e interpretados (51).

A medicina está prestes a rever inteiramente a metodologia diagnóstica com os testes moleculares (47).

### **Diagnóstico molecular**

Os avanços na biologia molecular revelam que pelo menos 87,3% do genoma humano é ativamente transcrito e que menos de 3% desse transcrito efetivamente codifica proteínas. Esta conclusão de certa forma é até inesperada e sugere que a maior parte do transcriptoma é constituída por RNA não codificante (52).

Pelos estudos no âmbito da biologia molecular foram revelados que a comunicação intercelular não é realizada apenas pelas vias clássicas, já conhecidas como citocinas, fatores de crescimento, neurotransmissores ou hormônios em geral, mas principalmente através da troca de pequenas moléculas de RNA. Estas moléculas são organizadas em exossomos, que são constituídos de proteínas, mRNA e miRNA (micro ácido ribonucleico), os quais podem ser utilizados como estratégia diagnóstica não invasiva com potencial de avaliar o funcionamento dos tecidos (53,54).

## **Transcriptoma**

O transcriptoma é o conjunto total de transcritos em uma célula, e sua expressão reflete especificamente uma condição fisiológica, facilitando a compreensão dos constituintes moleculares de uma célula e tecido, bem como, conseguimos por ele entender o desenvolvimento de doenças. Os principais objetivos do transcriptoma são; catalogar todas as sequências de transcritos, determinar as estruturas das transcrições de genes, avaliar modificações pós transcricionais e quantificar as alterações dos níveis de cada expressão de transcritos sob diferentes condições (55). O transcriptoma engloba o sequenciamento de todos os tipos de moléculas de RNA, exemplo; miRNA, mRNA, RNA codificantes e não codificantes. Juntos na análise eles refletem genes que estão ativamente expressos em um tecido em particular (56).

Em comparação com as técnicas de *microarrays*, o RNA-seq tem muitas vantagens, entre elas, maior sensibilidade, o que faz com que necessitemos de uma pequena quantidade de RNAs, baixa possibilidade de falsos positivos provenientes de hibridização cruzadas (57,58,59).

## **Justificativa**

Neste estudo iremos avaliar o perfil de expressão gênica no sangue de gestantes saudáveis e com hipotireoidismo. A partir deste perfil de expressão, poderemos identificar

biomarcadores, que poderão ser úteis para um diagnóstico mais acurado do hipotireoidismo durante a gestação e avaliando melhor os riscos para o binômio materno-fetal, deste modo, estabelecendo estratégias futuras de intervenções terapêuticas e até mesmo prevenção aos eventos deletérios que essas afecções possam prejudicar mãe e feto.

### **Objetivo**

O objetivo deste estudo é avaliar o perfil de expressão gênica no sangue de mulheres com hipotireoidismo primário gestacional, com valores de TSH inferiores a 10 mUI/L. e comparar com o de gestantes saudáveis.

## **Materiais e Métodos**

### **População**

Foram avaliadas 50 gestantes acompanhadas no serviço de pré-natal, pronto atendimento obstétrico, enfermagem e ambulatório do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM)



no ano de 2015, que concordaram com a participação no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho e do CHM.

O desenho do estudo permitiu a inclusão de pacientes grávidas em pré-natal de baixo e alto risco.

Como critérios de inclusão, nós adotamos os seguintes:

gestantes no primeiro, segundo ou terceiro trimestre de gestação; gestação única ou múltipla, com fetos vivos e gestantes acima de 18 anos.

Adotamos como critérios de exclusão, os seguintes:

gestantes com comorbidades descompensadas, usuárias de drogas ilícitas ou lícitas que influenciasses a função da tireoide; gestante com idade abaixo de 18 anos; presença afecções obstétricas com comprometimento evidente de risco de sofrimento fetal ou óbito fetal ou risco de elevação de morbimortalidade materna ou complicações clínicas e/ou obstétricas graves, que pudessem ocasionar a interrupção eletiva da gestação.

Selecionamos quatro gestantes que apresentaram uma gestação sem intercorrências clínicas ou alterações laboratoriais para compor o grupo controle e quatro gestantes com hipotireoidismo durante a gestação, sendo considerados os valores de referência trimestre específico. As gestantes do grupo hipotireoidismo não deveriam apresentar valores de TSH acima de 10 mUI/L.

### **História e Exame Físico**

Foram coletados dados referentes à história de doença tireoidiana e aborto, exame físico clínico como idade, idade gestacional, dados antropométricos (peso e altura) e também foi coletado o TSH para todas as gestantes em pré-natal.

### **Coleta e exames**

O procedimento de coleta seguiu as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso, 2009, 2ª Edição. A venopunção foi realizada com escalpe de segurança *push button* em agulha 25G (Calibre 5) e

canhão (tubo de vinil) de 7 polegadas de comprimento. Na perfeita punção venosa, a colheita dos tubos seguia a seguinte ordem: 1º e 2º tubos para ativação de coágulo e obtenção do soro sanguíneo, contendo ativador de coágulo e gel separador, colhidos 5mL de sangue; 3º tubo para preservação das moléculas de RNA (*PAXgene blood RNA*), contendo 6,9mL de aditivo de preservação de RNA, colhidos 2,5mL de sangue, em aspiração a vácuo.

O tubo para obtenção do soro sanguíneo foi submetido à centrifugação a 1500 RPM (rotações por minuto) por 15 minutos, separado pelo gel a fase sólida (células e coágulo) da líquida (soro) e armazenado em congelamento de -20°C para posterior realização das análises bioquímicas: TSH, T4 Livre, dosagem plasmática dos anticorpos anti-tiroglobulina (anti-TG), dosagem plasmática dos anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO), 25-OH vitamina D.

No tubo *PAXgene blood RNA* após a aspiração por vácuo de 2,5mL de sangue, realizava-se a homogeneização com o aditivo por inversão em 180º por 10 vezes e acondicionávamos por 24 horas em temperatura ambiente (15°C à 25°C), para que, segundo o fabricante, houvesse a completa lise celular, otimizando assim o rendimento das moléculas de RNA ao final da extração, e após esse período, foi armazenado em congelamento a -20°C, para realização do transcriptoma.

### **Extração do RNA total**

O RNA total foi obtido a partir do sangue periférico e extraído pelo *kit PAX gene blood RNA kit* (Qiagen, NL, DE) seguindo o protocolo do fabricante.

### **Análise bioquímica**

As análises bioquímicas de TSH (valores de referência para indivíduos adultos com idade superior á 20 anos de 0,270 a 4,20 µUI/L e sensibilidade funcional de 0,005-100µUI/mL), T4 Livre (valores de referência de 0,93 a 1,7 ng/dL), Anti TPO (valores de referência menores que 34 UI/mL), Anti TG (valores de referência menores que 115 UI/mL) foram executadas no equipamento *Elecsys 2010* (*Roche Diagnostics*, IN, USA).

## Execução do transcriptoma

As bibliotecas do transcriptoma foram construídas pelo equipamento *Ion Proton System* (*Thermo Fisher Scientific*, MA, USA), através dos protocolos *Ion Ampli Seq Transcriptome Human Gene Expression Kit*. Todas as etapas: quantificação do RNA total, amplificação das sequências alvos, preparo das sequências iniciadoras, ligação dos adaptadores (*barcodes*) aos *amplicons*, purificação da biblioteca, quantificação da biblioteca (qPCR), realização da PCR emulsão, enriquecimento das bibliotecas com as esferas magnéticas (*beads*), calibração do sequenciador e preparo dos chips foram realizadas conforme instruções do fabricante.

## Bioinformática

Os dados gerados pelo *Ion Proton System* são gravados em arquivos de extensão *bam* (*Binary Alignment Map*), e são armazenados por *upload* no servidor *online* do fabricante da plataforma seqüenciadores de nova geração (NGS), em aproximadamente 6 horas para as 16 amostras corridas. Executamos o *download* dos dados e os arquivamos em plataformas locais de fácil acesso e em *hard disks* portáteis.

Os dados foram analisados através do programa *RStudio* Versão 0.99.491, com o pacote adicional para análise de expressão diferencial gênica EDGER (Robinson, MD, and Smyth, GK (2008) disponibilizados pela *Bioconductor Open Source Software for Bioinformatics*(60).

As conversões dos arquivos originalmente gerados na plataforma NGS tipo *bam* foram realizadas em *Linux* distribuição *Ubuntu*, versão 14.04 pelo *software Samtools* versão 1.2 pela ferramenta terminal.

Todas as anotações dos dados genômicos foram obtidas através do banco de dados *GenBank* da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) disponível no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/gbench/>, GEO (*Gene Expression Omnibus*) disponível no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unigene>, OMIM *Online Mendelian Inheritance in Man*, disponível no endereço: <http://www.omim.org/> .

### *Anotação funcional e agrupamento dos dados*

Para a anotação funcional e agrupamento dos dados foram utilizados os programas: *Geneontology Panther Classification System* (<http://www.pantherdb.org/>) (61,62) e o programa DAVID (<http://david.ncifcrf.gov/>) (63,64).



## Resultados

Os dados clínicos e laboratoriais das oito pacientes selecionadas para a confecção das bibliotecas estão apresentados na tabela III e IV, sendo que podemos observar que as idades variam de 21 a 36 anos no grupo de gestantes controle e de 22 a 38 anos no grupo com hipotireoidismo. Nenhum outro parâmetro da história obstétrica apresentou diferença entre os grupos (Tabela III).

Os valores de TSH do grupo controle variaram de 0,37 até 1,69 mUI/L no grupo controle e de 3,08 a 5,22 mUI/L no grupo com hipotireoidismo. Como esperado, nenhuma paciente do grupo controle apresentou dosagens positivas de anticorpos, sendo que apenas uma das gestantes do grupo hipotireoidismo apresentou anticorpos positivos (Tabela IV).

Os valores obtidos pelo índice de Zulewsky demonstram valores superiores para o grupo com hipotireoidismo, enquanto os valores do grupo controle foram inferiores (Tabela V).

Na análise inicial das bibliotecas geradas para ambos os grupos, realizamos um gráfico de superfície multidimensional (MDS) para avaliar a homogeneidade da amostra (Figura I). Podemos perceber que através da análise global dos genes realizadas através do gráfico MDS, já é possível a separação dos grupos. Devido à homogeneidade da amostra, seguimos com a análise das bibliotecas através do EDGE R. Após a análise estatística com o ajuste do valor de p, finalizamos a análise com 11531 transcritos, sendo que encontramos perda de expressão em 981 e ganho em 886 transcritos (Figura II).

Através do agrupamento dos genes, podemos observar que o painel construído com genes diferencialmente expressos, permite diferenciar o grupo controle do grupo com hipotireoidismo (Figura III). Na anotação funcional, observamos que a alteração da expressão afeta os processos celulares (Figura IVA), afetando a capacidade de ligação (Figura IVB), através de várias vias de sinalização (Figura IVC) e afetando vários componentes celulares, mas principalmente os receptores (Figura IVD e Figura IVE). Através da ferramenta DAVID, foi possível relacionar estas alterações da expressão gênica com anemia gestacional, desordens da hemoglobina, talassemia e osteoartrite.

Tabela III: Dados relacionados à história obstétrica das pacientes selecionadas para a confecção das bibliotecas, sendo identificada a estratificação em grupo controle e grupo com hipotireoidismo.

PN - Parto Normal; PC - Parto Cesárea; IG - Idade Gestacional em semanas

Gestante	Idade	nº Gestação	Paridade	PN	PC	Aborto	IG	Prematuro
1 Hipotireoidea	22	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	37	não
2 Hipotireoidea	35	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41	não
3 Hipotireoidea	38	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18	não
4 Hipotireoidea	38	2,00	1,00	1,00	0,00	0,00	41	não
1 Controle	26	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11	não
2 Controle	21	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	39	não
3 Controle	22	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40	não
4 Controle	36	8,00	7,00	5,00	1,00	1,00	35	não

Tabela IV: Concentrações hormonais e de anticorpos das pacientes selecionadas para a construção das bibliotecas para o transcriptoma.

	Clínica	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dL)	Anticorpo Anti-TG (UI/mL)	Anticorpo Anti-TPO (UI/mL)
1	Hipotireoidea	4,49	1,00	11,25	< 5,00
2	Hipotireoidea	3,08	0,82	16,57	7,27
3	Hipotireoidea	5,22	1,19	267,80	63,73
4	Hipotireoidea	4,36	1,00	<10,00	<5,00
1	Controle	0,37	1,21	<10,00	<5,00
2	Controle	1,61	0,93	10,48	6,35
3	Controle	1,69	1,00	<10,00	<5,00
4	Controle	1,21	1,24	<10,00	<5,00

Tabela V - Índice de diagnóstico de hipotireoidismo (Zulewski) obtido na avaliação das oito pacientes selecionadas.

	Hipotireoidismo
Controle	

	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Diminuição do suor</b>	1	0	0	1	0	0	0	0
<b>Rouquidão</b>	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>Parestesia</b>	0	1	0	1	1	0	0	1
<b>Pele seca</b>	0	0	1	1	1	0	0	1
<b>Constipação</b>	1	1	1	0	0	0	1	0
<b>Perda de audição</b>	0	1	1	0	0	0	0	0
<b>Aumento de peso</b>	1	1	0	1	0	0	1	0
<b>&lt;55 anos (+1 ponto)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Movimentos diminuídos</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Reflexo tornozelo diminuído</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pele Grossa</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Edema Periorbitário</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pele Fria</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zulewski (total)</b>	4	5	4	5	3	1	3	4

Figura I: Superfície multidimensional de gestantes do grupo Controle (CTL) e Hipotireoidianas (HT).

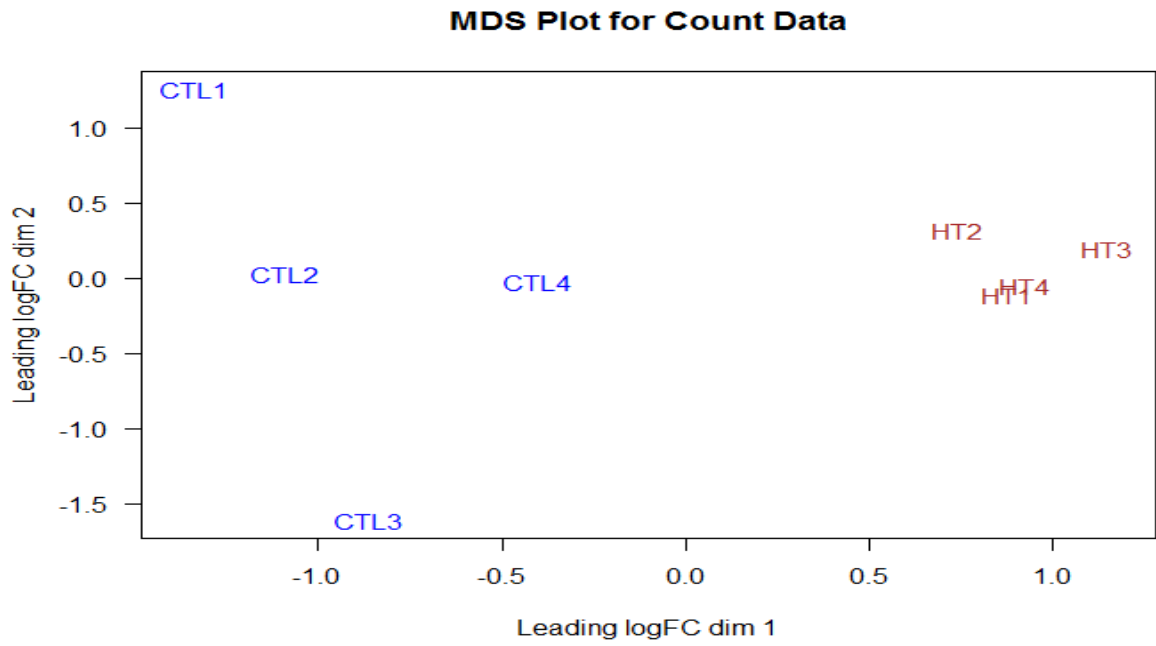


Figura II: Gráfico com a análise da expressão gênica representando 11531 transcritos, onde os pontos vermelhos são os genes diferencialmente expressos com significância estatística. Estão representados 981 genes com perda de expressão e 886 com ganho.



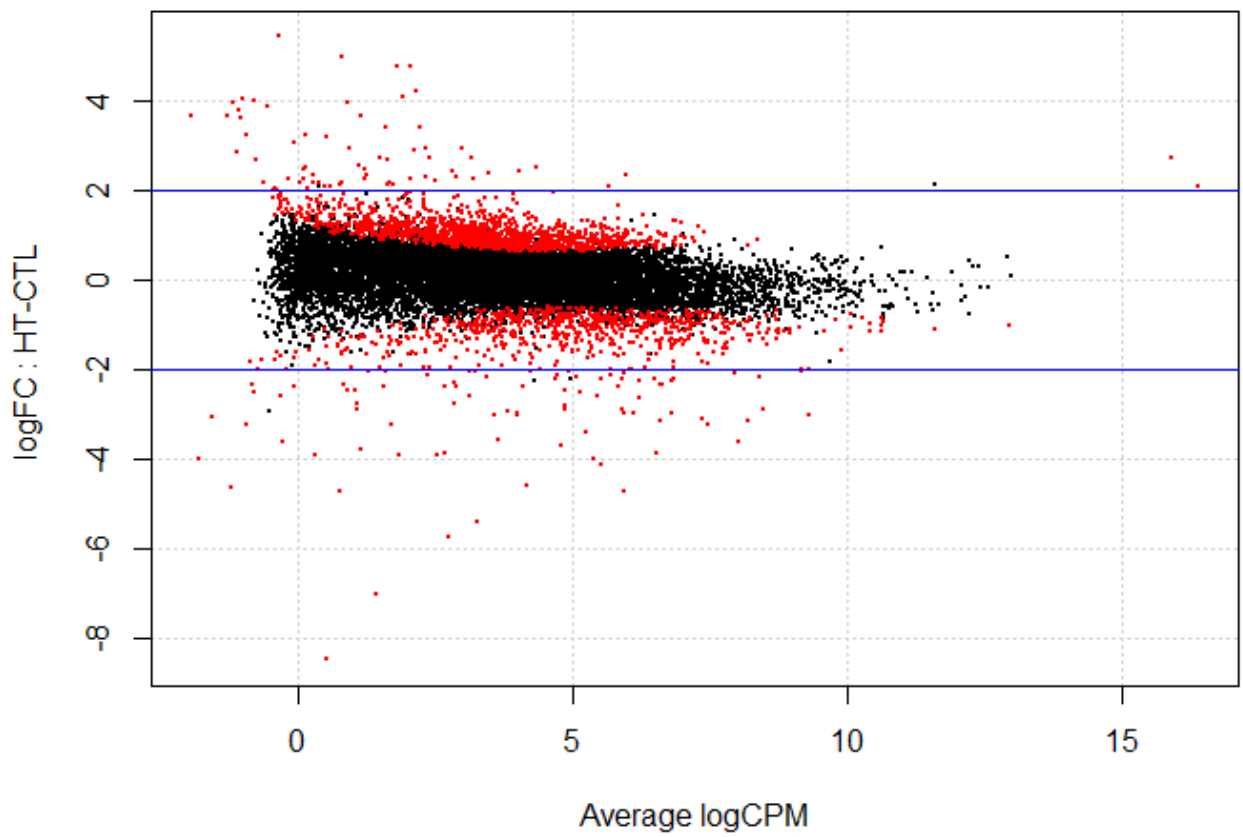


Figura III: Visualizando a expressão do gene com heatmap nos grupos de gestantes Controle (CTL) e Hipotireoidianas (HT).

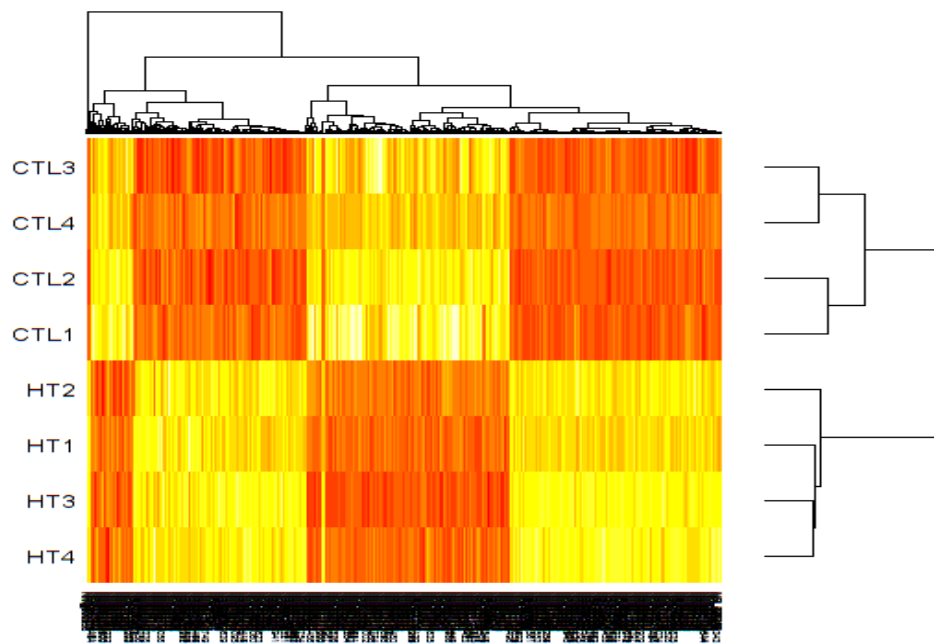
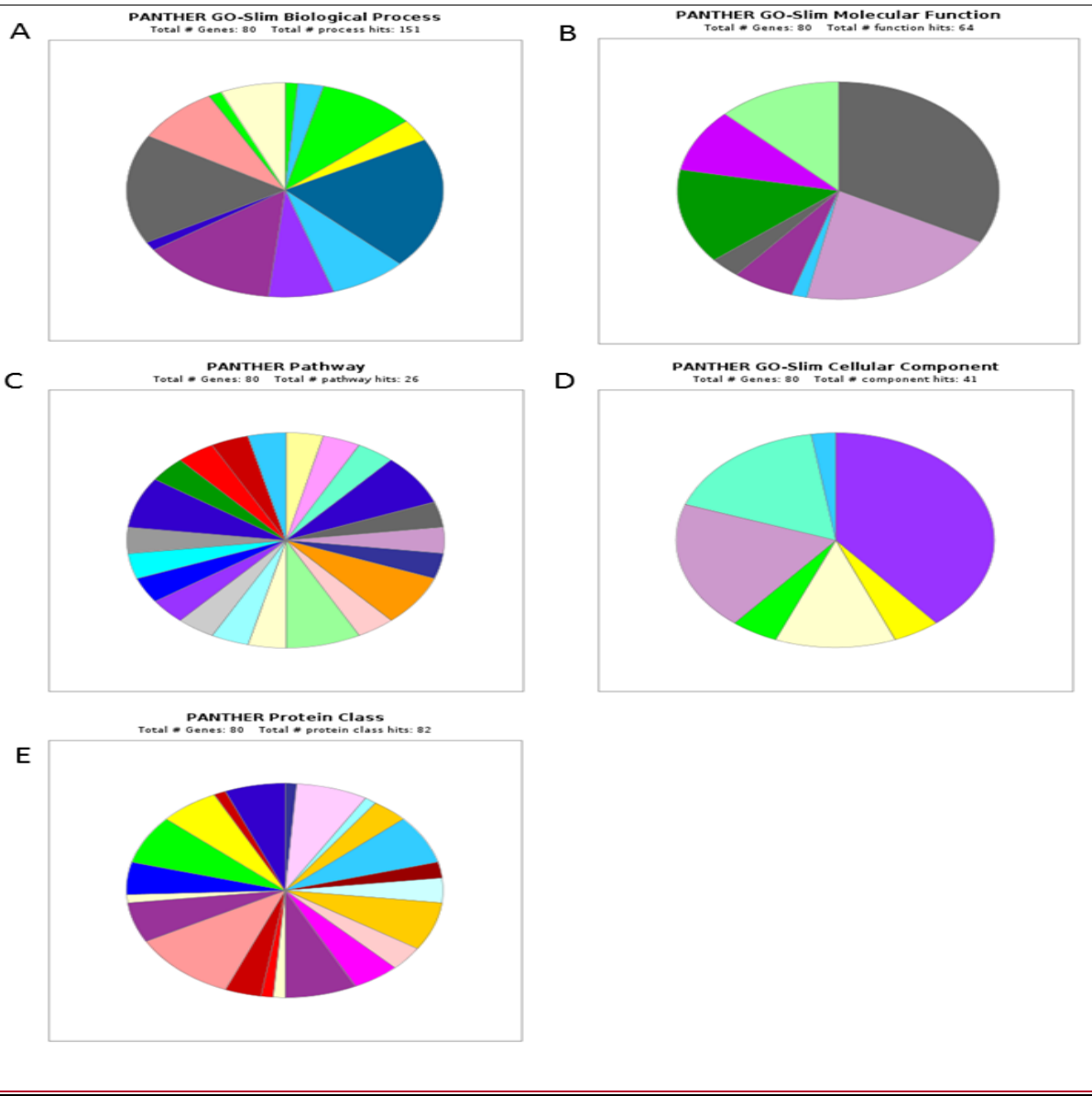


Figura IV: Gráficos da análise de agrupamento dos genes, sendo representado na Figura IVA os processos biológicos envolvidos, na IVB as funções moleculares, na IVC as vias envolvidas, na IVD os componentes celulares e na IVE as classes proteicas.



Legendas da Figura IV:

A - os processos biológicos envolvidos, B - as funções moleculares, C - as vias envolvidas, D - os componentes celulares e E - as classes proteicas.

- A**
- [apoptotic process \(GO:0006915\)](#)
  - [biological adhesion \(GO:0022610\)](#)
  - [biological regulation \(GO:0065007\)](#)
  - [cellular component organization or biogenesis \(GO:0071840\)](#)
  - [cellular process \(GO:0009987\)](#)
  - [developmental process \(GO:0032502\)](#)
  - [immune system process \(GO:0002376\)](#)
  - [localization \(GO:0051179\)](#)

- E**
- [calcium-binding protein \(PC00060\)](#)
  - [cell adhesion molecule \(PC00069\)](#)
  - [cell junction protein \(PC00070\)](#)
  - [cytoskeletal protein \(PC00085\)](#)
  - [defense/immunity protein \(PC00090\)](#)
  - [enzyme modulator \(PC00095\)](#)
  - [extracellular matrix protein \(PC00102\)](#)
  - [hydrolase \(PC00121\)](#)

Tabela VI. Identificação dos genes diferencialmente expressos com seus valores de Log FC, Log FCM, valor P e FDR.

Gene	Log FC	Log CPM	P Valor	FDR
NM_014079	-8.24	386.065	1.93e-66	2.59e-62
NM_177963	4.52	342.730	3.42e-33	2.29e-29
NM_001040173	4.54	318.918	1.02e-25	4.54e-22
NM_130794	4.76	228.973	2.64e-25	8.84e-22
NM_003323	3.85	300.727	9.76e-24	2.62e-20
NM_152495	4.94	136.976	3.10e-21	6.93e-18
NR_027481	2.30	443.505	5.37e-20	9.75e-17
NM_019086	4.02	328.191	5.82e-20	9.75e-17
NM_000558	2.61	1.640.887	3.22e-18	4.36e-15
NM_000517	2.61	1.640.995	3.26e-18	4.36e-15
NM_001372	3.42	206.240	1.78e-17	2.17e-14
NM_030923	2.80	356.973	5.59e-17	6.24e-14
NM_000491	-3.94	376.834	3.08e-16	3.17e-13
NM_025258	2.59	366.679	1.21e-15	1.16e-12
NM_020530	-2.52	460.112	3.38e-14	3.02e-11
NM_032590	1.96	597.784	7.97e-14	6.68e-11
NM_001012761	2.24	385.943	1.61e-13	1.27e-10
NM_004833	-3.09	470.437	1.88e-13	1.40e-10
NM_021250	-2.46	705.291	3.20e-13	2.26e-10
NM_020675	2.77	272.394	7.15e-13	4.79e-10
NM_003278	-3.67	0.88020	1.07e-12	6.82e-10
NM_003853	-2.14	605.659	1.36e-12	8.29e-10
NM_005407	-4.58	0.50496	2.51e-12	1.46e-09
NM_014496	1.72	384.684	3.36e-12	1.88e-09
NM_005139	-2.35	634.940	8.34e-12	4.47e-09
NM_000540	2.29	322.232	1.13e-11	5.83e-09
NM_004758	1.76	417.982	1.58e-11	7.82e-09
NM_016170	3.78	193.994	1.73e-11	8.30e-09
NM_001015885	1.72	365.637	3.16e-11	1.46e-08
NM_001029	2.22	635.291	3.63e-11	1.60e-08
NM_207414	3.05	124.462	3.70e-11	1.60e-08
NM_021080	3.44	0.48718	3.90e-11	1.63e-08
NM_006312	1.84	491.670	4.37e-11	1.78e-08
NM_000518	1.97	1.669.941	4.56e-11	1.80e-08
NM_021069	2.20	272.124	4.69e-11	1.80e-08
NR_003002	-2.37	667.539	6.68e-11	2.49e-08
NM_018325	-1.59	556.027	8.87e-11	3.21e-08
NM_002025	-1.92	388.197	1.51e-10	5.33e-08
NM_144590	-4.70	556.914	1.59e-10	5.47e-08
NM_003458	2.23	167.290	2.06e-10	6.89e-08

NR_031600	-6.87	-0.29148	2.11e-10	6.89e-08
NM_152233	-2.12	641.905	2.86e-10	9.02e-08
NM_000063	-3.37	257.756	2.89e-10	9.02e-08
NM_001077594	4.02	0.37684	3.02e-10	9.20e-08
NR_027701	1.75	256.338	3.76e-10	1.12e-07
NM_020975	2.39	160.096	4.58e-10	1.34e-07
NM_000035	3.29	-0.05137	6.14e-10	1.75e-07
NM_030795	2.89	0.94073	1.18e-09	3.27e-07
NM_001017986	-2.90	549.477	1.19e-09	3.27e-07
NR_003659	2.21	327.736	1.32e-09	3.53e-07
NR_003015	-2.99	658.173	1.44e-09	3.79e-07
NM_001114101	-3.96	156.015	1.90e-09	4.90e-07
NM_020317	-1.53	528.926	2.00e-09	5.06e-07
NM_052889	-2.20	630.423	2.37e-09	5.88e-07
NM_001012338	3.76	0.16468	2.96e-09	7.21e-07
NM_000566	-3.09	750.837	3.03e-09	7.25e-07
NM_017791	-1.80	420.045	3.42e-09	8.04e-07
NR_026847	3.41	0.02938	3.87e-09	8.94e-07
NM_021913	1.34	435.402	4.42e-09	1.00e-06
NM_015364	-2.24	281.769	4.81e-09	1.07e-06
NM_031474	1.67	310.368	5.24e-09	1.15e-06
NM_002529	2.79	296.571	5.99e-09	1.29e-06
NM_001912	-2.17	363.118	6.96e-09	1.48e-06
NR_026948	3.24	-0.23611	7.40e-09	1.55e-06
NM_052945	1.95	202.223	7.82e-09	1.61e-06
NR_002326	-3.13	1.002.411	8.87e-09	1.80e-06
NM_176870	-3.27	0.23202	9.95e-09	1.99e-06
NM_024717	-1.38	411.935	1.26e-08	2.48e-06
NM_013291	1.43	401.149	1.36e-08	2.64e-06
NM_032268	1.64	352.333	1.41e-08	2.69e-06
NM_004972	-1.57	594.817	1.45e-08	2.73e-06
NM_001007232	-4.02	366.554	1.96e-08	3.65e-06
NM_004059	1.78	227.659	2.05e-08	3.75e-06
NM_173625	3.78	0.00380	2.21e-08	4.01e-06
NM_002240	3.02	0.67925	2.41e-08	4.30e-06
NM_031941	2.37	477.645	2.49e-08	4.40e-06
NM_024926	-2.16	177.720	2.73e-08	4.76e-06
NM_001080484	1.26	439.444	2.98e-08	5.11e-06
NM_006920	2.05	286.231	3.35e-08	5.68e-06
NM_021105	-1.79	602.798	3.64e-08	6.09e-06
NM_007115	-3.09	679.478	4.12e-08	6.81e-06

NM_016518	1.35	341.967	4.28e-08	7.00e-06
NM_031458	-2.31	692.316	4.53e-08	7.31e-06
NM_014389	1.38	405.739	4.73e-08	7.46e-06
NM_152750	1.48	328.416	4.73e-08	7.46e-06
NM_080387	-2.21	463.815	5.03e-08	7.84e-06
NM_138771	-1.58	399.461	5.14e-08	7.91e-06
NM_015404	1.98	196.965	5.51e-08	8.39e-06
NM_001002264	-3.08	664.197	5.79e-08	8.72e-06
NM_001565	-5.81	468.735	6.66e-08	9.92e-06
NR_027484	-3.00	554.914	6.91e-08	1.02e-05
NM_145660	-4.78	231.503	7.24e-08	1.05e-05
NM_145018	-1.76	262.049	7.73e-08	1.11e-05
NR_003133	-7.05	404.150	8.32e-08	1.19e-05
NR_038373	1.28	385.485	8.64e-08	1.21e-05
NM_207315	-3.48	611.526	8.67e-08	1.21e-05
NR_028134	2.48	216.909	8.92e-08	1.22e-05
NM_001005466	1.98	211.081	8.95e-08	1.22e-05
NM_001010919	-3.11	429.665	9.97e-08	1.35e-05
NM_014143	-3.11	473.101	1.08e-07	1.45e-05
NM_001118890	-1.83	556.054	1.39e-07	1.84e-05
NM_005532	-5.49	505.097	1.53e-07	2.01e-05
NM_018699	-1.69	399.578	1.67e-07	2.17e-05
NM_001002295	1.36	354.041	1.89e-07	2.44e-05
NM_001085423	-1.51	527.955	2.12e-07	2.71e-05
NM_005461	-1.43	525.913	2.26e-07	2.83e-05
NM_001039888	-2.44	0.66518	2.26e-07	2.83e-05
NR_027439	1.54	355.483	2.28e-07	2.83e-05
NM_002934	-1.49	589.966	2.42e-07	2.94e-05
NM_001102371	1.32	390.192	2.42e-07	2.94e-05
NM_024786	1.57	220.518	2.44e-07	2.94e-05
NM_006135	-1.49	840.160	2.52e-07	3.01e-05
NR_003608	1.23	367.753	2.57e-07	3.04e-05
NM_014577	1.22	445.327	2.60e-07	3.04e-05
NM_001139500	-2.54	0.44700	2.61e-07	3.04e-05
NM_080657	-4.80	737.374	2.82e-07	3.25e-05
NM_138352	1.48	299.334	2.84e-07	3.25e-05
NM_001134486	-3.26	894.843	2.86e-07	3.25e-05
NM_152473	1.19	488.745	3.07e-07	3.46e-05
NM_006417	-3.96	759.186	3.12e-07	3.48e-05
NM_014184	-1.33	497.692	3.16e-07	3.50e-05
NM_014139	1.23	403.941	3.57e-07	3.89e-05

NM_033292	-1.76	753.523	3.59e-07	3.89e-05
NM_148975	-1.52	311.580	3.60e-07	3.89e-05
NM_004452	4.86	0.25149	4.05e-07	4.34e-05
NM_001104629	1.22	381.651	4.11e-07	4.37e-05
NR_002912	-1.75	450.287	4.33e-07	4.57e-05
NR_003503	1.28	376.907	4.39e-07	4.60e-05
NM_002053	-3.19	810.750	4.50e-07	4.68e-05
NM_170707	2.09	353.207	4.58e-07	4.72e-05
NM_004675	2.31	0.74569	4.73e-07	4.84e-05
NM_025159	-1.44	508.504	5.56e-07	5.64e-05
NR_036534	-1.67	463.666	5.67e-07	5.72e-05
NM_001009909	1.19	363.216	5.81e-07	5.81e-05
NM_080424	-1.35	508.147	6.05e-07	6.01e-05
NM_000843	1.21	396.930	6.21e-07	6.12e-05
NM_024070	1.33	429.121	6.39e-07	6.25e-05
NM_006834	-1.36	547.382	6.66e-07	6.44e-05
NM_002485	-1.43	586.564	6.68e-07	6.44e-05
NR_003139	-1.75	527.389	6.75e-07	6.46e-05
NM_001548	-4.19	668.595	6.97e-07	6.62e-05
NM_001102667	-2.15	528.498	7.01e-07	6.62e-05
NM_001130480	-1.50	550.044	7.53e-07	7.06e-05
NR_002992	-1.56	700.846	7.67e-07	7.13e-05
NM_004049	-2.32	510.624	7.88e-07	7.28e-05
NM_005422	2.01	118.894	7.95e-07	7.29e-05
NR_003715	-1.63	293.274	8.02e-07	7.31e-05
NM_005928	1.41	358.698	8.18e-07	7.34e-05
NR_033903	1.27	353.414	8.21e-07	7.34e-05
NM_022461	-1.67	334.933	8.22e-07	7.34e-05
NM_174918	-2.53	633.784	8.84e-07	7.85e-05
NM_017917	-1.41	463.421	8.91e-07	7.85e-05
NM_152703	-2.62	567.445	9.96e-07	8.68e-05
NM_000127	-1.57	500.130	9.98e-07	8.68e-05
NM_006952	1.16	381.143	1.03e-06	8.93e-05
NM_001199835	-1.50	377.429	1.10e-06	9.47e-05
NM_002970	-1.66	797.505	1.16e-06	9.89e-05
NM_016047	-1.41	378.947	1.17e-06	9.91e-05
NM_003059	-1.33	413.275	1.19e-06	9.91e-05
NM_006715	1.37	257.482	1.19e-06	9.91e-05
NM_015991	-2.49	317.552	1.19e-06	9.91e-05
NM_001032295	-3.67	459.597	1.21e-06	1.00e-04
NR_037879	1.19	540.517	1.22e-06	1.00e-04



NM_033111	-1.53	500.584	1.30e-06	1.06e-04
NM_003338	-1.91	670.899	1.42e-06	1.15e-04
NM_024511	1.15	368.959	1.45e-06	1.17e-04
NM_012420	-2.32	595.393	1.65e-06	1.33e-04
NM_006281	-1.45	426.348	1.77e-06	1.41e-04
NM_000904	-1.79	678.785	1.79e-06	1.42e-04
NR_003542	-1.60	455.622	1.83e-06	1.44e-04
NM_005143	-2.86	350.968	1.95e-06	1.53e-04
NM_000161	-2.12	477.678	2.09e-06	1.62e-04
NM_017742	-1.42	490.956	2.09e-06	1.62e-04
NM_004482	-1.63	481.486	2.10e-06	1.62e-04
NM_001145098	-1.14	541.931	2.40e-06	1.84e-04
NM_006519	-1.75	577.674	2.43e-06	1.84e-04
NM_001162496	1.23	596.968	2.43e-06	1.84e-04
NM_004212	1.09	432.337	2.53e-06	1.91e-04
NM_138809	1.10	484.443	2.66e-06	1.99e-04
NM_001012659	1.50	603.356	2.68e-06	2.00e-04
NM_001123375	-1.38	492.983	2.74e-06	2.03e-04
NR_027085	1.35	315.872	2.79e-06	2.06e-04
NM_001017403	1.44	248.062	2.84e-06	2.08e-04
NM_001010888	1.23	354.531	2.90e-06	2.11e-04
NM_198578	-1.424	865.557	3.04e-06	2.20e-04
NM_182761	2.175	0.69888	3.16e-06	2.28e-04
NM_002959	-1.428	574.389	3.32e-06	2.37e-04
NM_001712	-1.656	398.056	3.33e-06	2.37e-04
NM_017815	-1.348	413.203	3.37e-06	2.39e-04
NM_005077	1.479	202.772	3.44e-06	2.42e-04
NM_013451	-1.719	354.474	3.49e-06	2.45e-04
NM_002155	-1.372	840.768	3.51e-06	2.45e-04
NM_145699	-1.488	764.255	3.53e-06	2.45e-04
NM_017839	-1.463	758.341	3.91e-06	2.70e-04
NM_001206484	-3.870	232.889	3.98e-06	2.74e-04
NM_004090	-1.271	407.680	4.16e-06	2.84e-04
NM_001012426	1.098	343.758	4.24e-06	2.89e-04
NM_145659	-2.061	192.511	4.53e-06	3.06e-04
NM_025239	-3.998	299.772	4.56e-06	3.06e-04
NM_018031	1.232	368.015	4.56e-06	3.06e-04
NM_152230	-2.014	226.969	4.70e-06	3.13e-04
NM_020320	-1.185	353.201	4.75e-06	3.15e-04
NM_003268	-1.605	393.691	4.77e-06	3.15e-04
NM_021956	2.338	-0.07752	4.81e-06	3.16e-04

NM_033281	-1.464	206.674	4.86e-06	3.18e-04
NM_014210	-1.521	778.023	5.00e-06	3.25e-04
NM_144649	-1.280	452.201	5.02e-06	3.25e-04
NM_001167972	1.141	378.148	5.06e-06	3.25e-04
NM_000804	-2.078	315.691	5.07e-06	3.25e-04
NM_019029	-1.642	607.529	5.09e-06	3.25e-04
NM_022873	-2.988	912.739	5.18e-06	3.28e-04
NM_177424	-1.322	302.668	5.20e-06	3.28e-04
NM_000321	-1.207	607.098	5.26e-06	3.31e-04
NR_029406	1.111	344.820	5.38e-06	3.37e-04
NM_175066	1.083	494.933	5.58e-06	3.47e-04
NM_024758	1.075	488.520	5.62e-06	3.47e-04
NM_207113	-1.860	567.445	5.63e-06	3.47e-04
NR_003661	1.062	482.908	5.73e-06	3.52e-04
NM_021915	1.142	367.777	5.89e-06	3.60e-04
NM_003128	1.316	641.828	5.96e-06	3.63e-04
NM_001039948	1.025	477.296	6.09e-06	3.69e-04
NM_018727	1.150	395.496	6.45e-06	3.89e-04
NM_001163941	1.351	293.616	6.53e-06	3.92e-04
NM_006573	-1.425	484.185	6.68e-06	4.00e-04
NM_006482	1.564	140.170	6.78e-06	4.03e-04
NR_038869	3.163	-0.00958	6.82e-06	4.04e-04
NM_004707	-1.099	586.943	6.85e-06	4.04e-04
NM_007257	1.071	481.054	6.90e-06	4.06e-04
NM_032574	-1.203	421.275	7.25e-06	4.24e-04
NM_005621	-2.301	883.820	7.38e-06	4.30e-04
NM_022488	-1.437	716.068	7.46e-06	4.31e-04
NM_006700	-1.460	704.061	7.46e-06	4.31e-04
NM_006912	-1.420	609.591	7.60e-06	4.37e-04
NM_001012967	-1.670	803.878	7.63e-06	4.37e-04
NM_138715	-2.483	142.199	7.66e-06	4.37e-04
NM_030957	1.344	329.597	7.92e-06	4.49e-04
NM_001205293	-1.792	233.842	8.17e-06	4.62e-04
NM_032330	-1.401	324.533	8.31e-06	4.68e-04
NM_015275	-1.089	400.362	8.37e-06	4.69e-04
NM_005389	-1.203	372.517	8.43e-06	4.71e-04
NM_020179	-1.547	437.119	8.80e-06	4.88e-04
NM_001199139	-1.443	346.267	8.83e-06	4.88e-04
NM_182919	1.771	317.580	8.86e-06	4.88e-04
NM_001779	-1.240	600.199	8.96e-06	4.92e-04
NM_002965	-1.683	1.014.101	9.01e-06	4.93e-04

NM_001011551	-1.182	481.260	9.17e-06	4.99e-04
NM_015379	-1.335	792.363	9.22e-06	5.00e-04
NM_001031683	-3.303	822.839	9.31e-06	5.03e-04
NM_017556	1.100	560.751	9.90e-06	5.33e-04
NM_001135651	-1.781	665.907	9.99e-06	5.35e-04
NM_014395	-1.270	682.035	1.00e-05	5.35e-04
NM_001042548	-1.206	467.817	1.02e-05	5.40e-04
NM_032353	-1.094	505.908	1.02e-05	5.40e-04
NM_015907	-2.424	707.488	1.02e-05	5.40e-04
NM_001161521	-1.578	721.878	1.08e-05	5.67e-04
NM_000415	1.183	360.474	1.10e-05	5.78e-04
NM_002881	-1.534	768.604	1.11e-05	5.81e-04
NM_006639	-1.405	528.373	1.12e-05	5.84e-04
NM_014791	-2.123	202.460	1.13e-05	5.85e-04
NM_003414	-1.477	724.757	1.20e-05	6.19e-04
NM_006136	-1.544	801.094	1.22e-05	6.27e-04
NM_003657	1.117	355.948	1.23e-05	6.27e-04
NM_017516	-1.863	193.553	1.23e-05	6.27e-04
NM_032264	1.497	225.008	1.24e-05	6.27e-04
NM_000425	2.060	0.55245	1.26e-05	6.33e-04
NM_002644	1.056	408.045	1.27e-05	6.33e-04
NM_006820	-4.087	651.299	1.27e-05	6.33e-04
NM_002818	-1.639	557.354	1.27e-05	6.33e-04
NM_004913	-1.405	380.094	1.28e-05	6.36e-04
NM_019043	-1.555	633.109	1.29e-05	6.39e-04
NM_001031716	-1.273	718.298	1.32e-05	6.53e-04
NM_176882	-1.541	433.530	1.33e-05	6.54e-04
NM_006387	1.211	372.114	1.39e-05	6.84e-04
NM_199139	-2.226	606.431	1.44e-05	7.03e-04
NM_080747	2.585	201.709	1.45e-05	7.07e-04
NM_000098	0.976	473.895	1.47e-05	7.13e-04
NM_001008397	1.153	376.617	1.48e-05	7.13e-04
NM_001098786	1.119	345.180	1.48e-05	7.13e-04
NM_198481	-1.862	320.151	1.49e-05	7.14e-04
NM_000113	-1.121	615.734	1.49e-05	7.15e-04
NM_014317	-1.315	340.149	1.50e-05	7.15e-04
NM_014336	1.056	493.058	1.53e-05	7.26e-04
NM_033215	1.927	0.31317	1.54e-05	7.27e-04
NM_001993	1.282	342.563	1.55e-05	7.27e-04
NM_021798	1.164	397.000	1.55e-05	7.27e-04
NR_036508	1.100	329.488	1.55e-05	7.27e-04

NM_001127898	1.034	423.909	1.56e-05	7.30e-04
NM_172387	1.393	263.100	1.59e-05	7.42e-04
NM_024600	1.587	419.542	1.61e-05	7.46e-04
NM_020845	1.226	229.196	1.63e-05	7.55e-04
NM_001352	1.413	309.950	1.65e-05	7.61e-04
NR_027180	1.056	568.637	1.72e-05	7.90e-04
NR_038303	-1.415	330.748	1.75e-05	7.99e-04
NM_003641	-2.092	950.066	1.80e-05	8.16e-04
NM_004180	-1.701	533.596	1.80e-05	8.16e-04
NM_001532	1.691	0.75689	1.80e-05	8.17e-04
NM_002261	1.182	446.293	1.88e-05	8.49e-04
NM_001206981	1.192	314.661	1.90e-05	8.53e-04
NM_018372	-1.126	381.568	1.96e-05	8.80e-04
NM_016323	-2.251	547.708	1.99e-05	8.90e-04
NM_001007033	-1.770	247.106	2.03e-05	9.03e-04
NM_181705	1.057	550.927	2.04e-05	9.03e-04
NM_138441	-1.070	403.647	2.07e-05	9.15e-04
NM_080607	-2.193	-0.03028	2.13e-05	9.40e-04
NM_014402	-1.676	523.265	2.15e-05	9.45e-04
NM_004104	1.238	291.690	2.17e-05	9.52e-04
NM_000067	-1.203	503.640	2.22e-05	9.68e-04
NM_015230	-1.056	554.917	2.23e-05	9.68e-04
NM_006113	-1.077	509.965	2.28e-05	9.91e-04
NM_021034	-2.123	953.435	2.30e-05	9.92e-04
NM_198565	1.723	115.859	2.35e-05	1.01e-03
NM_003618	-1.319	272.163	2.36e-05	1.01e-03
NM_001002002	-1.166	641.192	2.39e-05	1.02e-03
NM_014675	1.574	192.334	2.41e-05	1.03e-03
NM_015000	-0.972	488.430	2.44e-05	1.04e-03
NM_014848	0.969	448.296	2.47e-05	0.001049
NM_001201466	-1.533	625.761	2.49e-05	0.001053
NR_034169	-1.019	488.639	2.51e-05	0.001053
NM_020719	0.971	451.264	2.51e-05	0.001053
NM_016470	-1.059	529.768	2.52e-05	0.001053
NM_001539	-1.527	704.884	2.54e-05	0.001060
NM_145257	-1.215	551.762	2.56e-05	0.001066
NR_002971	-1.587	384.356	2.62e-05	0.001085
NM_003807	1.044	368.880	2.66e-05	0.001098
NM_001102469	-1.748	508.294	2.67e-05	0.001098
NR_037867	1.067	425.320	2.69e-05	0.001098
NM_005531	-1.285	884.143	2.69e-05	0.001098

NM_004223	-2.049	666.312	2.69e-05	0.001098
NM_001242692	1.214	569.515	2.70e-05	0.001098
NM_024092	1.063	376.188	2.70e-05	0.001098
NM_022136	-1.203	538.151	2.76e-05	0.001118
NM_145039	1.413	252.757	2.87e-05	0.001156
NM_000451	1.235	220.028	2.88e-05	0.001156
NM_001135863	1.118	328.969	2.88e-05	0.001156
NR_036481	1.307	207.201	2.93e-05	0.001173
NM_004613	-1.347	482.701	2.94e-05	0.001173
NM_001080826	1.281	331.369	2.99e-05	0.001187
NM_001171660	1.179	696.512	2.99e-05	0.001187
NM_004701	-1.685	196.868	3.02e-05	0.001193
NR_038862	1.014	561.019	3.03e-05	0.001193
NM_001014440	-2.002	500.987	3.05e-05	0.001199
NM_153261	-1.043	558.838	3.08e-05	0.001208
NR_024271	1.166	528.021	3.10e-05	0.001213
NM_001207030	-1.534	321.195	3.14e-05	0.001221
NM_015868	1.517	167.393	3.14e-05	0.001221
NM_004747	1.418	349.042	3.16e-05	0.001223
NR_036461	-1.074	494.920	3.17e-05	0.001223
NM_001172774	-1.282	541.875	3.19e-05	0.001228
NM_032290	-0.993	374.208	3.20e-05	0.001230
NM_000891	-1.042	566.001	3.23e-05	0.001235
NM_031478	2.039	0.72533	3.26e-05	0.001244
NM_002758	-1.299	336.279	3.31e-05	0.001261
NM_052960	-1.455	428.808	3.36e-05	0.001276
NM_173701	-1.553	704.836	3.38e-05	0.001278
NM_004914	1.059	331.608	3.39e-05	0.001278
NM_001146705	3.279	304.398	3.39e-05	0.001278
NM_018168	1.246	278.281	3.42e-05	0.001282
NM_001338	1.103	284.581	3.46e-05	0.001291
NM_133452	0.951	464.900	3.46e-05	0.001291
NM_007210	1.124	310.400	3.47e-05	0.001291
NR_040037	1.158	299.006	3.52e-05	0.001308
NR_024457	1.256	188.740	3.54e-05	0.001309
NM_014009	1.205	265.613	3.55e-05	0.001310
NM_004345	-1.619	504.244	3.58e-05	0.001317
NM_032412	-1.495	538.446	3.61e-05	0.001322
NM_052864	-1.538	596.122	3.61e-05	0.001322
NM_025202	2.566	-0.34987	3.63e-05	0.001325
NM_004793	0.973	404.344	3.67e-05	0.001336

NM_001030288	0.942	490.678	3.69e-05	0.001338
NM_022771	1.186	699.405	3.70e-05	0.001338
NM_032818	1.005	367.289	3.72e-05	0.001341
NM_001135058	2.018	116.639	3.73e-05	0.001341
NM_001099666	-1.001	481.989	3.73e-05	0.001341
NM_020134	1.049	407.648	3.76e-05	0.001345
NM_020405	1.164	278.616	3.77e-05	0.001345
NM_022904	1.008	509.299	3.77e-05	0.001345
NM_002990	1.056	332.367	3.82e-05	0.001356
NM_002791	-1.353	606.133	3.85e-05	0.001366
NM_022901	1.408	193.147	3.93e-05	0.001390
NM_015454	-1.999	0.97868	3.97e-05	0.001401
NR_002918	-1.496	393.718	3.99e-05	0.001404
NM_004270	-1.086	362.114	4.00e-05	0.001404
NR_003061	-1.409	222.694	4.03e-05	0.001407
NM_152581	-1.298	683.614	4.03e-05	0.001407
NM_178457	1.008	466.460	4.08e-05	0.001420
NM_002112	2.780	153.787	4.13e-05	0.001435
NM_001487	-1.131	509.702	4.19e-05	0.001447
NM_000587	1.216	281.508	4.19e-05	0.001447
NM_001312	1.674	222.743	4.28e-05	0.001472
NM_001012339	1.169	710.373	4.29e-05	0.001472
NR_038841	1.028	355.599	4.34e-05	0.001486
NM_001142271	-2.577	536.211	4.38e-05	0.001496
NM_052882	1.808	0.53420	4.49e-05	0.001531
NM_003088	1.740	13.158	4.54e-05	0.001545
NM_032231	-1.208	33.096	4.56e-05	0.001548
NM_001098623	1.158	27.466	4.59e-05	0.001553
NR_027754	0.989	39.926	4.69e-05	0.001582
NM_032356	-1.054	48.010	4.83e-05	0.001627
NM_013386	-0.960	49.986	4.93e-05	0.001654
NR_028062	2.621	29.655	5.00e-05	0.001672
NM_003642	-1.333	48.915	5.00e-05	0.001672
NM_001207017	1.546	13.536	5.10e-05	0.001696
NM_016579	1.167	27.342	5.10e-05	0.001696
NM_014952	1.217	30.708	5.13e-05	0.001697
NR_026655	1.169	26.160	5.13e-05	0.001697
NR_038915	1.051	34.878	5.14e-05	0.001697
NM_002000	-1.226	54.774	5.26e-05	0.001723
NM_001040701	1.068	30.886	5.26e-05	0.001723
NM_052905	-1.523	27.205	5.27e-05	0.001723

NR_040071	0.943	40.298	5.28e-05	0.001723
NR_034120	-2.444	21.394	5.29e-05	0.001723
NM_018293	-1.091	31.410	5.31e-05	0.001727
NM_152851	-1.221	72.184	5.35e-05	0.001737
NM_002491	-1.856	20.305	5.38e-05	0.001738
NM_024829	-1.605	80.044	5.38e-05	0.001738
NM_001035254	1.037	49.627	5.41e-05	0.001742
NM_020716	-2.255	38.720	5.59e-05	0.001795
NM_014654	-2.526	15.365	5.61e-05	0.001798
NM_004508	-1.116	54.804	5.68e-05	0.001815
NM_018475	-1.208	69.532	5.70e-05	0.001817
NM_012228	-1.231	45.344	5.71e-05	0.001817
NM_001007026	0.984	36.273	5.74e-05	0.001822
NM_019079	1.004	57.520	5.77e-05	0.001822
NM_001190456	2.114	0.6370	5.77e-05	0.001822
NM_002250	1.517	32.055	5.79e-05	0.001825
NM_006300	-1.121	45.040	5.83e-05	0.001835
NM_014465	-1.549	55.411	5.89e-05	0.001849
NM_030569	0.989	35.129	5.92e-05	0.001850
NM_018064	-1.513	57.391	5.92e-05	0.001850
NR_027337	-1.534	19.469	6.00e-05	0.001870
NM_033546	-1.206	88.839	6.02e-05	0.001872
NM_004646	1.065	37.958	6.06e-05	0.001879
NM_032847	-0.954	46.390	6.11e-05	0.001889
NM_001177591	-1.024	58.368	6.12e-05	0.001889
NM_175920	-1.651	0.6745	6.15e-05	0.001895
NM_018648	-1.971	76.713	6.21e-05	0.001907
NM_003855	-1.394	39.099	6.24e-05	0.001914
NR_003505	-1.102	48.418	6.29e-05	0.001923
NM_003468	-1.381	25.812	6.31e-05	0.001925
NM_001098414	0.979	40.159	6.43e-05	0.001957
NM_004688	-1.196	44.645	6.51e-05	0.001978
NM_153350	1.559	25.308	6.56e-05	0.001988
NM_005099	1.051	31.539	6.78e-05	0.002050
NM_003851	-1.310	36.468	6.81e-05	0.002054
NM_021967	1.090	40.064	6.87e-05	0.002070
NM_182493	0.918	4.571	7.03e-05	0.00211
NM_001134657	1.028	3.103	7.07e-05	0.00211
NM_001129993	1.033	3.224	7.07e-05	0.00211
NM_005431	0.904	5.026	7.11e-05	0.00212
NM_001130034	1.081	4.547	7.13e-05	0.00212

NM_017622	0.928	3.678	7.14e-05	0.00212
NM_024103	1.186	2.550	7.20e-05	0.00213
NM_005866	1.077	3.046	7.38e-05	0.00218
NM_024533	1.156	2.489	7.40e-05	0.00218
NM_022463	0.940	5.175	7.42e-05	0.00218
NM_052876	1.032	3.924	7.43e-05	0.00218
NM_021237	-1.210	4.832	7.44e-05	0.00218
NM_001225	-1.446	8.896	7.45e-05	0.00218
NM_002249	0.884	4.817	7.46e-05	0.00218
NM_001128835	0.941	4.566	7.52e-05	0.00219
NM_001128302	-1.182	3.056	7.60e-05	0.00221
NM_138554	-1.463	8.114	7.64e-05	0.00221
NM_002964	-2.084	9.656	7.67e-05	0.00222
NR_002189	-1.193	2.648	7.79e-05	0.00225
NR_002919	-2.302	7.242	7.89e-05	0.00227
NM_001008528	1.007	4.656	7.90e-05	0.00227
NM_001025596	-2.780	-0.444	7.90e-05	0.00227
NM_053042	-1.246	2.350	7.92e-05	0.00227
NM_181481	1.150	3.345	7.99e-05	0.00228
NM_022835	0.890	4.908	8.13e-05	0.00232
NM_001142749	1.355	1.610	8.14e-05	0.00232
NM_015409	0.916	3.895	8.16e-05	0.00232
NM_004786	-0.962	5.558	8.24e-05	0.00233
NM_174900	0.986	3.514	8.25e-05	0.00233
NM_006041	1.252	1.680	8.35e-05	0.00236
NM_020666	-1.046	3.531	8.43e-05	0.00237
NM_016816	-2.107	6.438	8.52e-05	0.00239
NM_015702	-1.050	6.035	8.55e-05	0.00239
NM_002224	1.117	3.905	8.56e-05	0.00239
NM_006895	-1.265	3.834	8.70e-05	0.00243
NM_182556	0.867	4.690	8.80e-05	0.00245
NM_032802	-1.053	5.776	8.83e-05	0.00245
NM_001166693	-1.072	6.602	8.83e-05	0.00245
NM_001547	-2.152	8.320	9.03e-05	0.00250
NM_015073	0.937	4.328	9.04e-05	0.00250
NR_038353	0.949	4.460	9.19e-05	0.00253
NM_001127392	1.542	1.243	9.19e-05	0.00253
NM_002664	-1.103	6.424	9.21e-05	0.00253
NM_001098844	0.947	3.986	9.22e-05	0.00253
NM_173842	-1.478	6.794	9.24e-05	0.00253
NM_032866	1.085	2.933	9.26e-05	0.00253



NM_058238	0.859	4.566	9.46e-05	0.00258
NM_002727	-1.257	10.554	9.48e-05	0.00258
NM_001123396	-1.047	5.888	9.50e-05	0.00258
NM_024731	0.950	4.081	9.52e-05	0.00258
NM_002567	1.030	3.962	9.63e-05	0.00260
NM_001185119	-0.936	4.601	9.78e-05	0.00264
NM_001537	-1.079	4.536	9.80e-05	0.00264
NM_014117	-1.190	64.964	9.83e-05	0.00264
NM_005440	1.008	37.151	9.89e-05	0.00264
NM_018390	0.924	44.682	9.93e-05	0.00264
NM_001145418	1.143	24.141	9.94e-05	0.00264
NR_038444	0.912	39.285	9.95e-05	0.00264
NM_001030060	1.107	25.164	9.95e-05	0.00264
NM_001130689	-1.513	75.902	9.95e-05	0.00264
NM_020645	0.895	40.062	1.02e-04	0.00270
NM_003810	-1.720	78.006	1.03e-04	0.00271
NM_007315	-1.547	87.267	1.03e-04	0.00271
NM_005101	-3.215	73.496	1.03e-04	0.00271
NM_014619	2.102	0.8228	1.04e-04	0.00273
NM_205846	0.915	49.915	1.05e-04	0.00274
NM_001145658	-3.050	45.247	1.05e-04	0.00274
NM_001007561	0.910	52.987	1.05e-04	0.00275
NM_001743	-1.065	80.367	1.05e-04	0.00275
NR_024279	1.363	15.780	1.06e-04	0.00275
NM_014668	1.077	73.753	1.08e-04	0.00279
NM_004120	-1.313	88.761	1.09e-04	0.00281
NM_030622	1.340	14.820	1.09e-04	0.00281
NM_138790	1.235	43.426	1.10e-04	0.00283
NM_015051	-1.112	72.783	1.10e-04	0.00285
NM_003223	1.065	30.986	1.12e-04	0.00288
NM_001001973	-1.180	63.631	1.13e-04	0.00289
NM_001288	-1.177	101.760	1.13e-04	0.00289
NM_004402	0.935	56.127	1.14e-04	0.00290
NM_003999	1.128	25.283	1.14e-04	0.00290
NM_014314	-1.743	79.670	1.15e-04	0.00293
NM_133369	-1.129	33.885	1.17e-04	0.00298
NR_037593	-1.098	45.362	1.18e-04	0.00299
NM_024556	-0.924	40.073	1.18e-04	0.00299
NM_006355	-1.062	47.414	1.18e-04	0.00299
NM_001109754	1.063	29.809	1.21e-04	0.00305
NM_173494	1.347	15.303	1.21e-04	0.00305

NM_033540	-0.935	41.110	1.23e-04	0.00308
NM_003774	-1.013	61.019	1.23e-04	0.00309
NM_176894	-1.199	84.769	1.23e-04	0.00309
NM_001185183	-0.911	43.957	1.24e-04	0.00310
NM_031280	-1.036	44.778	1.26e-04	0.00314
NM_022822	1.093	22.198	1.27e-04	0.00315
NM_020201	-1.442	37.901	1.27e-04	0.00315
NM_139057	1.135	22.450	1.27e-04	0.00315
NM_015065	0.907	45.361	1.28e-04	0.00317
NM_018353	-0.950	56.849	1.29e-04	0.00318
NM_014802	-0.853	45.827	1.32e-04	0.00325
NM_004334	-1.098	53.601	1.32e-04	0.00325
NM_024121	-0.953	40.691	1.32e-04	0.00325
NM_016272	1.033	29.085	1.33e-04	0.00325
NM_001080453	0.967	36.241	1.33e-04	0.00326
NR_000011	-1.429	69.905	1.35e-04	0.00330
NM_144682	0.878	48.086	1.36e-04	0.00332
NM_006634	-1.867	42.458	1.36e-04	0.00332
NM_000408	-1.064	46.783	1.38e-04	0.00335
NR_002929	1.370	16.337	1.40e-04	0.00340
NM_001775	-1.291	41.087	1.42e-04	0.00343
NM_001177639	1.159	21.720	1.42e-04	0.00343
NM_015626	-0.922	50.927	1.43e-04	0.00344
NM_017554	-1.421	67.843	1.43e-04	0.00344
NM_004562	0.971	38.981	1.43e-04	0.00344
NM_015955	-1.037	65.799	1.43e-04	0.00344
NM_207348	1.046	26.209	1.44e-04	0.00345
NM_014300	-1.138	52.441	1.44e-04	0.00345
NM_004666	-1.619	50.846	1.44e-04	0.00345
NM_001170553	0.897	51.952	1.45e-04	0.00346
NM_015312	-1.030	67.583	1.45e-04	0.00346
NM_003379	1.051	64.316	1.46e-04	0.00347
NM_006333	-1.051	41.670	1.48e-04	0.00351
NM_198179	0.970	35.814	1.49e-04	0.00352
NR_002964	-1.161	48.794	1.51e-04	0.00356
NM_024881	1.023	57.061	1.51e-04	0.00356
NM_016410	-1.571	58.842	1.54e-04	0.00362
NM_138420	1.542	10.106	1.54e-04	0.00363
NM_020715	0.905	42.481	1.55e-04	0.00364
NM_015296	0.984	39.036	1.55e-04	0.00364
NM_000165	1.677	0.6500	1.56e-04	0.00364

NR_027412	0.995	28.679	1.56e-04	0.00365
NM_007165	0.919	50.915	1.57e-04	0.00365
NM_003137	-1.257	55.506	1.57e-04	0.00366
NM_006613	1.116	32.910	1.59e-04	0.00370
NM_001004343	1.014	42.191	1.60e-04	0.00370
NM_006395	-1.033	45.802	1.60e-04	0.00371
NM_022072	-0.875	50.403	1.61e-04	0.00372
NM_024031	1.057	54.537	1.61e-04	0.00372
NM_002001	1.681	41.438	1.63e-04	0.00374
NM_001100829	-0.978	56.376	1.64e-04	0.00376
NM_004545	-1.362	40.417	1.65e-04	0.00378
NM_020156	-1.175	55.375	1.65e-04	0.00379
NM_007278	-1.098	105.318	1.66e-04	0.00379
NM_002424	-2.066	26.873	1.66e-04	0.00379
NM_172177	-1.223	35.093	1.67e-04	0.00380
NM_170743	0.988	61.889	1.72e-04	0.00390
NM_016090	-0.929	50.434	1.72e-04	0.00390
NM_002972	0.850	51.513	1.72e-04	0.00390
NM_014879	-2.386	33.146	1.74e-04	0.00394
NM_016046	-1.116	54.379	1.77e-04	0.00398
NM_018092	-1.148	34.741	1.77e-04	0.00398
NM_002489	-1.373	50.038	1.77e-04	0.00398
NM_024701	1.496	0.5506	1.77e-04	0.00398
NM_170776	-1.586	68.232	1.79e-04	0.00400
NM_003167	1.229	17.233	1.79e-04	0.00400
NM_001169111	-2.704	37.090	1.80e-04	0.00402
NM_033064	0.882	53.087	1.80e-04	0.00402
NM_001153446	-1.375	14.704	1.80e-04	0.00402
NM_080678	-1.040	35.115	1.82e-04	0.00404
NR_033850	1.007	34.713	1.82e-04	0.00404
NM_173527	-1.051	55.007	1.82e-04	0.00404
NM_030911	-1.115	24.418	1.85e-04	0.00409
NM_024102	0.900	35.775	1.86e-04	0.00412
NR_033965	-2.042	0.0145	1.89e-04	0.00416
NM_020406	-3.838	58.582	1.91e-04	0.00420
NM_014686	0.878	54.242	1.93e-04	0.00424
NR_027277	1.240	19.797	1.93e-04	0.00424
NM_001178046	-1.938	71.453	1.94e-04	0.00426
NM_032558	-1.301	68.878	1.95e-04	0.00428
NM_003264	-1.281	70.909	1.96e-04	0.00429
NM_016040	-1.040	69.814	1.97e-04	0.00429

NR_027254	-1.455	24.641	1.97e-04	0.00429
NM_012252	-1.788	37.053	1.97e-04	0.00429
NM_015213	-1.220	72.852	1.98e-04	0.00429
NM_014462	-1.317	34.698	2.00e-04	0.00434
NR_038969	1.065	21.233	2.02e-04	0.00438
NM_201596	1.189	27.545	2.04e-04	0.00440
NM_003530	-0.980	49.750	2.10e-04	0.00452
NR_038406	0.947	32.800	2.12e-04	0.00457
NM_001163321	0.961	31.767	2.12e-04	0.00457
NM_007269	-1.020	67.068	2.13e-04	0.00458
NM_000903	0.964	30.444	2.15e-04	0.00460
NM_176819	1.087	25.617	2.15e-04	0.00461
NM_014330	0.904	44.603	2.16e-04	0.00462
NM_152687	-1.273	35.293	2.17e-04	0.00462
NM_138798	-1.293	51.976	0.000217	0.00463
NR_040245	1.009	33.715	0.000219	0.00466
NM_003329	-1.229	51.667	0.000221	0.00469
NM_032045	-1.134	53.028	0.000221	0.00469
NM_001457	0.953	30.115	0.000223	0.00472
NM_002624	-1.447	72.706	0.000225	0.00476
NR_038904	1.009	36.713	0.000226	0.00476
NM_172208	-0.946	45.759	0.000226	0.00476
NM_138445	-1.285	56.667	0.000226	0.00476
NM_001042604	-1.056	48.515	0.000228	0.00478
NM_002646	0.922	48.372	0.000228	0.00479
NM_006164	-1.114	71.405	0.000229	0.00480
NM_001004689	2.101	-0.1719	0.000231	0.00482
NM_006187	-2.666	60.035	0.000231	0.00482
NR_026956	0.899	41.222	0.000232	0.00483
NM_012142	-1.174	92.446	0.000232	0.00483
NM_138576	1.135	54.824	0.000232	0.00483
NM_000597	1.781	0.8874	0.000233	0.00483
NM_013448	-0.965	55.883	0.000234	0.00485
NM_001147	1.160	26.290	0.000236	0.00487
NR_038323	1.079	21.530	0.000236	0.00487
NM_000717	-1.786	55.923	0.000236	0.00487
NM_032991	-1.156	57.511	0.000241	0.00495
NM_001185095	1.409	31.529	0.000241	0.00495
NM_018453	-0.922	51.484	0.000242	0.00495
NM_001424	0.915	37.806	0.000242	0.00495
NM_006212	-2.016	50.587	0.000245	0.00501

NM_024733	0.974	32.665	0.000247	0.00505
NM_152649	-0.987	52.648	0.000248	0.00506
NM_020864	0.841	47.372	0.000248	0.00506
NM_001193307	-1.677	52.456	0.000249	0.00506
NM_178547	-1.004	40.908	0.000250	0.00507
NM_001023561	0.981	30.251	0.000250	0.00507
NM_000747	1.004	33.354	0.000252	0.00509
NM_032047	-1.262	36.278	0.000253	0.00511
NR_026677	1.253	27.536	0.000253	0.00511
NM_017843	1.044	28.424	0.000256	0.00515
NM_152486	1.542	0.6825	0.000256	0.00515
NM_015941	-0.863	46.973	0.000257	0.00517
NM_018660	0.905	37.216	0.000259	0.00519
NM_005719	-1.297	85.400	0.000259	0.00519
NM_005533	-1.595	64.668	0.000259	0.00519
NM_001037171	-0.998	53.673	0.000261	0.00520
NM_002729	-0.890	53.774	0.000261	0.00520
NM_000651	-1.324	59.758	0.000262	0.00522
NM_006330	-0.997	67.488	0.000266	0.00529
NM_138571	-0.907	44.592	0.000268	0.00532
NM_021646	1.313	14.755	0.000271	0.00538
NM_005620	-1.288	107.772	0.000273	0.00540
NM_001195304	0.977	27.371	0.000274	0.00542
NM_014720	-0.905	54.054	0.000277	0.00548
NM_152996	-1.259	37.474	0.000278	0.00548
NM_152789	-0.873	48.237	0.000280	0.00552
NM_016633	-2.083	71.900	0.000282	0.00554
NM_005587	-1.073	45.040	0.000286	0.00560
NM_021933	-0.994	58.365	0.000287	0.00562
NM_002446	1.263	23.608	0.000288	0.00562
NR_024569	0.945	30.951	0.000288	0.00562
NM_020177	-0.990	38.337	0.000288	0.00562
NM_018426	-1.491	69.569	0.000289	0.00564
NM_018284	-1.951	45.384	0.000293	0.00569
NM_017845	-1.347	27.456	0.000296	0.00574
NM_015469	-1.149	36.074	0.000300	0.00582
NM_053002	-1.350	14.812	0.000302	0.00584
NM_015933	-1.367	40.745	0.000302	0.00584
NM_002346	-2.340	72.357	0.000303	0.00585
NM_002538	0.974	34.117	0.000304	0.00586
NM_032731	-1.376	28.059	0.000306	0.00590

NR_026578	2.263	17.178	0.000307	0.00590
NM_000043	-1.132	59.493	0.000308	0.00590
NM_052928	0.826	51.103	0.000308	0.00590
NM_003643	1.109	20.256	0.000310	0.00592
NR_002718	1.188	18.618	0.000313	0.00598
NM_175737	0.859	37.465	0.000314	0.00600
NM_001001664	-1.077	55.175	0.000315	0.00601
NM_001423	2.046	0.4129	0.000316	0.00602
NM_032857	-1.043	33.359	0.000317	0.00602
NM_032638	2.141	24.205	0.000318	0.00603
NM_021199	-1.358	50.467	0.000318	0.00603
NR_039997	1.037	25.261	0.000319	0.00603
NM_001778	-1.249	62.041	0.000320	0.00605
NM_007215	-0.837	39.304	0.000321	0.00605
NM_021994	-0.857	45.192	0.000325	0.00612
NM_022826	-0.964	63.948	0.000328	0.00617
NM_145865	0.976	29.680	0.000329	0.00617
NR_002582	-1.285	25.482	0.000331	0.00620
NM_024524	-0.966	55.339	0.000335	0.00628
NM_014048	1.059	21.423	0.000336	0.00629
NM_199342	-1.091	43.394	0.000338	0.00631
NM_153380	0.883	34.011	0.000340	0.00633
NR_026803	0.829	46.294	0.000340	0.00633
NM_001295	-1.300	40.903	0.000340	0.00633
NM_017811	-1.257	62.992	0.000343	0.00637
NM_001719	0.832	48.679	0.000347	0.00643
NR_036533	1.609	0.1707	0.000348	0.00645
NM_173824	-1.197	56.313	0.000352	0.00651
NM_001080391	-0.950	67.756	0.000353	0.00652
NM_000923	0.819	48.141	0.000354	0.00653
NM_005236	0.810	40.409	0.000354	0.00653
NM_022917	0.871	33.509	0.000355	0.00653
NM_003202	1.180	21.348	0.000356	0.00654
NM_000544	-1.216	68.117	0.000357	0.00656
NM_003685	0.796	48.827	0.000359	0.00657
NM_021048	0.932	39.910	0.000359	0.00657
NM_003592	-0.918	51.317	0.000360	0.00658
NM_031895	0.825	37.288	0.000363	0.00662
NM_001170794	1.023	44.023	0.000363	0.00662
NM_144622	1.559	0.4896	0.000364	0.00663
NM_018079	-1.121	55.672	0.000364	0.00663

NM_005009	1.152	28.644	0.000366	0.00664
NM_022111	0.824	40.993	0.000366	0.00664
NM_016374	-0.967	60.013	0.000367	0.00664
NM_030647	-1.157	69.426	0.000368	0.00665
NM_000148	0.837	43.492	0.000370	0.00668
NM_002002	1.298	36.440	0.000373	0.00672
NM_178858	1.014	31.110	0.000373	0.00672
NM_014733	-0.944	46.274	0.000374	0.00672
NM_001166	-1.109	73.417	0.000374	0.00672
NM_052941	-1.456	66.832	0.000375	0.00673
NM_017659	0.808	45.049	0.000381	0.00683
NM_181510	0.969	27.730	0.000386	0.00690
NM_001039887	1.121	20.495	0.000388	0.00693
NM_021061	0.868	37.263	0.000390	0.00694
NM_032740	-1.011	28.103	0.000390	0.00694
NM_001130446	-1.880	0.8045	0.000390	0.00694
NM_001135176	-1.004	33.705	0.000392	0.00696
NM_001017998	-1.347	73.138	0.000392	0.00696
NM_018590	-1.104	58.010	0.000393	0.00696
NM_001037637	-1.004	66.398	0.000393	0.00696
NM_001010915	-1.150	64.284	0.000394	0.00697
NM_003795	-1.247	91.000	0.000396	0.00698
NM_014089	-1.095	66.212	0.000397	0.00700
NM_152362	0.837	50.761	0.000401	0.00705
NM_021133	-0.873	51.963	0.000401	0.00705
NM_020972	1.006	34.270	0.000404	0.00709
NM_001001668	0.966	26.030	0.000405	0.00710
NR_033873	1.525	0.7092	0.000410	0.00718
NM_005322	-1.003	36.650	0.000412	0.00720
NR_027291	1.254	39.354	0.000413	0.00721
NM_174909	-0.931	59.260	0.000416	0.00725
NM_015302	0.911	37.951	0.000416	0.00725
NM_014298	1.025	20.968	0.000421	0.00733
NM_175710	-1.548	10.796	0.000423	0.00735
NM_020307	-0.967	63.252	0.000425	0.00737
NM_018710	-1.025	64.937	0.000425	0.00737
NM_000655	-1.128	107.360	0.000427	0.00738
NM_001102406	-0.988	61.418	0.000427	0.00738
NM_000238	1.549	0.7235	0.000429	0.00741
NM_003431	-0.930	38.220	0.000432	0.00745
NM_001144772	-0.877	55.443	0.000433	0.00746

NM_181725	1.074	48.118	0.000438	0.00754
NM_012459	-1.681	25.837	0.000445	0.00765
NM_003314	-0.882	55.533	0.000447	0.00767
NM_021181	-1.412	65.280	0.000447	0.00767
NM_015393	1.598	0.9803	0.000451	0.00771
NM_178454	-0.920	38.431	0.000451	0.00771
NM_016472	-0.874	37.094	0.000452	0.00771
NM_004099	-1.071	79.197	0.000455	0.00774
NM_030666	-1.066	72.487	0.000455	0.00774
NM_020242	-1.452	28.057	0.000457	0.00777
NM_016734	1.384	38.401	0.000459	0.00780
NM_213606	1.004	22.531	0.000460	0.00780
NM_001062	-1.729	37.632	0.000465	0.00788
NM_021136	0.968	38.785	0.000469	0.00793
NM_152269	0.903	58.963	0.000471	0.00796
NM_001128424	-1.093	55.466	0.000473	0.00798
NM_138394	-0.873	41.718	0.000479	0.00807
NM_003798	-2.018	14.406	0.000481	0.00809
NM_173602	-1.067	68.536	0.000481	0.00809
NM_181776	0.944	28.238	0.000484	0.00813
NM_018326	-1.106	70.646	0.000487	0.00817
NM_017694	1.011	31.430	0.000488	0.00817
NM_018456	-1.510	16.970	0.000492	0.00822
NM_006915	-1.006	68.774	0.000492	0.00822
NR_003018	-1.312	69.380	0.000494	0.00824
NM_005880	-0.933	65.016	0.000494	0.00824
NR_040253	1.128	21.629	0.000495	0.00824
NM_022147	-2.231	51.002	0.000497	0.00825
NM_003910	-0.804	47.233	0.000498	0.00827
NM_000761	1.071	26.516	0.000507	0.00840
NM_005192	-1.459	22.382	0.000507	0.00840
NM_001037293	1.103	17.383	0.000509	0.00843
NM_001204094	-0.890	59.062	0.000510	0.00843
NM_002253	1.654	0.1118	0.000514	0.00848
NM_033200	0.801	43.327	0.000526	0.00867
NM_005793	0.826	35.884	0.000529	0.00871
NM_005434	0.946	26.995	0.000531	0.00873
NM_001849	1.110	35.365	0.000533	0.00876
NR_024204	-0.974	44.003	0.000537	0.00880
NM_004350	1.011	60.441	0.000541	0.00886
NM_002024	-0.848	46.257	0.000545	0.00891



NM_005141	1.008	22.365	0.000551	0.00901
NM_001089	1.111	22.661	0.000554	0.00905
NM_013396	-0.918	63.671	0.000555	0.00905
NM_016530	-1.072	82.497	0.000556	0.00906
NM_001099673	-1.505	27.489	0.000558	0.00907
NM_014243	1.387	0.8906	0.000561	0.00911
NM_016013	-1.043	28.371	0.000567	0.00920
NM_153251	-0.961	72.076	0.000570	0.00924
NM_001827	-1.573	12.492	0.000574	0.00928
NM_006313	-1.011	66.164	0.000575	0.00928
NM_002497	-2.400	-0.0333	0.000575	0.00928
NM_004840	-0.846	53.706	0.000576	0.00929
NM_006208	1.066	21.763	0.000577	0.00929
NM_002575	-1.715	11.788	0.000582	0.00937
NM_173469	0.880	39.780	0.000586	0.00941
NR_024357	-2.971	19.199	0.000589	0.00945
NM_000539	1.626	0.8395	0.000590	0.00945
NM_015014	0.894	63.185	0.000593	0.00948
NM_001113756	-1.278	86.959	0.000593	0.00948
NM_001173479	0.873	34.461	0.000595	0.00950
NM_004566	-1.392	58.104	0.000598	0.00951
NM_002221	0.855	56.020	0.000598	0.00951
NM_017414	-2.498	34.255	0.000598	0.00951
NM_152468	0.927	66.191	0.000599	0.00951
NM_014912	-1.013	26.202	0.000600	0.00952
NM_001003801	-1.062	30.917	0.000602	0.00954
NM_001042388	-1.125	60.658	0.000603	0.00954
NM_203281	-1.775	24.079	0.000603	0.00954
NM_001146314	0.856	54.048	0.000608	0.00961
NM_177417	-0.966	41.702	0.000609	0.00962
NM_005332	3.279	23.486	0.000613	0.00966
NM_031419	-1.024	76.171	0.000615	0.00968
NM_205836	-0.928	54.769	0.000619	0.00974
NM_033050	-1.650	13.007	0.000624	0.00980
NM_003377	1.125	29.944	0.000627	0.00984
NM_173551	1.116	19.821	0.000628	0.00984
NM_001014763	0.830	35.475	0.000629	0.00985
NM_024597	0.937	25.792	0.000630	0.00985
NM_207335	0.845	56.695	0.000631	0.00985
NM_006418	-2.177	35.390	0.000632	0.00986
NM_001005850	0.856	40.288	0.000635	0.00988

NM_130839	-0.945	49.877	0.000636	0.00988
NM_004667	0.860	41.510	0.000637	0.00988
NM_012320	1.098	28.944	0.000637	0.00988
NR_003929	0.825	41.639	0.000637	0.00988
NM_001039569	0.801	36.955	0.000641	0.00992
NM_002659	-1.164	70.407	0.000644	0.00997
NM_004367	0.886	35.241	0.000649	0.01003
NM_003531	-1.264	59.064	0.000650	0.01003
NM_001008493	0.830	52.538	0.000651	0.01003
NM_001177506	-0.857	34.388	0.000652	0.01003
NM_002119	0.902	40.861	0.000652	0.01003
NM_020186	-0.872	41.321	0.000655	0.01007
NR_003017	-1.107	71.639	0.000659	0.01011
NM_001013659	0.846	58.063	0.000661	0.01013
NM_001198	-0.874	49.053	0.000662	0.01014
NM_019059	-1.322	56.120	0.000665	0.01018
NM_016304	-1.299	63.830	0.000669	0.01021
NM_014176	-1.321	25.546	0.000669	0.01021
NM_005573	-0.969	39.797	0.000671	0.01023
NM_016817	-1.792	61.018	0.000672	0.01023
NM_021183	-0.967	58.882	0.000680	0.01034
NM_016095	-1.435	14.078	0.000682	0.01036
NM_014585	-1.041	65.660	0.000683	0.01037
NM_022340	0.807	40.190	0.000689	0.01043
NM_001122890	0.887	34.453	0.000689	0.01043
NM_018295	-1.157	69.089	0.000690	0.01043
NR_031688	2.019	0.9232	0.000691	0.01043
NM_003527	-0.945	38.137	0.000691	0.01043
NM_012071	-1.177	37.372	0.000698	0.01052
NM_020655	2.000	0.0356	0.000699	0.01052
NM_018982	-0.883	54.815	0.000701	0.01054
NM_007199	-1.051	48.253	0.000712	0.01070
NM_001079	0.971	52.266	0.000714	0.01070
NM_004054	-1.356	48.750	0.000714	0.01070
NM_020825	1.024	25.656	0.000716	0.01071
NM_003337	-1.096	79.837	0.000717	0.01073
NM_001540	1.002	58.208	0.000723	0.01080
NM_006074	-1.327	83.199	0.000725	0.01082
NM_001025300	-0.801	46.837	0.000732	0.01091
NM_018290	-1.051	47.526	0.000733	0.01091
NM_003805	-0.772	41.339	0.000735	0.01093

NM_012208	-0.760	48.478	0.000736	0.01093
NM_012431	0.835	51.881	0.000737	0.01094
NR_003190	-2.048	36.541	0.000744	0.01103
NM_001033910	0.966	29.346	0.000748	0.01108
NM_001204450	-0.892	42.969	0.000751	0.01109
NR_033738	0.897	60.880	0.000751	0.01109
NM_024430	-1.050	62.078	0.000752	0.01109
NR_026929	1.126	15.048	0.000753	0.01109
NM_057180	-1.010	50.413	0.000753	0.01109
NM_000038	-0.802	51.880	0.000754	0.01109
NM_175883	0.894	27.581	0.000758	0.01113
NM_020125	-1.528	21.155	0.000760	0.01113
NM_173474	-0.832	43.219	0.000761	0.01113
NM_001031690	1.273	11.557	0.000762	0.01113
NM_001193628	0.929	60.656	0.000762	0.01113
NM_152988	0.755	46.480	0.000763	0.01113
NR_002822	-0.936	37.123	0.000763	0.01113
NM_001048183	0.836	54.261	0.000774	0.01128
NM_013242	0.987	21.097	0.000775	0.01128
NM_016056	-0.960	64.897	0.000775	0.01128
NM_001242851	-0.949	51.239	0.000778	0.01130
NM_022166	0.827	49.392	0.000779	0.01131
NM_000453	0.838	33.583	0.000781	0.01133
NM_015894	0.894	44.896	0.000786	0.01138
NM_016481	-0.758	50.012	0.000789	0.01141
NM_032597	-1.136	28.837	0.000791	0.01143
NM_152545	-1.013	35.281	0.000799	0.01153
NM_001040272	1.666	-0.0819	0.000800	0.01154
NM_001193476	-1.693	29.007	0.000801	0.01154
NM_005896	-0.801	44.893	0.000805	0.01157
NR_033928	0.835	32.889	0.000805	0.01157
NM_006694	-0.902	65.832	0.000806	0.01157
NM_001146154	0.820	35.239	0.000807	0.01157
NM_004578	-1.754	-0.2011	0.000808	0.01157
NR_002978	-1.136	31.184	0.000808	0.01157
NM_145698	0.759	50.909	0.000809	0.01157
NM_016098	-0.845	53.907	0.000814	0.01162
NM_017453	-0.812	44.041	0.000815	0.01162
NM_001130842	0.810	45.523	0.000820	0.01169
NM_002525	-0.903	49.633	0.000821	0.01169
NM_148919	-0.958	58.550	0.000822	0.01169

NM_001004339	0.771	38.008	0.000825	0.01172
NM_013302	0.821	46.043	0.000828	0.01174
NM_018145	-1.200	20.669	0.000828	0.01174
NM_001144989	0.764	50.626	0.000831	0.01177
NM_001017928	-1.496	21.356	0.000834	0.01180
NR_002774	0.939	31.378	0.000842	0.01190
NM_144611	0.925	32.355	0.000846	0.01194
NM_005759	0.828	50.045	0.000847	0.01194
NM_000934	1.529	0.5618	0.000850	0.01198
NM_020370	-1.496	16.214	0.000852	0.01199
NM_012198	-1.276	71.923	0.000855	0.01201
NR_027006	0.834	42.750	0.000856	0.01201
NM_152293	0.904	60.274	0.000856	0.01201
NM_198795	1.573	0.0670	0.000859	0.01204
NM_005306	-1.301	91.163	0.000866	0.01210
NM_001098537	1.327	0.5708	0.000866	0.01210
NM_020959	0.929	24.362	0.000866	0.01210
NM_006691	-1.386	12.521	0.000871	0.01213
NM_001143676	1.527	14.327	0.000871	0.01213
NM_152522	-1.009	61.930	0.000871	0.01213
NM_005089	-0.943	39.203	0.000873	0.01213
NM_001039592	1.211	14.260	0.000874	0.01213
NM_001134450	0.968	32.948	0.000874	0.01213
NM_002318	1.106	21.379	0.000888	0.01232
NM_003968	-0.911	65.874	0.000891	0.01234
NM_001199862	0.905	60.261	0.000895	0.01239
NM_021626	-0.980	64.276	0.000897	0.01241
NM_001010922	0.828	35.409	0.000899	0.01242
NM_002894	-1.347	13.980	0.000900	0.01242
NM_198549	0.746	46.289	0.000908	0.01251
NM_173830	-1.211	38.847	0.000908	0.01251
NM_004080	0.748	42.828	0.000912	0.01255
NM_014948	0.787	44.792	0.000915	0.01258
NM_017885	1.022	19.765	0.000917	0.01259
NM_001050	1.312	0.8164	0.000920	0.01262
NR_004390	-1.112	32.609	0.000923	0.01264
NM_001924	-1.251	28.497	0.000929	0.01272
NM_032601	-1.393	0.8917	0.000937	0.01281
NM_006476	-1.198	82.269	0.000947	0.01293
NM_006496	-0.896	67.115	0.000956	0.01304
NR_033801	1.044	23.163	0.000964	0.01314

NM_018316	1.159	15.103	0.000966	0.01315
NM_033397	-0.836	45.439	0.000968	0.01316
NM_153634	-0.980	28.762	0.000969	0.01317
NM_005048	-1.699	12.143	0.000971	0.01318
NM_015020	-1.279	63.589	0.000979	0.01328
NM_198572	-2.049	0.4299	0.000982	0.01328
NM_015433	1.031	20.906	0.000984	0.01328
NM_032122	-0.792	55.849	0.000984	0.01328
NR_029451	1.347	26.998	0.000984	0.01328
NM_000429	1.858	0.1421	0.000984	0.01328
NM_001029896	-1.291	40.436	0.000989	0.01333
NM_178171	1.035	19.143	0.000993	0.01338
NM_003733	-1.838	45.548	0.001010	0.01359
NM_006426	1.602	0.4823	0.001013	0.01362
NM_152903	0.818	35.313	0.001017	0.01365
NM_002609	1.488	19.136	0.001021	0.01369
NM_016353	-0.994	54.716	0.001029	0.01378
NM_000153	-0.801	51.601	0.001033	0.01381
NM_004857	0.791	52.059	0.001033	0.01381
NM_012135	1.272	14.921	0.001038	0.01387
NR_002962	-1.739	61.814	0.001040	0.01388
NM_016230	-0.865	47.439	0.001044	0.01392
NM_005133	0.915	30.694	0.001050	0.01399
NM_019053	-0.978	54.950	0.001053	0.01402
NM_006442	-0.981	77.021	0.001057	0.01403
NM_001102426	-0.924	37.834	0.001057	0.01403
NM_001134651	-1.117	74.517	0.001062	0.01409
NM_032528	0.872	42.765	0.001063	0.01409
NM_000108	-0.726	46.061	0.001067	0.01413
NM_001127443	-0.981	64.117	0.001072	0.01417
NM_173165	0.872	67.621	0.001072	0.01417
NM_020879	-1.080	41.394	0.001081	0.01427
NM_012106	0.741	46.466	0.001084	0.01430
NM_022773	0.852	36.873	0.001088	0.01433
NM_001781	-1.189	50.422	0.001097	0.01444
NM_024011	-0.817	43.264	0.001109	0.01458
NM_173632	-0.784	52.724	0.001110	0.01458
NM_138636	-0.990	69.541	0.001113	0.01461
NM_000093	1.750	0.0858	0.001121	0.01469
NR_024007	1.039	21.312	0.001132	0.01482
NR_002791	0.745	40.885	0.001133	0.01483

NM_003895	-0.840	37.979	0.001141	0.01490
NR_033860	0.824	39.926	0.001142	0.01490
NM_152995	-1.270	39.225	0.001142	0.01490
NM_022760	0.850	40.839	0.001144	0.01491
NM_001002026	1.580	0.0592	0.001145	0.01491
NM_005746	-1.224	117.342	0.001149	0.01495
NM_005503	1.056	32.091	0.001152	0.01497
NM_002562	-0.755	46.205	0.001153	0.01497
NR_026904	0.786	40.118	0.001162	0.01507
NM_182569	0.831	58.906	0.001170	0.01516
NM_015132	-1.011	56.750	0.001172	0.01517
NM_181501	-1.074	33.884	0.001174	0.01518
NM_172037	0.749	41.319	0.001179	0.01520
NM_016018	-0.999	70.564	0.001179	0.01520
NM_021966	1.207	39.887	0.001179	0.01520
NM_018976	-0.889	72.201	0.001180	0.01520
NM_001013647	0.764	38.570	0.001181	0.01520
NM_017631	-1.688	50.521	0.001185	0.01523
NM_001174156	-0.753	47.852	0.001186	0.01523
NM_194291	-0.763	52.310	0.001189	0.01526
NM_017518	0.962	25.779	0.001190	0.01526
NR_036538	-1.475	0.6281	0.001192	0.0153
NM_017565	-1.752	0.1768	0.001192	0.0153
NM_001172087	1.102	18.082	0.001193	0.0153
NM_004712	-0.856	41.635	0.001200	0.0153
NM_173547	0.788	45.154	0.001203	0.0153
NM_002640	-0.876	34.131	0.001214	0.0155
NM_014616	-1.118	72.642	0.001218	0.0155
NM_206967	1.000	20.950	0.001219	0.0155
NM_001785	-1.394	72.867	0.001228	0.0156
NM_001135705	0.934	29.988	0.001229	0.0156
NM_018222	1.098	12.908	0.001234	0.0157
NM_001085487	-0.750	47.912	0.001238	0.0157
NR_003288	0.808	54.549	0.001240	0.0157
NM_006732	1.281	12.236	0.001247	0.0158
NM_000895	-1.158	64.790	0.001250	0.0158
NM_001080954	-1.098	32.555	0.001264	0.0160
NM_020717	0.726	48.963	0.001265	0.0160
NM_152682	-0.809	33.433	0.001273	0.0160
NM_001032393	-0.750	53.860	0.001275	0.0161
NM_032554	0.814	33.801	0.001282	0.0161

NM_031890	-1.200	58.472	0.001293	0.0163
NM_001105538	0.758	41.714	0.001297	0.0163
NM_001195215	-0.900	39.609	0.001309	0.0164
NM_001199107	0.715	46.349	0.001309	0.0164
NM_207396	0.824	31.584	0.001310	0.0164
NM_078626	-1.059	30.622	0.001313	0.0164
NM_032016	-1.029	48.496	0.001316	0.0165
NM_004419	-1.047	34.759	0.001327	0.0166
NM_004000	-1.089	29.855	0.001330	0.0166
NM_032856	0.921	23.272	0.001332	0.0166
NM_021088	0.779	56.276	0.001338	0.0167
NM_003954	0.779	40.545	0.001343	0.0167
NM_000045	-2.101	41.066	0.001351	0.0168
NM_006577	-1.149	42.641	0.001359	0.0169
NM_153188	-0.875	37.203	0.001360	0.0169
NR_034090	1.531	35.388	0.001360	0.0169
NM_031427	0.749	44.753	0.001372	0.0170
NM_001195833	0.867	29.517	0.001374	0.0170
NM_001786	-1.748	11.992	0.001377	0.0170
NM_002883	0.863	29.714	0.001381	0.0170
NR_034083	1.203	13.751	0.001382	0.0170
NM_001100913	0.726	47.501	0.001385	0.0171
NM_001195248	-0.787	34.931	0.001388	0.0171
NM_001031698	1.438	11.691	0.001394	0.0171
NM_001866	-1.386	44.824	0.001394	0.0171
NM_030774	1.054	18.902	0.001402	0.0172
NM_006608	-1.239	34.180	0.001403	0.0172
NM_152732	-1.854	0.4979	0.001407	0.0172
NR_024434	1.429	0.6478	0.001415	0.0173
NM_000801	-1.006	83.076	0.001418	0.0174
NM_173518	0.951	23.845	0.001427	0.0174
NM_001206426	-1.135	41.561	0.001427	0.0174
NM_015201	0.858	32.046	0.001427	0.0174
NM_002787	-1.029	42.533	0.001431	0.0174
NM_004388	-0.937	72.824	0.001432	0.0174
NM_012393	0.912	24.625	0.001434	0.0174
NM_207360	0.769	53.883	0.001435	0.0174
NM_000355	-1.509	19.683	0.001438	0.0175
NM_203301	-0.887	39.930	0.001439	0.0175
NM_016623	-1.048	68.683	0.001452	0.0176
NR_038269	-1.414	19.049	0.001456	0.0176

NR_026801	0.761	46.063	0.001463	0.0177
NM_001134659	1.159	13.246	0.001468	0.0178
NM_000511	0.799	32.428	0.001470	0.0178
NM_001136046	-1.147	19.375	0.001472	0.0178
NR_003108	-0.784	38.906	0.001479	0.0178
NM_207371	0.918	28.432	0.001481	0.0178
NM_138797	0.791	33.850	0.001485	0.0179
NM_015055	0.910	55.217	0.001488	0.0179
NM_030979	0.783	56.258	0.001488	0.0179
NM_001025108	0.890	35.831	0.001493	0.0179
NM_015147	0.757	53.091	0.001501	0.0180
NM_014600	1.122	29.208	0.001502	0.0180
NM_182705	0.883	30.737	0.001506	0.0180
NR_038425	0.915	23.573	0.001507	0.0180
NR_024349	0.786	56.944	0.001508	0.0180
NM_201348	0.970	23.471	0.001509	0.0180
NM_005801	-1.009	98.808	0.001512	0.0180
NM_001080409	0.842	30.234	0.001517	0.0181
NM_198794	-1.033	38.193	0.001517	0.0181
NM_015050	-0.961	58.800	0.001520	0.0181
NM_052951	-0.914	49.225	0.001523	0.0181
NM_144723	-1.103	78.401	0.001523	0.0181
NM_005783	-0.892	30.651	0.001531	0.0182
NM_022457	-0.931	74.930	0.001538	0.0182
NM_007365	-1.510	71.350	0.001541	0.0183
NM_014316	0.827	58.805	0.001544	0.0183
NM_014819	-1.048	74.648	0.001550	0.0183
NM_003776	-1.142	35.777	0.001563	0.0185
NM_022777	0.846	33.137	0.001577	0.0186
NM_014506	-0.946	49.228	0.001580	0.0186
NR_038859	0.961	29.129	0.001584	0.0187
NM_003480	1.068	25.455	0.001593	0.0188
NM_001123168	-1.747	0.4317	0.001600	0.0188
NM_133456	0.757	55.179	0.001603	0.0188
NM_144658	-0.908	77.289	0.001604	0.0188
NM_001114598	1.346	0.7653	0.001614	0.0189
NM_006859	0.911	23.072	0.001617	0.0190
NM_004551	-0.899	61.775	0.001620	0.0190
NM_007118	0.867	39.552	0.001624	0.0190
NM_020443	1.054	17.249	0.001626	0.0190
NR_002773	1.384	0.3204	0.001627	0.0190



NM_018169	-1.073	83.037	0.001628	0.0190
NM_152756	-0.844	66.346	0.001629	0.0190
NM_012323	1.129	16.980	0.001638	0.0191
NM_024700	0.753	46.741	0.001644	0.0191
NM_005916	0.729	39.455	0.001648	0.0192
NM_172230	0.812	36.966	0.001650	0.0192
NM_004863	-1.121	69.616	0.001654	0.0192
NM_006278	-0.858	38.450	0.001657	0.0192
NM_005875	-1.028	88.036	0.001662	0.0193
NM_001033723	1.383	0.5819	0.001663	0.0193
NM_018975	-1.074	66.515	0.001670	0.0193
NM_016399	-0.949	34.096	0.001676	0.0194
NM_013237	-0.953	71.786	0.001678	0.0194
NR_027130	0.724	45.644	0.001679	0.0194
NR_024333	0.855	30.500	0.001682	0.0194
NM_001034024	0.754	38.803	0.001689	0.0194
NM_173826	-0.958	24.436	0.001690	0.0194
NM_007166	-1.008	57.466	0.001690	0.0194
NM_147192	1.175	14.310	0.001694	0.0194
NM_005643	-0.855	35.216	0.001695	0.0194
NM_014283	-0.783	52.786	0.001696	0.0194
NM_003845	-2.010	0.7507	0.001696	0.0194
NM_138393	1.766	-0.0374	0.001703	0.0195
NM_178422	0.872	44.201	0.001704	0.0195
NM_138278	0.852	27.808	0.001709	0.0195
NM_001008485	0.760	37.695	0.001711	0.0195
NM_207585	-0.897	75.168	0.001712	0.0195
NM_032214	0.851	47.115	0.001716	0.0196
NM_021963	1.093	11.208	0.001721	0.0196
NM_005803	-1.198	77.107	0.00172	0.0196
NM_005002	-0.753	51.374	0.00172	0.0196
NM_025152	0.804	48.165	0.00173	0.0196
NR_034089	0.925	33.517	0.00173	0.0196
NM_004894	-1.229	64.207	0.00173	0.0197
NR_027058	0.707	40.568	0.00174	0.0197
NM_007073	0.816	38.452	0.00174	0.0197
NM_013254	-0.912	58.639	0.00174	0.0197
NM_016135	-2.825	18.387	0.00175	0.0198
NM_004432	0.762	36.165	0.00176	0.0199
NM_152753	1.394	0.2657	0.00177	0.0200
NM_004665	-1.238	87.291	0.00177	0.0200

NM_152309	-0.919	76.775	0.00178	0.0200
NM_001042552	0.832	70.285	0.00178	0.0200
NM_001048205	-1.048	36.588	0.00178	0.0200
NM_016466	0.866	26.955	0.00178	0.0201
NM_000641	1.007	14.930	0.00180	0.0202
NR_024377	1.125	15.901	0.00180	0.0202
NM_182557	0.737	44.487	0.00182	0.0204
NM_001124	-1.019	61.658	0.00182	0.0204
NM_001142864	0.853	51.454	0.00184	0.0206
NM_153608	0.753	48.423	0.00184	0.0206
NM_001190972	-1.367	17.580	0.00184	0.0206
NM_001730	-1.050	26.331	0.00184	0.0206
NM_001098831	0.851	24.479	0.00185	0.0207
NR_002227	1.123	13.679	0.00186	0.0207
NM_001003713	-0.921	74.123	0.00188	0.0210
NM_152658	0.940	19.546	0.00188	0.0210
NM_001974	-1.453	63.847	0.00189	0.0210
NM_023931	0.769	35.406	0.00189	0.0211
NM_006332	-0.965	103.531	0.00190	0.0211
NM_020762	0.930	20.577	0.00190	0.0211
NM_003764	-0.955	70.599	0.00190	0.0211
NR_004378	-1.312	57.021	0.00191	0.0211
NM_152371	0.812	30.512	0.00191	0.0211
NM_006653	-0.903	28.569	0.00191	0.0211
NM_024627	0.917	25.089	0.00193	0.0213
NM_032369	0.702	44.909	0.00193	0.0213
NM_153326	-0.870	36.710	0.00195	0.0215
NM_018140	1.008	24.399	0.00196	0.0216
NM_014141	1.422	0.9211	0.00197	0.0217
NM_001085481	-0.922	71.476	0.00197	0.0217
NM_015054	-0.881	49.959	0.00198	0.0217
NM_001008910	-0.791	40.243	0.00198	0.0217
NM_004302	-1.190	51.349	0.00198	0.0217
NM_170737	-1.109	81.855	0.00200	0.0219
NM_006024	-0.873	30.571	0.00200	0.0219
NM_014787	-1.335	38.557	0.00201	0.0220
NM_022113	-1.859	0.0646	0.00201	0.0220
NM_020161	0.984	14.510	0.00201	0.0220
NM_015151	0.832	64.929	0.00202	0.0220
NM_016058	-1.081	31.093	0.00202	0.0220
NM_015967	-0.800	61.275	0.00202	0.0221

NM_001127219	1.070	11.536	0.00203	0.0221
NM_004881	-1.418	10.833	0.00203	0.0221
NM_000712	-0.963	48.019	0.00203	0.0221
NM_013289	2.140	16.398	0.00204	0.0222
NM_014943	0.747	55.949	0.00205	0.0222
NM_032501	0.746	48.460	0.00206	0.0223
NM_013275	0.738	51.006	0.00206	0.0223
NM_175065	-0.753	46.771	0.00206	0.0223
NM_001039355	1.111	27.562	0.00206	0.0223
NM_014000	1.366	19.531	0.00206	0.0223
NM_001569	0.882	27.993	0.00208	0.0224
NM_004071	-0.838	74.217	0.00208	0.0225
NM_024948	-0.923	55.082	0.00211	0.0228
NM_152329	-0.896	29.506	0.00211	0.0228
NM_022079	-0.758	58.599	0.00212	0.0228
NM_016614	-1.004	70.666	0.00213	0.0229
NM_003339	-0.910	72.494	0.00213	0.0229
NM_138287	-0.848	64.672	0.00214	0.0230
NR_000025	-1.486	76.251	0.00215	0.0230
NM_004079	-0.974	106.981	0.00215	0.0230
NM_000963	-0.797	52.757	0.00215	0.0231
NM_019044	-0.742	50.088	0.00215	0.0231
NM_001008737	0.770	57.487	0.00216	0.0231
NM_138413	0.735	43.050	0.00216	0.0231
NM_000139	1.104	29.980	0.00216	0.0231
NM_003313	-1.108	68.048	0.00216	0.0231
NM_005967	1.010	25.603	0.00217	0.0231
NM_199044	0.776	32.456	0.00217	0.0231
NM_023071	0.678	43.626	0.00217	0.0231
NM_080749	1.345	0.5004	0.00217	0.0231
NM_022406	-1.157	31.656	0.00218	0.0231
NM_001033925	-0.730	49.988	0.00218	0.0231
NM_002080	0.779	31.021	0.00218	0.0232
NM_002027	-0.877	62.985	0.00219	0.0232
NM_001135178	-0.875	30.251	0.00220	0.0233
NM_018482	-1.100	81.652	0.00220	0.0233
NM_020682	0.894	66.515	0.00221	0.0234
NR_038460	0.847	25.219	0.00222	0.0234
NM_178868	1.464	10.727	0.00222	0.0234
NM_012161	-0.919	87.530	0.00222	0.0234
NM_021964	-0.811	38.659	0.00222	0.0234

NM_016520	-1.261	97.174	0.00222	0.0234
NR_024236	0.829	30.323	0.00223	0.0235
NM_001144825	-1.181	61.970	0.00223	0.0235
NM_003793	0.917	25.212	0.00223	0.0235
NM_007111	-1.210	56.273	0.00223	0.0235
NM_003621	-1.023	35.401	0.00225	0.0236
NM_032571	-1.172	47.592	0.00226	0.0237
NM_201999	-0.817	39.378	0.00227	0.0238
NM_001146	1.233	19.265	0.00227	0.0238
NM_173648	0.802	33.248	0.00227	0.0238
NM_001012507	-1.790	-0.0778	0.00229	0.0239
NM_014516	0.781	45.287	0.00229	0.0240
NM_001519	0.876	32.265	0.00230	0.0240
NM_003653	-0.842	60.813	0.00231	0.0241
NM_014991	-1.115	61.345	0.00232	0.0242
NM_012083	-0.920	86.242	0.00233	0.0243
NM_002806	-1.137	61.509	0.00233	0.0243
NM_182578	-2.039	27.862	0.00233	0.0243
NM_015264	-0.871	64.670	0.00235	0.0245
NM_020954	-0.981	74.265	0.00236	0.0245
NM_023072	1.079	16.577	0.00236	0.0245
NM_002765	-1.077	20.984	0.00236	0.0245
NM_021970	-0.798	51.968	0.00236	0.0245
NM_152862	-0.890	101.323	0.00236	0.0245
NM_001172477	-0.897	36.381	0.00237	0.0245
NM_020524	0.876	67.852	0.00237	0.0245
NM_015395	0.890	31.859	0.00237	0.0245
NM_004669	0.969	34.031	0.00237	0.0245
NM_001242397	-0.724	44.563	0.00238	0.0246
NM_152836	-0.949	38.147	0.00239	0.0246
NM_001067	-1.227	10.548	0.00239	0.0246
NM_020947	0.717	39.547	0.00239	0.0246
NR_003001	-1.213	79.505	0.00239	0.0246
NM_003072	0.747	59.104	0.00240	0.0247
NM_198880	0.690	43.638	0.00240	0.0247
NM_016463	0.958	34.156	0.00241	0.0248
NR_002921	-1.222	32.171	0.00243	0.0249
NM_006042	1.210	13.993	0.00243	0.0249
NM_203282	-0.722	41.270	0.00243	0.0249
NM_023078	0.864	28.280	0.00244	0.0249
NM_152633	-1.003	21.828	0.00245	0.0250

NR_033296	0.994	21.316	0.00246	0.0251
NM_014157	0.832	33.996	0.00247	0.0252
NM_080748	-0.743	40.978	0.00248	0.0252
NM_001174103	0.899	22.288	0.00248	0.0253
NM_024594	-0.745	53.993	0.00248	0.0253
NM_032228	-0.835	57.637	0.00249	0.0253
NM_030895	0.855	26.652	0.00249	0.0253
NM_000593	-1.169	78.908	0.00249	0.0253
NM_001130924	1.030	13.145	0.00250	0.0253
NM_001174147	1.029	13.519	0.00250	0.0253
NM_001105556	-0.975	78.345	0.00250	0.0254
NM_012336	-0.953	57.412	0.00250	0.0254
NM_012239	0.866	23.163	0.00251	0.0254
NM_005017	-0.819	56.193	0.00252	0.0255
NM_152524	-1.188	0.7754	0.00252	0.0255
NM_001987	-0.822	71.339	0.00252	0.0255
NM_005490	0.809	39.484	0.00254	0.0256
NM_001177382	-0.798	30.148	0.00255	0.0257
NM_025190	0.745	47.433	0.00255	0.0257
NM_001127217	1.177	0.7177	0.00255	0.0257
NM_016042	-0.730	50.982	0.00257	0.0257
NM_025181	-0.701	52.024	0.00257	0.0257
NM_175884	-0.982	42.126	0.00257	0.0257
NM_014505	0.806	30.100	0.00257	0.0257
NM_033119	0.840	24.467	0.00257	0.0257
NM_032514	-1.082	43.150	0.00257	0.0257
NM_001003841	-2.635	16.301	0.00257	0.0257
NM_182612	0.718	56.581	0.00257	0.0257
NM_001889	0.947	32.069	0.00258	0.0258
NM_022893	0.951	41.971	0.00258	0.0258
NM_001201543	0.794	59.534	0.00258	0.0258
NM_001444	-0.735	44.345	0.00260	0.0260
NR_026844	-0.888	67.666	0.00261	0.0260
NM_001995	-1.305	90.033	0.00261	0.0260
NM_014400	1.267	10.759	0.00262	0.0261
NM_005213	-1.808	15.648	0.00262	0.0261
NM_003816	-0.896	36.309	0.00263	0.0262
NM_153638	-0.694	45.738	0.00264	0.0262
NM_001129907	0.987	18.290	0.00264	0.0262
NM_133465	-1.393	23.279	0.00264	0.0262
NM_033402	-1.262	16.790	0.00265	0.0263

NM_001130987	-1.361	66.576	0.00266	0.0263
NM_017781	1.231	0.8316	0.00267	0.0264
NM_000270	-1.135	55.452	0.00267	0.0264
NM_006931	-1.110	85.057	0.00267	0.0264
NM_003884	-0.850	66.739	0.00268	0.0264
NM_144669	-1.207	72.993	0.00270	0.0266
NM_005449	0.877	67.302	0.00270	0.0266
NM_001002841	-1.066	65.495	0.00271	0.0267
NM_002106	-0.862	73.174	0.00272	0.0268
NM_182908	1.400	13.500	0.00273	0.0268
NM_153370	1.061	18.982	0.00274	0.0270
NM_006238	0.682	44.458	0.00275	0.0270
NM_015150	0.785	41.940	0.00275	0.0270
NM_001174136	1.219	0.8509	0.00275	0.0270
NM_001080383	0.726	42.674	0.00275	0.0270
NM_001465	-0.821	87.622	0.00275	0.0270
NM_004708	-0.824	44.992	0.00277	0.0271
NM_024808	-1.170	18.797	0.00277	0.0271
NR_036447	0.809	51.310	0.00277	0.0271
NM_001867	-1.003	57.153	0.00278	0.0271
NM_002096	0.683	46.486	0.00278	0.0271
NM_017744	-1.426	0.6108	0.00279	0.0272
NM_021965	1.699	25.434	0.00279	0.0272
NM_152386	1.353	0.4279	0.00281	0.0274
NM_001135919	-0.737	48.551	0.00281	0.0274
NR_001545	1.831	23.885	0.00282	0.0274
NM_145203	-1.491	29.146	0.00282	0.0274
NM_017873	0.691	43.400	0.00283	0.0274
NM_014331	0.678	47.536	0.00283	0.0274
NM_001122608	-0.888	29.402	0.00283	0.0274
NM_003295	-1.066	107.497	0.00284	0.0275
NM_032478	0.834	35.091	0.00285	0.0275
NM_001005922	1.310	13.891	0.00285	0.0275
NM_020381	0.757	37.013	0.00285	0.0275
NM_175068	1.666	20.812	0.00285	0.0275
NM_019607	1.173	0.9677	0.00285	0.0275
NM_001085429	0.770	42.429	0.00285	0.0275
NM_017847	-1.069	20.617	0.00286	0.0275
NM_005435	0.911	26.045	0.00286	0.0275
NM_012395	-0.852	52.026	0.00287	0.0276
NM_002867	0.725	54.613	0.00288	0.0277

NM_005091	-1.681	68.535	0.00289	0.0277
NM_022750	-1.176	57.518	0.00289	0.0277
NM_021228	0.724	42.869	0.00289	0.0277
NM_001289	-1.255	36.937	0.00289	0.0277
NM_016944	0.958	27.588	0.00289	0.0277
NM_001242737	0.854	32.049	0.00291	0.0279
NM_022818	-0.904	71.713	0.00292	0.0279
NR_002576	-1.293	52.981	0.00292	0.0279
NM_030915	0.751	49.022	0.00294	0.0281
NM_173561	1.031	16.428	0.00295	0.0282
NM_018283	0.730	35.178	0.00296	0.0283
NM_004339	-1.015	61.380	0.00297	0.0283
NM_001130415	0.807	24.611	0.00297	0.0283
NR_033997	0.757	37.917	0.00297	0.0283
NM_012218	0.788	64.230	0.00299	0.0284
NM_016448	-1.565	0.8820	0.00300	0.0285
NM_025054	-0.793	52.474	0.00300	0.0285
NM_001010987	-1.413	56.242	0.00301	0.0285
NM_002800	-1.087	80.076	0.00301	0.0285
NM_005070	1.479	0.2365	0.00301	0.0286
NR_026790	0.727	36.913	0.00302	0.0286
NM_014498	-1.509	10.090	0.00302	0.0286
NM_198584	0.813	30.122	0.00302	0.0286
NM_018279	0.719	45.457	0.00303	0.0286
NM_001097633	-0.698	41.736	0.00303	0.0286
NM_144973	0.799	27.230	0.00304	0.0286
NM_032312	-1.035	20.272	0.00304	0.0286
NM_004335	-1.271	78.343	0.00305	0.0288
NM_001080414	0.716	55.159	0.00305	0.0288
NM_032442	0.897	22.309	0.00306	0.0288
NM_002966	0.675	50.493	0.00306	0.0288
NM_022897	-1.075	33.314	0.00306	0.0288
NM_001145277	0.795	57.398	0.00309	0.0290
NM_019109	0.724	42.136	0.00309	0.0290
NM_002902	-0.913	39.736	0.00309	0.0290
NM_022754	0.689	50.195	0.00310	0.0291
NM_001636	0.966	74.589	0.00313	0.0293
NM_004373	-0.836	75.464	0.00314	0.0294
NM_145901	0.701	45.200	0.00315	0.0294
NM_001100876	0.672	45.910	0.00315	0.0294
NM_018420	-0.962	39.930	0.00315	0.0295

NM_003950	0.982	21.622	0.00316	0.0295
NM_001174108	-0.829	71.790	0.00316	0.0295
NM_001199346	-1.126	33.377	0.00316	0.0295
NR_034125	0.910	20.340	0.00317	0.0295
NR_036573	1.063	14.211	0.00317	0.0295
NR_033908	0.879	32.711	0.00318	0.0296
NM_000455	-0.985	64.763	0.00319	0.0297
NM_001039535	0.732	57.256	0.00320	0.0297
NR_023386	0.790	40.265	0.00324	0.0300
NM_006737	1.626	10.897	0.00325	0.0302
NR_040021	0.775	36.140	0.00326	0.0302
NM_016025	-1.061	71.719	0.00327	0.0303
NM_018011	-0.830	65.781	0.00327	0.0303
NR_003262	0.671	43.629	0.00328	0.0303
NM_015303	-0.818	68.363	0.00329	0.0304
NM_005412	0.712	36.164	0.00329	0.0304
NR_026806	1.072	10.671	0.00330	0.0305
NM_001130079	-1.550	42.629	0.00331	0.0305
NM_006948	-0.736	49.813	0.00332	0.0306
NM_005127	-1.548	50.860	0.00333	0.0307
NM_020642	0.690	41.363	0.00334	0.0307
NM_021167	0.678	45.430	0.00335	0.0308
NM_020704	0.857	24.156	0.00335	0.0308
NR_002998	-0.838	46.221	0.00335	0.0308
NM_006266	0.724	53.546	0.00339	0.0311
NM_014203	-1.060	78.632	0.00340	0.0312
NM_001007794	-0.687	46.664	0.00340	0.0312
NM_004124	-0.773	49.032	0.00341	0.0312
NM_001114752	-0.947	32.622	0.00341	0.0312
NM_006327	-0.930	41.160	0.00341	0.0312
NM_014938	0.924	34.236	0.00341	0.0312
NM_014039	-0.770	46.602	0.00342	0.0312
NM_004925	0.803	41.783	0.00342	0.0312
NM_014248	-0.970	60.433	0.00342	0.0313
NM_013444	-0.871	73.993	0.00343	0.0313
NR_002710	0.909	16.785	0.00343	0.0313
NM_198275	-1.339	68.650	0.00344	0.0313
NM_001001802	1.203	19.101	0.00344	0.0313
NM_001144952	0.959	29.960	0.00344	0.0313
NM_014412	-0.729	41.668	0.00344	0.0313
NM_133460	1.248	0.5122	0.00345	0.0314



NM_016126	-0.877	39.888	0.00346	0.0314
NM_001128324	-0.777	36.338	0.00347	0.0314
NM_015042	0.707	47.939	0.00347	0.0314
NM_133378	0.726	34.115	0.00347	0.0314
NM_182633	0.715	39.269	0.00349	0.0316
NM_058241	-0.718	51.299	0.00349	0.0316
NR_033410	-1.074	40.714	0.00350	0.0316
NM_019037	-0.834	32.528	0.00350	0.0316
NM_018221	-0.791	70.156	0.00350	0.0316
NM_030650	-1.093	38.424	0.00352	0.0317
NM_180991	-1.106	51.033	0.00353	0.0318
NR_015395	-0.849	47.761	0.00354	0.0319
NM_133459	0.779	29.454	0.00354	0.0319
NR_036586	0.789	27.557	0.00354	0.0319
NM_012099	0.789	34.197	0.00355	0.0319
NM_013239	0.915	25.408	0.00356	0.0320
NM_001757	-0.933	38.564	0.00356	0.0320
NM_006235	0.852	60.108	0.00357	0.0321
NM_017560	0.998	19.852	0.00358	0.0321
NM_006761	-0.869	81.834	0.00359	0.0322
NM_024419	-0.835	59.006	0.00360	0.0322
NM_006772	0.719	42.690	0.00360	0.0322
NM_016112	0.963	14.733	0.00360	0.0322
NM_001572	-1.645	70.019	0.00362	0.0324
NM_012191	1.203	0.4111	0.00362	0.0324
NM_018048	-0.855	33.440	0.00363	0.0324
NM_032717	-1.133	60.188	0.00364	0.0324
NM_004536	-1.122	65.093	0.00365	0.0325
NM_022365	-0.831	48.953	0.00365	0.0325
NM_033212	1.057	14.147	0.00366	0.0326
NM_182487	0.779	32.334	0.00366	0.0326
NM_001040441	0.667	50.035	0.00366	0.0326
NM_020196	0.653	46.402	0.00367	0.0326
NM_080670	0.678	51.717	0.00368	0.0326
NM_001008237	-1.126	10.586	0.00369	0.0327
NM_001162371	0.831	32.148	0.00370	0.0328
NM_006087	1.375	0.0420	0.00370	0.0328
NM_021205	-0.883	32.988	0.00373	0.0330
NM_004048	-1.118	130.567	0.00373	0.0330
NM_005980	-2.770	68.399	0.00375	0.0331
NM_020402	1.436	0.0309	0.00377	0.0333

NM_004831	0.835	23.446	0.00378	0.0334
NM_024847	0.887	20.446	0.00378	0.0334
NM_002702	0.835	36.241	0.00379	0.0334
NM_006109	-0.695	49.293	0.00380	0.0335
NM_080597	-1.313	37.373	0.00382	0.0337
NM_001696	-0.765	63.798	0.00383	0.0338
NM_206927	-0.733	36.203	0.00384	0.0338
NR_037630	-0.883	48.487	0.00385	0.0339
NM_198582	0.744	32.863	0.00385	0.0339
NM_001145191	-0.735	36.006	0.00386	0.0339
NM_001034841	0.655	40.555	0.00391	0.0343
NM_007347	0.675	40.163	0.00392	0.0344
NM_021255	-0.948	62.835	0.00392	0.0344
NM_017563	0.647	44.044	0.00393	0.0344
NR_024582	0.702	39.682	0.00394	0.0344
NM_001143821	0.698	36.627	0.00394	0.0344
NM_176814	-0.688	54.919	0.00395	0.0345
NM_007049	-0.821	68.039	0.00395	0.0345
NM_153046	-1.044	26.646	0.00397	0.0347
NM_207103	-0.979	68.227	0.00398	0.0347
NM_001005920	0.669	45.996	0.00399	0.0348
NM_005514	-3.714	89.898	0.00400	0.0349
NM_001013663	-0.825	42.735	0.00400	0.0349
NM_170699	-1.050	49.212	0.00401	0.0349
NM_005165	0.804	35.202	0.00401	0.0349
NM_023068	-2.133	11.472	0.00404	0.0351
NM_020244	-0.970	67.806	0.00404	0.0351
NR_015427	0.764	26.747	0.00405	0.0351
NM_002641	-0.976	16.348	0.00405	0.0351
NM_002463	-0.844	48.534	0.00406	0.0352
NM_025135	1.393	0.9082	0.00406	0.0352
NM_000890	0.679	50.704	0.00407	0.0353
NM_002128	-0.883	33.146	0.00408	0.0353
NR_024567	0.850	31.477	0.00408	0.0353
NM_025072	0.719	35.216	0.00409	0.0353
NM_003236	-0.815	31.130	0.00409	0.0353
NM_001141947	-1.163	46.085	0.00410	0.0354
NR_033861	0.799	26.545	0.00411	0.0355
NM_001498	-1.060	52.106	0.00412	0.0355
NM_001145542	0.854	30.076	0.00413	0.0356
NM_001123040	0.678	39.245	0.00415	0.0357

NM_001015072	-0.669	36.059	0.00415	0.0357
NM_052865	-0.783	28.315	0.00416	0.0358
NR_033322	0.683	47.161	0.00417	0.0358
NR_040040	0.725	46.526	0.00418	0.0359
NM_014727	0.689	49.904	0.00423	0.0362
NM_138924	1.141	17.867	0.00424	0.0364
NR_003950	0.806	30.339	0.00425	0.0364
NM_005955	-0.759	55.777	0.00426	0.0364
NM_003307	-1.789	43.102	0.00426	0.0364
NM_173544	1.207	14.374	0.00426	0.0364
NM_032490	-1.128	32.919	0.00427	0.0364
NM_152460	1.066	0.8226	0.00427	0.0364
NM_173667	0.723	29.810	0.00427	0.0364
NM_031449	0.662	49.549	0.00428	0.0365
NM_001142564	1.093	15.351	0.00430	0.0366
NM_015918	-0.826	43.687	0.00430	0.0366
NM_206926	0.637	41.673	0.00430	0.0366
NM_001166373	-0.815	54.014	0.00433	0.0368
NM_006973	-1.282	31.351	0.00433	0.0368
NM_014321	0.758	38.789	0.00433	0.0368
NM_024620	0.687	35.979	0.00433	0.0368
NM_198147	0.667	44.632	0.00433	0.0368
NM_052932	-1.110	81.492	0.00434	0.0368
NM_001009608	-0.699	42.666	0.00434	0.0368
NM_000349	0.719	33.791	0.00436	0.0369
NM_005534	-0.942	66.912	0.00436	0.0369
NR_002222	-0.807	43.776	0.00437	0.0370
NM_001105573	0.688	48.023	0.00438	0.0370
NM_017910	-1.086	19.544	0.00438	0.0370
NM_002514	1.380	23.896	0.00438	0.0370
NM_016147	-1.072	22.260	0.00438	0.0370
NR_003008	-1.303	75.099	0.00440	0.0370
NR_037847	0.948	13.943	0.00440	0.0370
NM_001114133	0.730	38.886	0.00442	0.0372
NM_012328	-0.660	38.203	0.00443	0.0373
NR_026899	-0.736	57.511	0.00443	0.0373
NM_173855	1.205	12.496	0.00444	0.0373
NR_023915	1.071	19.303	0.00444	0.0373
NM_138389	0.702	36.601	0.00444	0.0373
NM_139018	-0.771	40.814	0.00444	0.0373
NM_173573	0.931	18.159	0.00446	0.0374

NM_007159	-0.690	38.736	0.00446	0.0374
NM_004741	0.693	52.154	0.00447	0.0374
NM_003789	0.762	37.635	0.00447	0.0374
NM_014705	-1.183	25.401	0.00447	0.0374
NM_080841	-0.750	60.589	0.00448	0.0375
NM_004911	0.807	28.886	0.00449	0.0375
NM_001195755	0.936	16.767	0.00450	0.0375
NM_018164	-0.884	37.326	0.00450	0.0375
NM_002120	0.896	39.080	0.00450	0.0376
NM_001042600	0.757	64.276	0.00451	0.0376
NM_080664	0.675	43.459	0.00452	0.0376
NM_004418	1.219	31.295	0.00453	0.0377
NM_018346	0.724	39.565	0.00453	0.0377
NM_001099279	-0.919	19.785	0.00454	0.0378
NM_023011	0.654	44.861	0.00455	0.0378
NM_020854	-0.619	46.294	0.00456	0.0379
NM_005975	0.692	38.084	0.00458	0.0380
NM_006847	-1.015	31.169	0.00459	0.0380
NM_004994	-2.055	78.399	0.00459	0.0380
NM_014984	1.081	0.8452	0.00459	0.0380
NM_020300	-0.721	40.840	0.00459	0.0380
NM_018071	1.049	31.656	0.00459	0.0380
NM_173690	0.718	59.352	0.00460	0.0380
NR_040038	0.915	20.990	0.00460	0.0380
NM_198077	-0.718	41.863	0.00462	0.0381
NM_001004686	1.586	0.0633	0.00463	0.0382
NM_198488	1.068	0.9930	0.00463	0.0382
NM_019118	-0.814	37.996	0.00463	0.0382
NM_014891	0.669	36.236	0.00464	0.0382
NM_022787	0.653	48.814	0.00464	0.0382
NM_016653	-0.969	35.321	0.00464	0.0382
NM_173485	1.001	19.513	0.00466	0.0382
NM_001145652	-1.593	0.2946	0.00466	0.0382
NM_207330	1.213	0.3792	0.00466	0.0382
NM_001035235	-0.722	51.123	0.00466	0.0382
NM_001031727	0.682	58.178	0.00467	0.0382
NM_178820	0.765	36.172	0.00467	0.0382
NM_018491	-1.051	38.828	0.00467	0.0382
NM_002898	0.719	58.890	0.00468	0.0383
NM_080596	-0.819	44.504	0.00468	0.0383
NM_007337	1.220	0.6385	0.00469	0.0384

NM_153371	0.679	51.175	0.00470	0.0384
NM_173471	0.864	33.239	0.00474	0.0387
NM_001007540	1.943	0.0991	0.00474	0.0387
NM_003681	0.730	54.168	0.00476	0.0388
NR_002585	-1.042	47.294	0.00477	0.0388
NM_031446	-0.758	39.405	0.00477	0.0389
NM_207410	0.858	18.251	0.00478	0.0389
NM_170710	0.811	25.502	0.00478	0.0389
NM_153705	0.689	36.362	0.00479	0.0389
NM_024809	0.930	16.794	0.00479	0.0389
NM_015635	-0.895	55.899	0.00480	0.0389
NM_016154	-0.688	54.048	0.00480	0.0389
NM_030809	0.950	13.425	0.00481	0.0390
NM_001164342	1.222	0.4630	0.00481	0.0390
NR_026771	0.986	17.877	0.00482	0.0391
NM_012241	0.737	26.370	0.00483	0.0391
NM_022768	-0.952	20.029	0.00484	0.0391
NM_004448	1.011	27.821	0.00484	0.0391
NM_207345	1.246	24.263	0.00484	0.0391
NM_002158	-0.676	42.925	0.00486	0.0392
NM_020980	-0.988	92.137	0.00486	0.0392
NM_000946	-0.772	33.178	0.00487	0.0393
NM_139241	-0.933	49.428	0.00488	0.0393
NM_012445	1.166	40.970	0.00488	0.0393
NM_023074	0.732	30.210	0.00490	0.0395
NM_016535	0.662	39.202	0.00495	0.0398
NM_016299	-0.997	47.231	0.00495	0.0398
NM_001042522	0.769	29.916	0.00495	0.0398
NR_040109	1.007	18.120	0.00496	0.0398
NM_182506	0.685	40.974	0.00496	0.0398
NM_001122770	-0.655	50.039	0.00498	0.0399
NM_001113402	-0.875	32.505	0.00498	0.0399
NM_031296	-0.742	53.156	0.00498	0.0399
NM_004374	-1.214	38.887	0.00498	0.0399
NM_001195194	-2.031	0.5139	0.00502	0.0401
NM_016442	-0.750	59.635	0.00502	0.0402
NM_012456	-1.353	46.536	0.00502	0.0402
NM_020230	0.642	49.750	0.00504	0.0403
NR_038929	-1.316	0.5221	0.00505	0.0403
NM_144982	-0.652	51.545	0.00507	0.0404
NM_001109903	-1.692	0.0484	0.00508	0.0405

NM_001009998	0.677	47.092	0.00509	0.0406
NM_003535	-0.999	53.770	0.00510	0.0406
NM_020997	1.265	0.3480	0.00510	0.0406
NM_032420	-1.334	14.097	0.00510	0.0406
NM_002166	-0.655	54.605	0.00511	0.0407
NM_017633	-0.827	53.581	0.00512	0.0407
NM_032132	-1.723	12.686	0.00513	0.0407
NM_001099783	-1.198	22.722	0.00513	0.0407
NM_004421	0.752	40.020	0.00515	0.0408
NM_032389	0.658	38.000	0.00515	0.0408
NM_020961	-0.945	25.866	0.00518	0.0410
NM_031910	0.770	34.312	0.00518	0.0410
NM_001122646	1.055	0.8051	0.00519	0.0411
NM_018112	-0.809	30.517	0.00519	0.0411
NM_005760	-0.935	28.054	0.00522	0.0412
NM_005694	-0.929	56.784	0.00522	0.0412
NM_000634	-0.941	96.869	0.00522	0.0412
NR_024447	0.899	18.430	0.00523	0.0413
NM_001136482	-0.722	48.075	0.00524	0.0413
NM_006226	-0.913	40.245	0.00525	0.0413
NM_002721	-0.695	57.214	0.00527	0.0415
NM_001014283	0.696	57.549	0.00527	0.0415
NR_040058	0.743	45.378	0.00529	0.0416
NM_001206998	0.742	28.146	0.00530	0.0417
NM_001145112	-0.771	36.998	0.00532	0.0418
NR_027274	0.943	17.140	0.00532	0.0418
NM_152435	1.524	0.0580	0.00532	0.0418
NM_001198961	0.736	35.971	0.00535	0.0420
NM_001184718	-0.649	42.762	0.00536	0.0420
NM_000892	1.238	0.1866	0.00538	0.0421
NM_198461	0.931	18.951	0.00538	0.0421
NM_001002755	-0.831	33.497	0.00539	0.0422
NM_020404	0.938	24.570	0.00539	0.0422
NM_001127582	-0.707	43.778	0.00540	0.0422
NM_022051	-1.009	71.872	0.00541	0.0422
NM_024028	0.682	44.730	0.00541	0.0422
NR_024565	-0.881	34.997	0.00542	0.0423
NM_004240	1.136	0.4745	0.00543	0.0423
NM_207009	-0.888	60.190	0.00544	0.0424
NM_002115	-0.981	69.185	0.00544	0.0424
NM_025065	-0.802	51.767	0.00547	0.0426

NM_014015	0.900	16.818	0.00548	0.0426
NR_015433	0.782	34.957	0.00548	0.0426
NM_003943	-1.235	0.7975	0.00549	0.0426
NM_173462	0.775	32.158	0.00551	0.0428
NM_005669	-0.748	64.579	0.00552	0.0428
NM_001014342	0.773	24.042	0.00553	0.0429
NM_203414	-0.775	46.159	0.00553	0.0429
NM_022344	0.682	59.349	0.00554	0.0430
NM_021630	0.728	39.835	0.00558	0.0432
NM_152729	-0.709	35.554	0.00558	0.0432
NM_004161	-0.754	38.124	0.00560	0.0433
NM_004063	0.895	17.741	0.00561	0.0434
NM_001080480	0.803	72.283	0.00565	0.0437
NM_001161726	-0.804	51.543	0.00566	0.0437
NM_002098	0.953	19.053	0.00566	0.0437
NM_003010	-0.692	51.483	0.00566	0.0437
NM_001206840	0.743	34.365	0.00568	0.0437
NR_003246	0.902	23.456	0.00568	0.0437
NM_001104586	0.677	44.463	0.00569	0.0438
NM_004521	-0.907	76.488	0.00569	0.0438
NM_145169	-0.851	65.963	0.00570	0.0438
NM_173827	0.640	41.282	0.00570	0.0438
NM_001199975	-0.776	44.864	0.00571	0.0439
NR_033827	0.643	48.536	0.00571	0.0439
NM_017945	-0.754	41.066	0.00572	0.0439
NM_145233	-0.818	26.555	0.00574	0.0440
NM_033027	-0.776	44.421	0.00575	0.0440
NM_001029858	0.682	39.365	0.00575	0.0440
NM_016078	-0.824	51.526	0.00575	0.0440
NM_001870	1.629	22.672	0.00576	0.0440
NM_032140	1.163	0.6639	0.00577	0.0441
NM_018109	0.677	40.222	0.00577	0.0441
NM_018089	0.678	41.373	0.00578	0.0442
NM_015964	1.292	20.406	0.00582	0.0444
NR_024448	-0.719	65.227	0.00584	0.0445
NM_030627	-0.875	59.603	0.00585	0.0445
NM_005632	0.701	34.148	0.00585	0.0445
NM_006868	-1.011	82.274	0.00585	0.0445
NM_022149	0.922	22.563	0.00585	0.0445
NR_026993	0.716	63.570	0.00585	0.0445
NM_016532	-0.834	73.201	0.00585	0.0445

NR_002578	-0.990	33.025	0.00586	0.0445
NM_001725	-1.414	46.200	0.00586	0.0445
NM_198580	0.671	39.394	0.00586	0.0445
NM_001174116	-0.807	57.938	0.00587	0.0445
NM_013974	-1.219	0.6280	0.00588	0.0446
NM_001126111	-0.770	53.475	0.00588	0.0446
NR_036515	0.791	26.358	0.00589	0.0446
NM_182562	-1.399	0.5660	0.00589	0.0446
NM_001023563	0.704	59.570	0.00589	0.0446
NM_024297	-0.731	57.630	0.00591	0.0447
NM_001146688	-0.701	49.009	0.00592	0.0447
NR_002712	-1.206	64.094	0.00592	0.0447
NR_024540	0.678	53.170	0.00594	0.0448
NM_182547	0.613	46.390	0.00594	0.0448
NM_006425	-0.872	72.741	0.00595	0.0448
NM_138357	-0.820	26.472	0.00595	0.0448
NM_032709	0.902	21.101	0.00599	0.0451
NM_001113546	1.073	20.203	0.00599	0.0451
NM_024902	0.883	16.720	0.00600	0.0452
NM_133462	-0.697	55.510	0.00602	0.0452
NM_015994	-0.883	58.048	0.00602	0.0452
NM_025075	-0.747	46.354	0.00603	0.0453
NM_018465	-0.792	29.144	0.00603	0.0453
NM_003100	-0.700	45.143	0.00605	0.0454
NM_000151	0.924	18.173	0.00610	0.0458
NM_006876	1.242	0.2430	0.00613	0.0460
NM_001623	-0.868	70.706	0.00615	0.0460
NM_001039697	-0.726	59.317	0.00615	0.0460
NM_014698	0.701	31.024	0.00616	0.0460
NM_003523	-0.695	50.793	0.00616	0.0460
NM_015077	0.781	26.271	0.00616	0.0460
NM_007344	0.937	14.500	0.00618	0.0461
NM_002432	-0.912	102.009	0.00619	0.0462
NM_022726	-1.348	0.1210	0.00619	0.0462
NM_001143887	-0.821	60.584	0.00620	0.0462
NM_052818	-0.744	42.988	0.00622	0.0463
NM_001145392	-0.775	37.360	0.00622	0.0463
NR_024004	1.488	16.035	0.00624	0.0464
NM_005321	0.770	64.694	0.00624	0.0465
NM_021140	-0.711	36.219	0.00627	0.0466
NM_005419	-1.149	64.026	0.00627	0.0466



NM_012086	-0.734	38.475	0.00627	0.0466
NR_029401	-0.988	72.568	0.00627	0.0466
NM_016475	-0.752	34.641	0.00628	0.0466
NM_001242307	0.857	23.371	0.00629	0.0466
NM_024980	0.928	23.954	0.00629	0.0466
NM_207332	-0.679	36.172	0.00630	0.0467
NM_001077700	-0.787	66.614	0.00631	0.0467
NM_174913	0.784	27.111	0.00632	0.0467
NM_006839	0.662	49.673	0.00632	0.0467
NM_022977	-0.796	67.612	0.00632	0.0467
NM_144695	-0.727	44.977	0.00634	0.0468
NM_000163	0.815	24.284	0.00635	0.0469
NM_001199784	1.094	0.4376	0.00635	0.0469
NM_003262	-0.989	72.782	0.00636	0.0469
NM_015666	0.635	52.874	0.00637	0.0469
NM_152272	0.714	62.837	0.00638	0.0470
NM_032316	0.689	37.487	0.00639	0.0470
NM_032797	0.935	16.476	0.00639	0.0470
NM_006516	-0.860	79.867	0.00640	0.0471
NM_016089	0.664	36.286	0.00641	0.0471
NM_001031746	0.640	51.565	0.00642	0.0472
NR_038941	0.800	29.825	0.00646	0.0474
NM_006416	-0.714	38.392	0.00647	0.0475
NM_001037984	0.748	46.120	0.00648	0.0475
NM_004808	0.635	47.056	0.00650	0.0476
NM_181712	0.749	22.853	0.00650	0.0476
NM_138383	1.181	0.4444	0.00650	0.0476
NM_130439	-1.211	90.120	0.00650	0.0476
NM_001010906	0.622	47.668	0.00652	0.0477
NM_003830	-1.099	65.191	0.00652	0.0477
NM_052896	1.492	0.1282	0.00653	0.0477
NM_213589	0.930	15.375	0.00653	0.0477
NM_006606	0.608	39.770	0.00654	0.0477
NM_006554	-1.035	25.535	0.00654	0.0477
NM_015898	0.685	58.061	0.00656	0.0478
NM_019852	-0.708	59.243	0.00658	0.0479
NM_001706	-0.944	84.105	0.00658	0.0479
NM_019121	0.762	25.261	0.00660	0.0480
NM_152363	0.852	19.337	0.00661	0.0481
NM_001128227	0.679	59.562	0.00662	0.0481
NM_001146020	0.616	44.188	0.00662	0.0481

NM_032842	0.644	51.446	0.00663	0.0482
NM_003439	-0.855	84.393	0.00665	0.0483
NM_003513	-1.137	23.173	0.00667	0.0484
NR_022011	0.757	32.415	0.00668	0.0484
NM_004252	0.796	70.947	0.00669	0.0485
NM_003569	-0.728	70.649	0.00671	0.0486
NM_001242	0.761	49.701	0.00672	0.0487
NM_003666	-0.684	55.731	0.00675	0.0488
NM_001204527	-0.653	52.367	0.00676	0.0489
NM_003778	-0.672	39.310	0.00680	0.0491
NM_016417	-1.319	95.761	0.00682	0.0492
NM_017988	-0.927	65.302	0.00682	0.0492
NM_178310	1.089	16.025	0.00683	0.0493
NM_001077511	1.035	13.169	0.00684	0.0493
NM_006402	-0.672	49.601	0.00686	0.0495
NM_001562	-0.762	35.146	0.00687	0.0495
NM_000190	-0.819	48.571	0.00688	0.0495
NM_003825	-0.785	79.286	0.00689	0.0496
NM_000069	1.287	0.0714	0.00689	0.0496
NM_021244	-0.845	41.215	0.00692	0.0497
NM_001127176	0.707	29.217	0.00692	0.0497
NM_005574	-1.284	0.5607	0.00692	0.0497
NM_152688	1.059	0.9498	0.00694	0.0498



## Discussão

Os distúrbios da tireoide são os mais comuns distúrbios endocrinológicos encontrados na gravidez. Como os sintomas do hipotireoidismo são muito semelhantes aos encontrados em gestantes em eutireoidismo, o diagnóstico clínico estruturado em sintomas e sinais é praticamente impossível. A dosagem do TSH na rotina do pré-natal poderia ser uma solução, mas mesmo sendo uma tendência na Europa e nos Estados Unidos, a dosagem universal do TSH na assistência ao pré-natal ainda não é realizada em todos os estados do Brasil. O Ministério da Saúde ainda recomenda a estratificação de risco para a doença tireoidiana (65), o que provavelmente reduz o diagnóstico da doença no Brasil.

O uso de estratégias de rastreamento universal ou mesmo a não uniformidade entre as condutas adotadas pelos médicos dos diversos continentes, pode representar a necessidade de testes mais preditores dos desfechos e que tenham uniformidade nas diferentes populações (66, 67, 68, 69). As incertezas levando a falta de consenso entre os médicos é particularmente clara, quando utilizamos como exemplo a hipotiroxinemia gestacional (68).

No entanto, apesar da falta de consenso entre os médicos e mesmo não sendo universalmente utilizado, o TSH também não é um instrumento diagnóstico perfeito para a gestação, pois os valores de referência podem variar entre populações distintas e entre os trimestres da gestação. Assim como, o T4L e o T4 Total têm uma mensuração pouco confiável na gestação, pois os métodos para avaliar a sua concentração são falhos devido à elevação dos níveis de TBG e em função da baixa concentração de albumina neste período (1).

Embora seja difícil a caracterização clínica do hipotireoidismo na gravidez, as pacientes do grupo em hipotireoidismo, em relação ao índice de Zulewsky, apresentaram valores maiores do que o grupo controle. Este fato faz acreditar que, mesmo com o valor do TSH não tão elevado em relação à referência trimestre-específica, estas gestantes com hipotireoidismo apresentaram sintomatologia compatível com o hipotireoidismo, corroborando o diagnóstico realizado através dos valores de referência trimestre específicos do TSH.

A análise da figura I ilustra muito bem a homogeneidade das gestantes entre os grupos controle e hipotireoidismo. Podemos observar as oito gestantes analisadas, sendo que podemos notar a distinção nítida entre os grupos, o que ocorre pela combinação de todos os 11531 genes estudados na análise final. Devido à alta homogeneidade da amostra, nenhum paciente foi excluído para o restante da análise, o que refletiu em um aumento da sensibilidade do estudo e um maior número de genes diferencialmente expressos.

Quando realizamos a análise de agrupamento da expressão gênica, através do gráfico *heatmap*, é evidente a individualização do grupo controle e do grupo com hipotireoidismo. Este resultado reforça a o potencial diagnóstico dos genes estudados, sendo que precisamos seguir com a validação através do PCR em Tempo Real para determinar os melhores alvos como biomarcadores relacionados ao hipotireoidismo na gestação.

Alterações na fisiologia da tireoide materna têm implicações significativas para a saúde materna e fetal, bem como com complicações obstétricas, incluindo interrupções e distúrbios da gravidez, o parto e problemas na vida neonatal precoce (65). As alterações de expressão gênica são esperadas em todos os tecidos. Assim, a dependência do feto para com os hormônios tireoidianos da mãe, é fundamental para o seu adequado crescimento e desenvolvimento (19). O desenvolvimento inicial do sistema nervoso central fetal é influenciado por vários hormônios, principalmente pelos hormônios da tireoide. Um estudo foi desenhado para clonar o gene cuja expressão está alterada em associação com hipotireoidismo perinatal no cerebelo de ratos. Os resultados indicaram que a enzima terminal da cadeia respiratória mitocondrial, COX I foi uma das importantes moléculas alvos regulados pelo hormônio da tireoide no cerebelo de ratos recém-nascido (70).

Mesmo sabendo da importância dos hormônios da tireoide para o desenvolvimento normal do cérebro, pouco se sabe sobre os eventos moleculares subjacentes críticos a esse papel. Um estudo investigou a base molecular da ação dos hormônios tireoidianos no cérebro em desenvolvimento, comparando os padrões de expressão de genes do genoma no cerebelo entre ratos juvenis eutireoidianos e com hipotireoidismo, usando microarrays. A análise estatística revelou expressão diferencial significativa de 2940 genes. Uma análise mais aprofundada identificou 204 genes significativamente alterados (71).

Liu e colaboradores tentaram determinar se existe uma resposta adaptativa da tireoide materna na gravidez, foi utilizado um modelo animal em ratas.

Através da mensuração do peso da tireoide entre ratas do início, meio e final da gestação, comparativamente às ratas não grávidas, observou-se que o peso da tireoide materna aumentou em cerca de 18% no final da gravidez. Para avaliar a análise sobre os mecanismos moleculares envolvidos, foi feita RNA-Seq para investigar mudanças de expressão gênica global na tireoide materna. Foram identificados no total 615 genes diferencialmente expressos, a maioria dos quais (558 genes) foram regulados positivamente no final da gravidez em comparação com o controle (72).

Não é possível determinar no nosso estudo, se os genes diferencialmente expressos representam uma resposta isolada da expressão das células encontradas no sangue ou se alguns destes RNAs podem refletir uma resposta específica de algum tecido da mãe ou do feto.

Conseguimos observar pela análise funcional dos genes diferencialmente expressos, que a algumas características específicas do funcionamento celular devem ser mais afetadas, mas como várias vias de sinalização estão com a expressão dos seus genes modificados no hipotireoidismo. As repercussões para o funcionamento dos tecidos podem ser maiores do que poderíamos especular. A correlação desta expressão com a anemia gestacional, que tem uma prevalência aumentada em pacientes com hipotireoidismo também auxilia na validação destes dados (73,74).

Neste estudo, fomos capazes de demonstrar um painel de genes com expressão diferencial no sangue de pacientes com hipotireoidismo gestacional subclínico e correlaciona-lo com modificações que podem ser encontradas nesta doença. Portanto, após a próxima etapa de validação, existe a possibilidade de estabelecermos biomarcadores úteis, que contribuirão para um diagnóstico mais efetivo do hipotireoidismo nesta população. O estabelecimento de uma ferramenta diagnóstica mais sensível e específica poderá minimizar os efeitos deletérios para a mãe e para o feto, que estão associados com esta doença.

## **Conclusão**

Foi possível identificar genes 11531 que podem ser úteis formando um painel de biomarcadores pela capacidade de diferenciar o eutireoidismo do hipotireoidismo primário e subclínico na gestação e também correlacioná-los com os níveis séricos de TSH na gestação. Esses genes apresentam repercussões clínicas em variadas situações e são compatíveis com as observadas nas pacientes hipotireoideas. A validação desses genes em um número maior de gestantes eutireoidianas e hipotireoidianas primárias por técnica de PCR em Tempo Real será a próxima etapa deste trabalho.

## Referências:

1. Chan, S, Franklyn JA, MD K 2002 Thyroid hormones in pregnancy and the fetus, Vol 15, Churchill Livingstone United Kingdom.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM 2002 Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism, *Thyroid* **12**:839-847.
3. Glinoe D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology, *Endocr Rev* **18**:404-433.
4. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruukonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life, *J Clin Endocrinol Metab* **95**:1084-1094.
5. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevas M, Chatzi L 2012 Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes, *J Clin Endocrinol Metab* **97**:4464-4472.
6. Skjöldebrand L, Brundin J, Carlström A, Pettersson T 1982 Thyroid associated components in serum during normal pregnancy, *Acta Endocrinol (Copenh)* **100**:504-511.
7. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB 2011 Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China, *J Clin Endocrinol Metab* **96**:3234-3241.
8. Stagnaro-Green A 2009 Maternal thyroid disease and preterm delivery, *J Clin Endocrinol Metab* **94**:21-25.
9. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK 2013 Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease, *Am J Epidemiol* **178**:731-740.
10. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M 2010 Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome, *Arch Gynecol Obstet* **281**:215-220.
11. Zimmermann MB 2016 The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy, *World Rev Nutr Diet* **115**:118-124.
12. Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S 2013 High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study, *J Clin Endocrinol Metab* **98**:3694-3701.
13. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B 2014 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children, *Eur Thyroid J* **3**:76-94.



14. Joshi D, Dewan R, Bharti R, Thariani K, Sablok A, Sharma M, Biswas K, Batra A 2015 Feto-maternal Outcome Using New Screening Criteria of Serum TSH for Diagnosing Hypothyroidism in Pregnancy, *J Clin Diagn Res* **9**:QC01-03.
15. Dhanwal DK, Bajaj S, Rajput R, Subramaniam KA, Chowdhury S, Bhandari R, Dharmalingam M, Sahay R, Ganie A, Kotwal N, Shriram U 2016 Prevalence of hypothyroidism in pregnancy: An epidemiological study from 11 cities in 9 states of India, *Indian J Endocrinol Metab* **20**:387-390.
16. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* Volume 21, Number 10, 2011.
17. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Bijay V. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94.
18. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Junior RMM, Ward LS. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):166-83.
19. Deeksha Joshi<sup>1</sup>, Rupali Dewan<sup>2</sup>, Rekha Bharti<sup>3</sup>, Karishma Thariani<sup>4</sup>, Aanchal Sablok<sup>5</sup>, Manjula Sharma<sup>6</sup>, Krishna Biswas<sup>7</sup>, ArunaBatra<sup>8</sup> ;Feto-maternal Outcome Using New Screening Criteria of Serum TSH for Diagnosing Hypothyroidism in Pregnancy; *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Apr, Vol-9(4): QC01-QC03.
20. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(1):41–71.
21. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81(3):349–53.
22. Anupama Dave, Laxmi Maru, and Megha Tripathi. Importance of Universal screening for thyroid disorders in first trimester of pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Sep-Oct; 18(5): 735–738.
23. Bath C, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: the influence of diet and nutritional supplements on iodine status. *British Journal of Nutrition* (2014), 111, 1622–1631.
24. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008;115:602-06.
25. Kumar A, Gupta N, Nath T, Sharma JB, Sharma S. Thyroid function tests in pregnancy. *Indian J Med Sci.* 2003;57:252-58.
26. Prema S. Thyroid Scening in Pregnancy- A Study of 82 Women. *J Obstet Gynecol India.* 2010;60(3):232-37.
27. Sun YN, Liu YJ, Zhang L, Ye Y, Lin LX, Li YM, Yan YQ, Chen ZP. Expression of Organic Anion Transporting Polypeptide 1c1 and Monocarboxylate Transporter 8 in the Rat Placental Barrier

and the Compensatory Response to Thyroid Dysfunction. PLoS ONE. 2014 9(4): e96047. doi:10.1371/journal.pone.0096047.

**28.** Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy? A case for more randomized trials. *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 802–805.

**29.** L Vila et al. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *European Journal of Endocrinology* (2014) 170, R17–R30.

**30.** De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, et al. (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 97: 2543–2565.

**31.** Atenção ao pré-natal de baixo risco/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

**32.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

**33.** Soldin OP. When Thyroidologists Agree to Disagree: Comments on the 2012 Endocrine Society Pregnancy and Thyroid Disease Clinical Practice Guideline. *J ClinEndocrinolMetab*. Aug 2012; 97(8): 2632–2635.

**34.** Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanik JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* Volume 22, Number 12, 2012 DOI: 10.1089/thy.2012.0205.

**35.** MATYJASZEK-MATUSZEK, B. et al. Diagnostic methods of TSH in thyroid screening tests. **Ann Agric Environ Med**, v. 20, n. 4, p. 731-5, 2013. ISSN 1898-2263.

**36.** ESTRADA, J. M. et al. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. **Thyroid**, v. 24, n. 3, p. 411-23, Mar 2014. ISSN 1557-9077.

**37.** COSTA-E-SOUSA, R. H.; HOLLENBERG, A. N. Minireview: The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **Endocrinology**, v. 153, n. 9, p. 4128-35, Sep 2012. ISSN 1945-7170.

**38.** KOULOURI, O. et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 27, n. 6, p. 745-62, Dec 2013. ISSN 1878-1594.

**39.** DENTICE, M. et al. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta*, v. 1830, n. 7, p. 3937-45, Jul 2013. ISSN 0006-3002.

**40.** ARROJO E DRIGO, R.; BIANCO, A. C. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. *Int J Biochem Cell Biol*, v. 43, n. 10, p. 1432-41, Oct 2011. ISSN 1878-5875.

**41.** MAIA, A. L. et al. Deiodinases: the balance of thyroid hormone Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Journal of Endocrinology*, v. 209, p. 283-297, 2011.

- 42.** WILLIAMS, G. R.; BASSETT, J. H. D. Deiodinases: the balance of thyroid hormoneLocal control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *Journal of Endocrinology*, v. 209, p. 261-272, 2011.
- 43.** MA, D.; LIU, F. Genome Editing and Its Applications in Model Organisms. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, Jan 2016. ISSN 2210-3244.
- 44.** COCCA, M. et al. Pharmacogenetics driving personalized medicine: analysis of genetic polymorphisms related to breast cancer medications in Italian isolated populations. *J Transl Med*, v. 14, n. 1, p. 22, 2016. ISSN 1479-5876.
- 45.** DELANEY, S. K. et al. Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert Rev Mol Diagn*, Jan 2016. ISSN 1744-8352.
- 46.** MCGONIGLE, I. V. The collective nature of personalized medicine. *Genet Res (Camb)*, v. 98, p. e3, 2016. ISSN 1469-5073.
- 47.** FORLENZA, G. P. et al. Next generation sequencing in endocrine practice. *Mol Genet Metab*, v. 115, n. 2-3, p. 61-71, 2015 Jun-Jul 2015. ISSN 1096-7206.
- 48.** JÁCOME, A. A. et al. Personalized medicine in gastric cancer: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*, v. 22, n. 3, p. 1160-71, Jan 2016. ISSN 2219-2840.
- 49.** MCANINCH, E. A.; BIANCO, A. C. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Ann Intern Med*, v. 164, n. 1, p. 50-6, Jan 2016. ISSN 1539-3704.
- 50.** SINGH, M. S.; PEER, D. RNA nanomedicines: the next generation drugs? *Curr Opin Biotechnol*, v. 39, p. 28-34, Jan 2016. ISSN 1879-0429.
- 51.** ARONSON, S. et al. Information Technology Support for Clinical Genetic Testing within an Academic Medical Center. *J Pers Med*, v. 6, n. 1, 2016. ISSN 2075-4426.
- 52.** RICCIUTI, B. et al. Long noncoding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy. *Med Oncol*, v. 33, n. 2, p. 18, Feb 2016. ISSN 1559-131X.
- 53.** MITTELBRUNN, M.; SANCHEZ-MADRID, F. Intercellular communication: diverse structures for exchange of genetic information. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 13, n. 5, p. 328-35, May 2012. ISSN 1471-0080 (Electronic)1471-0072 (Linking).
- 54.** ALVAREZ, M. L. et al. Comparison of protein, microRNA, and mRNA yields using different methods of urinary exosome isolation for the discovery of kidney disease biomarkers. *Kidney Int*, v. 82, n. 9, p. 1024-32, Nov 2012. ISSN 1523-1755 (Electronic)0085-2538 (Linking).
- 55.** WANG, Z.; GERSTEIN, M.; SNYDER, M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet*, v. 10, n. 1, p. 57-63, Jan 2009. ISSN 1471-0064 (Electronic)1471-0056 (Linking).
- 56.** MORETON, J.; IZQUIERDO, A.; EMES, R. D. Assembly, Assessment, and Availability of De novo Generated Eukaryotic Transcriptomes. *Front Genet*, v. 6, p. 361, 2015. ISSN 1664-8021.
- 57.** LEE, J. W. RNA sequencing of the nephron transcriptome: a technical note. *Kidney Res Clin Pract*, v. 34, n. 4, p. 219-27, Dec 2015. ISSN 2211-9132.

58. BHARTIYA, D.; SCARIA, V. Genomic variations in non-coding RNAs: Structure, function and regulation. *Genomics*, Jan 2016. ISSN 1089-8646.
59. PASQUIER, L. et al. Karyotype is not dead (yet)! *Eur J Med Genet*, v. 59, n. 1, p. 11-5, Jan 2016. ISSN 1878-0849.
60. ROBINSON, M. D.; SMYTH, G. K. Small-sample estimation of negative binomial dispersion, with applications to SAGE data. *Biostatistics*, v. 9, n. 2, p. 321-32, Apr 2008. ISSN 1465-4644 (Print)1465-4644 (Linking).
61. PANTHER version 10: expanded protein families and functions, and analysis tools. HuaiyuMi, SagarPoudel, AnushyaMuruganujan John T Casagrande and Paul D. Thomas *Nucl. Acids Res.* (2016) doi: 10.1093/nar/gkv1194.
62. PANTHER Classification System Large-scale gene function\_analysis with the PANTHER classification system. Huaiyu Mi, AnushyaMuruganujan, John T Casagrande and Paul D Thomas *NatureProtocols* 8, 1551 - 1566 (2013) doi: 10.1038/nprot.2013.092.
63. X Jiao, BT Sherman, R Stephens, MW Baseler, HC Lane, RA Lempicki. DAVID-WS: a stateful web service to facilitate gene/protein list analysis. *Bioinformatics* (2012) 28 (13): 1805-1806. doi: 10.1093/bioinformatics/bts251.
64. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. *Nature Protoc.* 2009;4(1):44-57.
65. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014 Nov-Dec;20(6):884-904. doi: 10.1093/humupd/dmu028. Epub 2014 Jun 18. Review. PubMed PMID: 24943836.
66. Fereidoun Azizi, Atieh Amouzegar, Ladan Mehran, Shahram Alamdari, Imam Subekti, Bijay Vaidya, et. al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: Results of an Asian survey, *Endocrine Journal* Vol. 61 (2014) No. 7
67. Mateus Fernandes da Silva Medeiros, Taise Lima de Oliveira Cerqueira, Joaquim Custódio Silva Junior, Magali Teresopolis Reis Amaral, Bijay Vaidya, Kris Gustave Poppe, Gisah Amaral de Carvalho, et. al., An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in latin america, *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014 Dec;58(9):906-11
68. Bijay Vaidya, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Peter Laurberg, Roberto Negro, Francesco Vermiglio and Kris Poppe. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey, *Eur J Endocrinol.* 2012 Jan;166(1):49-54.
69. Fereidoun Azizi, Ladan Mehran, Atieh Amouzegar, Shahram Alamdari, Imam Subetki, Navid Saadat, et. al. Prevalent Practices of Thyroid Diseases During Pregnancy Among Endocrinologists, Internists and General Practitioners, *Int J Endocrinol Metab.* 2016 Jan; 14(1).
70. Koibuchi N, Matsuzaki S, Ichimura K, Ohtake H, Yamaoka S. Effect of perinatal hypothyroidism on expression of cytochrome c oxidase subunit I gene, which is cloned by

differential plaque screening from the cerebellum of newborn rat. *J Neuroendocrinol.* 1995 Nov;7(11):847-53. PubMed PMID: 8748121.

**71.** Dong H, Wade M, Williams A, Lee A, Douglas GR, Yauk C. Molecular insight into the effects of hypothyroidism on the developing cerebellum. *BiochemBiophys Res Commun.* 2005 May 20;330(4):1182-93. PubMed PMID: 15823568.

**72.** *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 13;16 AND (11) AND 27339-49. doi : 10.3390/ijms161126030. A Transcriptomic Study of Maternal Thyroid Adaptation to Pregnancy in Rats. Liu JL1, Wang TS2, Zhao M3, Peng Y4, Fu YS5.

**73.** Sima Nazarpour,, Fahimeh Ramezani Tehrani, Masoumeh Simbar, Fereidoun Azizi, Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015 Jul;13(7):387-96.

**74.** *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2016 May 10;37(5):722-4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.05.028