



Identificação de Alterações na Expressão de Pseudogenes e seus Genes Parentais Correspondentes em Adenocarcinoma Pulmonar

Rainer Marco Lopez Lapa

BOTUCATU – SP

2019

Rainer Marco Lopez Lapa

**Identificação de Alterações na Expressão de Pseudogenes e seus Genes
Parentais Correspondentes em Adenocarcinoma Pulmonar**

Trabalho de Defesa apresentado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas (Genética), do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho', Campus de Botucatu, como requisito para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Pintor dos Reis

**BOTUCATU – SP
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lapa, Rainer Marco Lopez.

Identificação de alterações na expressão de pseudogenes e seus genes parentais correspondentes em adenocarcinoma pulmonar / Rainer Marco Lopez Lapa. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Patricia Pintor dos Reis

Capes: 20205007

1. Marcadores bioquímicos. 2. Pseudogenes. 3. Sequenciamento de nucleotídeo. 4. MicroRNAs. 5. Adenocarcinoma. 6. Expressão gênica.

Palavras-chave: Biomarcadores ; Pseudogenes; RNA-Seq; ceRNAs; miRNAs.

Dedico este trabalho à minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim, ao meu pai, cuja presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nesta caminhada e aos pacientes que participaram deste estudo.

“Cada vez que um livro troca de mãos, cada vez que alguém passa os olhos sob suas páginas, seu espírito cresce e a pessoa se fortalece”.
(CARLOS RUIZ ZAFÓN)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Patricia Pintor dos Reis pela oportunidade de fazer parte de sua equipe e por suprir todos os aspectos de orientação envolvidos nessa tese. Especialmente pela inspiração no nível científico, acadêmico e moral de como fazer ciência. Perfil cientista que levarei como orgulho no meu coração.

À Profa. Dra. Silvia Regina Rogatto por me abrir as portas de sua equipe e seu apoio incondicional em todos os aspectos pessoais da minha formação. Especialmente pelo carinho e dedicação, um exemplo de vida e atitude pra enfrentar todos desafios da vida.

Deus por me abençoar sempre e por colocar pessoas boas no meu caminho com as quais compartilho idéias e objetivos em comum. Pelas portas que foram abertas para mim apesar das dificuldades e momentos tristes sempre me confortando e me encaminhando pelos caminhos certos da vida, sempre com fé esperança, obrigado Deus.

Aos meus pais Fortunato Lopez Valer (*in memorian*) e Justina Lapa Pocomucha pela educação, sustento, conselhos e paciência.

Aos meus irmãos William, Luis, Ronald (*in memorian*), Liz e Shanaya pelo apoio, cuidado, amizade e carinho. Que sempre acreditaram nas minhas decisões e me incentivaram a continuar no mundo da ciência.

À Paula Tiemann por sua paciência e compreensão durante a realização deste trabalho. Sua presença, amor, carinho e senso de humor peculiar me ajudaram muito!

A todos os integrantes (Fábio, Tainara, Natalia, Ana, Carol, Sandra, Márcio e Iael) do laboratório de pesquisa em Oncologia Molecular e Translacional, pela grande amizade que criamos e sustentamos nesses anos de convivência, aprendendo e colaborando muito uns com os outros.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite e colaborarem com seus conhecimentos e experiências profissionais.

Aos pacientes que nos proporcionaram material biológico para o estudo.

À Biblioteca e aos funcionários Pós-graduação - IBB, UNESP, Botucatu.

E por fim, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa e financiamento do projeto.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma é o subtipo histológico mais comum de câncer de pulmão e leva à óbito milhões de pacientes a cada ano, mundialmente. Biomarcadores com utilidade clínica potencial têm sido identificados; entre estes, os RNAs não codificadores e os pseudogenes apresentam um potente papel na regulação de genes-alvo e genes parentais regulados por mRNAs respectivamente, os quais estão associados a vias moleculares de tumorigênese.

Objetivos: Identificar alterações na expressão de pseudogenes em adenocarcinoma pulmonar, utilizando dados de transcrito (RNA-Seq).

Material e Métodos: Este estudo incluiu 27 tumores de adenocarcinoma pulmonar e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais, adjacentes ao tumor, dos mesmos pacientes. Dados de RNA-Seq foram gerados na plataforma Illumina HiScan SQ e utilizados para a aplicação de uma estratégia de análise a fim de identificar sequências de pseudogenes com expressão anormal em tumores. Os pseudogenes com expressão significativamente alterada ($p < 0,05$) foram validados no banco de dados *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e utilizados para identificação funcional, *in silico*, utilizando métodos computacionais incluindo o IID (*Integrated Interactions Database*), TOPPGENES (*functional enrichment analysis*), mirDip (*microRNA Data Integration Portal*) e NAViGaTOR (*Network Analysis, Visualization, & Graphing TORonto*).

Resultados e Discussão: Foram identificados 60 pseudogenes desregulados em adenocarcinoma pulmonar, sendo que 34 destes foram validados no banco de dados do TCGA. Alguns pseudogenes mostraram associação estatisticamente significativa com dados clínicos: idade (*FER1L4*, *AL390719.1* e *MROH3P*), tabagismo (*AC140479.2*), estadiamento (*SLC44A3-ASI*) e 7 pseudogenes estavam associados com sobrevida (*ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* e *ECEL1P2*). Por meio de estratégias de investigação funcional, *in silico*, foram identificados e validados 21 pseudogenes com função de competidores endógenos de RNAs (ceRNAs); estes são preditos a atuarem na regulação de vias de tumorigênese, como a via de regulação da matriz extracelular.

Conclusões: Este estudo contribui para a identificação de alterações na expressão de pseudogenes e fornece dados de validação funcional de pseudogenes. Os dados mostram o envolvimento de vias moleculares reguladoras incluindo pseudogenes-miRNAs-genes-alvo codificadores de proteínas. Sugere-se que os pseudogenes aqui identificados e validados devem desempenhar funções no desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma pulmonar.

ABSTRACT

Background: Lung adenocarcinoma is the most common histological subtype of lung cancer and is associated with high rates of patient death (>1 million), every year. Clinically useful biomarkers have been identified; among these, non-coding RNAs and pseudogenes have a potent role in the regulation of miRNA target genes and parental genes, respectively, which are associated with tumorigenesis pathways.

Objectives: To identify alterations in pseudogene expression in lung adenocarcinoma using transcriptome data (RNA-Seq).

Material and Methods: This study included 27 lung adenocarcinoma and 10 histologically normal tissues, adjacent to the tumors, from the same patients. RNA-Seq data were generated on the Illumina HiScan SQ platform and utilized for application of a data analysis strategy (pipeline) in order to identify pseudogene sequences with abnormal expression in tumor compare to normal tissues. Pseudogenes with significantly altered expression ($p < 0.05$) were validated using external dataset The Cancer Genome Atlas (TCGA) and subsequently used for in silico functional analysis, using computational tools including IID (Integrated Interactions Database), TOPPGENES (functional enrichment analysis), mirDip (microRNA Data Integration Portal) and NAViGaTOR (Network Analysis, Visualization, & Graphing TORonto).

Results and Discussion: A total of 60 deregulated pseudogenes were identified in pulmonary adenocarcinoma, 34 of which were validated in the TCGA database. Some pseudogenes showed a statistically significant association with clinical data: age (*FER1L4*, *AL390719.1* and *MROH3P*), smoking (*AC140479.2*), disease stage (*SLC44A3-AS1*) and 7 pseudogenes were associated with survival (*ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* and *ECEL1P2*). By means of functional, in silico research strategies, 21 pseudogenes with endogenous RNAs (ceRNAs) function were identified and validated; these are predicted to act in the regulation of tumorigenesis pathways, such as extracellular matrix regulation.

Conclusions: This study contributes to the identification of changes in pseudogene expression and provides data of functional validation of pseudogenes. Data shown here indicate the involvement of regulatory pathways including pseudogenes-miRNAs-target genes. It is suggested that pseudogenes identified and validated herein should play a role in the development and progression of pulmonary adenocarcinoma.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Drogas quimioterápicas e terapias-alvo utilizadas no tratamento de pacientes com CPNPC.	12
Tabela 2. Estudos de identificação de pseudogenes associados ao câncer.....	17
Tabela 3. Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão incluídos no estudo, até a presente data.....	22
Tabela 4. Pseudogenes diferencialmente expressos em adenocarcinoma pulmonar.....	33
Tabela 5. Pseudogenes validados e ou associados com características clínicas dos pacientes.	46
Tabela 6. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs classificados com maior score (fonte: miRDIP). Dados obtidos em Dezembro, 2018.	56
Tabela 7. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs validados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA).....	60
Tabela 8. Tabela mostrando as 14 vias de sinalização mais significativas baseadas em genes alterados utilizando dados do TCGA.	69
Tabela 9. Interações entre os miRNAs associados a ceRNAs e genes alterados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA).....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma resumindo o delineamento experimental. Na figura, HTSeq- counts: contagem de reads; LUAD: adenocarcinoma pulmonar; NP: tecido pulmonar histologicamente normal.....	23
Figura 2. Esquema resumido do processamento de dados gerados por sequenciamento (RNA-Seq). AQ: análise de qualidade; CQ: controle de qualidade.	26
Figura 3. Gráficos gerados pelo programa FastQC mostrando a qualidade dos <i>reads</i> ou leituras. a) Qualidade dos <i>reads</i> de sequências senso (<i>forward</i>), em b) Qualidade dos reads de sequências anti-senso (<i>reverse</i>). O eixo Y mostra a qualidade de <i>reads</i> mediante o <i>score phred</i>	29
Figura 4. Clusterização hierárquica não supervisionada, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes entre as amostras normais e tumorais.....	32
Figura 5. Fluxograma resumindo o delineamento experimental de validação externa utilizando os dados de adenocarcinoma de pulmão (LUAD) do TCGA.....	35
Figura 6. Cromossomo 1 mostrando a região 1q22, onde estão mapeados os pseudogenes identificados em nossos dados e validados nos dados externos do TCGA.	36
Figura 7. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de 27 amostras de adenocarcinoma de pulmão e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais, além de dados clínicos relevantes.	38
Figura 8. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de validação (TCGA, 457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).	41
Figura 9. Agrupamento hierárquico, mostrando o perfil de expressão dos 34 pseudogenes diferencialmente expressos e validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).	44

Figura 10. A expressão desregulada de pseudogenes está associada com a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma, sendo que essa associação estatística é independente da presença de mutações nos genes *EGFR* e *KRAS*. 45

Figura 11. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *AC140479.2* com adenocarcinoma pulmonar de pacientes do sexo feminino (A) e não tabagistas (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 48

Figura 12. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *AC005077.4* com os grupos de tumores contendo mutações em *KRAS* (A). Fonte: dados do TCGA. Para os dados de estadiamento, os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 49

Figura 13. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *SLC44A3-ASI* com estadiamento tumoral. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 49

Figura 14. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *FER1L4* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 50

Figura 15. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *MROH3P* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 51

Figura 16. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *AL390719.1* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 51

Figura 17. Associação estatística estatísticas entre a expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* com mutações em *EGFR* (A) e sexo dos pacientes (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS* para a associação estatística com o sexo dos pacientes. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 52

Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier para seis pseudogenes associados com a sobrevida global dos pacientes: (A) *ADAMTS7P3*, (B) *CHIAP2*, (C) *OR7E47P*, (D) *ECEL1P2*, (E) *DUXAP9*, (F) *LINC01296/DUXAP10*, (G) *AC005077.14*. A análise de Kaplan Meier utilizou a mediana considerando 50% dos casos com alta expressão e 50% com baixa expressão (A-E) e quartil considerando 75% dos casos com alta expressão e 25% com baixa expressão (F-G). A linha vermelha representa aumento de expressão do pseudogene e a linha azul, diminuição de expressão. Fonte de dados: TCGA, adenocarcinoma pulmonar. O número de pacientes está indicado em cada gráfico..... 53

Figura 19. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. Fonte: mirDIP. 58

Figura 20. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. As interações entre 25 miRNAs e 21 pseudogenes foram validadas e estão destacadas. Fonte: *miRDip*..... 62

Figura 21. Redes de interação entre pseudogenes-miRNAs-genes-alvo nas vias de sinalização ID:M5889 (codificação de matriz extracelular e proteínas associadas) (A), ID:M5885 (proteínas associadas e regulação da matriz extracelular e fatores de secreção) (B), ID:1270244 (matriz extracelular) (C) e ID 1269373 (interação superfície celular-parede vascular) (D). 71

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1.Qualificação do problema: dados de incidência, mortalidade e fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão.	7
1.2.Estratégias de diagnóstico, detecção precoce e tratamento do câncer de pulmão. .	8
1.3.Pseudogenes: definição, mecanismos de ação, estratégias de identificação e envolvimento no câncer.	13
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS.....	20
3.1 OBJETIVO GERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4. MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1.Dados e amostras de pacientes	21
4.2.Características clínicas e histopatológicas	21
4.3.Delineamento Experimental.....	23
4.4. Dados de RNA-Seq.....	24
4.5. Análise de dados	24
4.6. Métodos de enriquecimento.....	26
5. RESULTADOS GERAIS	28
5.1. Análise de qualidade de sequências.	28
5.2. Mapeamento com o genoma de referência (TopHat 2)	29
5.3. Análise de expressão diferencial de pseudogenes (edgeR).....	30
5.4. Validação externa de pseudogenes no banco de dados TCGA	35
5. RESULTADOS ESPECIFICOS E DISCUSSÃO	37
6.1 Pseudogenes diferencialmente expressos em nosso grupo amostral.....	37
6.2 Pseudogenes diferencialmente expressos nos dados do TCGA.....	40
6.3 Agrupamento hierárquico dos 34 pseudogenes validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar)	43

6.4 Associação de pseudogenes com dados clínicos utilizando dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).	45
6.5 Pseudogenes Correlacionados com a Sobrevida Global dos Pacientes com Adenocarcinoma Pulmonar.....	52
6.6 Análise <i>in silico</i> para identificação de pseudogenes com papel de competidores endógenos de RNAs (ceRNAs)	55
6.7 Investigação de miRNAs como reguladores de pseudogenes que atuam como ceRNAs em adenocarcinoma pulmonar	59
6.8 Análise <i>in-silico</i> para identificação de vias moduladas por miRNAs co-expressos e que interagem com pseudogenes candidatos a ceRNAs.	67
6. CONCLUSÕES	78
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

1. INTRODUÇÃO

1.1. Qualificação do problema: dados de incidência, mortalidade e fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão.

O câncer de pulmão é uma doença com alta morbidade e mortalidade, constituindo um dos tipos de câncer com maior incidência e líder em mortalidade, no mundo (Siegel *et al.*, 2018). A prevalência do câncer de pulmão é maior no sexo masculino comparado ao feminino (~1,5:1) e a idade média de acometimento da doença é de aproximadamente 65 anos (Ferlay *et al.*, 2015). Estimativas recentes indicam a ocorrência de 1.82 milhões de casos novos de câncer de pulmão, no mundo, com uma sobrevida global de 15 a 20% em 5 anos (Bray *et al.*, 2018). Segundo o banco de dados epidemiológicos *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI), 2016, a taxa de mortalidade por câncer de pulmão permanece inalterada nos últimos 5 anos (Siegel *et al.*, 2018). No Brasil, estimativas recentes (2018) indicam a ocorrência de ~31 mil novos casos de câncer de pulmão (Instituto Nacional de Câncer, INCA). Os dados de incidência correspondem a um risco estimado de ~22,9 casos novos/100 mil homens e ~11,8/100 mil mulheres. Com exceção dos tumores de pele não-melanoma, o câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer mais frequente nas regiões Sul (33,6/100 mil) e Centro-Oeste (14,03/100 mil) do Brasil. Nas regiões Sudeste (18,5/100 mil), Nordeste (9,01/100 mil) e Norte (5,11/100 mil), este câncer ocupa a terceira posição entre os mais frequentes (Oliveira, 2018).

Considerando que o câncer de pulmão é assintomático ou os sintomas são confundidos com doenças benignas em fases iniciais do desenvolvimento, o diagnóstico do tumor é mais frequente em estadiamento avançado, caracterizado pela presença de doença localmente avançada com metástase em linfonodos e/ou metástase(s) à distância (Morgensztern *et al.*, 2010; Sahin *et al.*, 2015), sendo este o principal fator associado ao insucesso das terapêuticas e à baixa sobrevida dos pacientes (Koinis *et al.*, 2016).

O câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos de neoplasias: o Carcinoma de Células Pequenas (CCP) e o Carcinoma de Não-Pequenas Células (CPNPC) (Herbst *et al.*, 2008). Os tumores do tipo CPNPC representam a maioria (~85%) dos casos diagnosticados e são classificados em subtipos histológicos, sendo que os três subtipos histológicos mais comumente diagnosticados são o adenocarcinoma (AD), o carcinoma de células escamosas (CCE) e o carcinoma de grandes células (CGC), nessa ordem (Sher *et al.*,

2008). Em 2013, uma subclassificação do adenocarcinoma pulmonar foi proposta de acordo com o padrão histológico predominante: sólido, lepidico, acinar, papilar ou micropapilar, sendo esse último associado a um pior prognóstico (Travis *et al.*, 2013). É reconhecido que a classificação histológica precisa dos carcinomas pulmonares é essencial para a determinação do diagnóstico e das estratégias de tratamento a serem utilizadas para cada paciente.

Entre os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão, está o tabagismo, exposição ocupacional a asbestos, exposição ao arsênico, radiação, poluição do ar, histórico de doenças pulmonares inflamatórias ou crônicas e predisposição genética ao desenvolvimento de câncer (Schwartz e Cote, 2016; Demb *et al.*, 2018; Taghvaei *et al.*, 2018). Entre os subtipos histológicos mais comuns de CPNPC, o CCP está frequentemente associado ao consumo de tabaco e exposição a agentes carcinogênicos (Vlaanderen *et al.*, 2014; Delva *et al.*, 2015). O adenocarcinoma é frequentemente diagnosticado em não fumantes, entretanto, em fumantes com essa neoplasia foi relatada uma maior complexidade molecular dos tumores e pior prognóstico dos pacientes (Tomita *et al.*, 2015; Nagahashi *et al.*, 2018).

1.2. Estratégias de diagnóstico, detecção precoce e tratamento do câncer de pulmão.

1.2.1. Diagnóstico e detecção precoce do câncer de pulmão

O câncer de pulmão é comumente diagnosticado utilizando exames de imagem por raios-X ou tomografia computadorizada (CT) (Reck *et al.*, 2013). Esses exames têm a capacidade de detecção de imagens indicando a provável presença de doença neoplásica e devem ser seguidos de outras estratégias (ex. broncoscopia) para obter uma biópsia, utilizada na confirmação histopatológica, o que indicara um diagnóstico mais preciso. O exame de broncoscopia consiste na obtenção de um fragmento ou biópsia pulmonar, o qual é utilizado para investigação histopatológica e determinação da presença ou não de neoplasia, bem como determinação do subtipo histológico de doença (Andolfi *et al.*, 2016). Adicionalmente, estratégias de diagnóstico molecular são utilizadas para genotipagem de tumores do subtipo adenocarcinoma, a fim de identificar mutações em genes específicos, para as quais drogas com alvos moleculares estão disponíveis. Entre os genes acometidos por tais mutações estão o *EGFR*, *ALK*, *BRAF* e *ROS1* (Korpanty *et al.*, 2018).

Quanto à detecção precoce do câncer de pulmão, estudos foram realizados e indicam um benefício do uso de CT de baixa dose para *screening* e detecção de câncer de pulmão em tabagistas crônicos (Kanne, 2014; Usman Ali *et al.*, 2016). Dados de um programa de triagem realizado nos Estados Unidos indicaram a detecção de neoplasias pulmonares em estadiamento inicial em indivíduos de alto risco (Miller *et al.*, 2016). Outros métodos como a citologia de expectoração por meio da análise do escarro dos pacientes e biópsia líquida por meio da análise do sangue constituem métodos menos invasivos e que podem contribuir para a melhoria das estratégias de diagnóstico precoce (Manicone *et al.*, 2017). Um exemplo é a utilização de biópsia líquida (exame molecular no sangue), o qual foi demonstrado capaz de detectar mutações condutoras da tumorigênese, bem como mutações associadas à resistência ao tratamento, no gene *EGFR* (Lin *et al.*, 2015). Adicionalmente, estudos mostraram que é possível quantificar células tumorais circulantes (CTCs) no plasma de pacientes oncológicos (Kapeleris *et al.*, 2018) e que a quantidade dessas células é capaz de determinar o estadiamento da doença (Garcia-Algar *et al.*, 2018). Entretanto, a implementação de exames de biópsia líquida na prática clínica dependerá da otimização de protocolos e métodos de análise que devem demonstrar a sensibilidade e especificidade desses novos exames (Cheung *et al.*, 2018).

1.2.2. Tratamento

O diagnóstico histológico, estadiamento tumoral e genotipagem do tumor são essenciais para o direcionamento das estratégias terapêuticas, com o objetivo de erradicar o tumor primário e evitar o desenvolvimento de metástase. Nesse sentido, novos tratamentos (terapêuticas com alvos moleculares e estratégias de imunoterapia) estão sendo continuamente desenvolvidos e otimizados (Lin *et al.*, 2015).

Entre os métodos de tratamento indicados para os pacientes com câncer de pulmão, a ressecção cirúrgica do tumor está associada a um aumento nas chances de cura em 5 anos, de 45 a 65%. De fato, em pacientes com doença localizada, mas que se recusam ao tratamento cirúrgico, ou aqueles que não são elegíveis à cirurgia devido à comorbidades (ex. doença cardíaca), a sobrevida em 5 anos diminui para 6% (Ettinger *et al.*, 2015). Em pacientes com doença metastática intratorácica ou extratorácica, a qual acomete, na maioria das vezes, o cérebro e os ossos, a sobrevida em 5 anos é de 4%, independente da realização de

quimioterapia, radioterapia ou terapias com alvos moleculares com inibidores seletivos, tais como os inibidores tirosina-quinase.

O tratamento convencional utilizando quimioterapia inclui esquemas combinados com as drogas Paclitaxel e Carboplatina ou Cisplatina, Gencitabina e Carboplatina, Etoposídeo e Carboplatina, Vinorelbina e Carboplatina, os quais geralmente são utilizados como primeira linha terapêutica. Outras combinações de drogas como Docetaxel, Gencitabina e Premetrexed ou terapias-alvo geralmente são utilizadas como segunda ou terceira linhas de tratamento, embora as terapêuticas com alvos moleculares também vêm sendo utilizadas como primeira linha terapêutica (Du e Morgensztern, 2015).

O desenvolvimento de terapêuticas com alvos moleculares em câncer de pulmão foi possível graças à identificação de biomarcadores moleculares, principalmente mutações, entre os tumores do subtipo adenocarcinoma. Entre os biomarcadores preditivos com aplicação clínica estão as alterações genéticas condutoras da tumorigênese, tais como as mutações no gene *EGFR*, as quais são alvos moleculares dos inibidores tirosina-quinase Gefnitiibe, Erlotinibe e Afatinibe; essas drogas atuam bloqueando a sinalização da proteína EGFR (Maemondo *et al.*, 2010; Greenhalgh *et al.*, 2015). Apesar desses tratamentos terem melhorado a sobrevida dos pacientes, a maioria destes desenvolve resistência ao tratamento, geralmente devido à aquisição de novas mutações e outros mecanismos de resistência desenvolvidos pelas células tumorais. Um dos mecanismos conhecidos é a mutação T790M no gene *EGFR*. A identificação desses mecanismos levou ao desenvolvimento de novos inibidores como o Osimertinibe, Rocilenitibe e Olmutinibe (Tomasello *et al.*, 2018). Mok *et al.* (2017) demonstrou a eficácia do Osimertinib em 419 pacientes com doença avançada e positivos para a mutação T790M no tumor comparado com terapia convencional com Cisplatina e Pemetrexed. Os dados desse estudo comprovam que novas terapias-alvo são benéficas se incluídas no tratamento de pacientes que desenvolveram resistência à primeira linha terapêutica.

Adicionalmente, pacientes não elegíveis a terapêuticas com alvos moleculares disponíveis podem ser candidatos ao tratamento com estratégias de imunoterapia. Esses tratamentos foram desenvolvidos a partir da descoberta de que alguns carcinomas pulmonares apresentam expressão aumentada de PD-L1 (ligante da proteína de morte celular programada), onde a junção do receptor e ligante resulta na inativação da resposta das células T (Lategahn *et al.*, 2017). O receptor da proteína PD-L1, PD-1, é um inibidor imune expresso nas células B e T que modulam a resposta imunitária ativa (Marginean e Melosky,

2018). Portanto, a expressão aumentada de PD-L1, pelas células tumorais, resulta na inibição dessa resposta, como mecanismo de escape do sistema imune, pelas células tumorais (Lategahn *et al.*, 2017). Esse mecanismo consiste o princípio básico do desenvolvimento de estratégias de imunoterapia com o anticorpo monoclonal Pembrolizumab, o qual foi testado em 2.699 pacientes em vários centros do mundo, mostrando uma melhora na sobrevida de pacientes com estadiamento avançado do carcinoma pulmonar (Herbst *et al.*, 2016).

A **Tabela 1** descreve algumas drogas de tratamento convencional e drogas com alvos moleculares, as quais vêm sendo utilizadas no tratamento do câncer de pulmão.

Tabela 1. Drogas quimioterápicas e terapias-alvo utilizadas no tratamento de pacientes com CPNPC.

Quimioterápicos	Alvos	Primeira e segunda linha de combinação terapêutica	Segunda e terceira linha monoterapêutica
Carboplatina	Platina - agente alquilante	Sim	Não
Cisplatina	Platina - agente alquilante	Sim	Não
Docetaxel	Taxano	Sim	Sim
Etoposídeo	Inibidor de Topoisomerase	Sim	Não
Gemcitabina	Antimetabólito	Sim	Sim
Paclitaxel	Taxano	Sim	Não
Pemetrexed	Antimetabólito	Sim	Sim
Vinorelbina	Alcalóide	Sim	Sim
Terapias envolvendo anticorpos e/ou inibidores específicos			
Crizotinibe	ALK	Sim	Não
Ceritinibe	ALK	Não	Sim
Alectinibe	ALK	Não	Sim
Iorlatinibe	ALK	Não	Sim
Brigatinibe	ALK	Não	Sim
Erlotinibe	EGFR	Sim	Sim
Afatinibe	EGFR	Sim	Sim
Gefitinibe	EGFR	Sim	Sim
Osimertinibe	EGFR	Não	Sim
Olmutinibe	EGFR	Não	Sim
EA1045	EGFR	Não	Sim
EGF816	EGFR	Não	Sim
7C	EGFR/ALK dual	Não	Sim
F1223, Y1230	EGFR/MET dual	Não	Sim
Neratinibe	EGFR/Her2 dual	Não	Sim
Lapatinibe	EGFR/Her2 dual	Não	Sim
Bevacizumabe	VEGF	Sim	Não
Vandetanibe	PTEN	Sim	Não
Ponatinibe	FGFR1	Sim	Não
Brivanibe	FGFR2	Sim	Não
Ornartuzumabe	MET	Sim	Sim
Rilotumumabe	MET	Sim	Sim
Cabozantinibe	MET	Não	Sim
Tivantinibe	MET	Não	Sim
BGJ398	FGFR	Não	Sim
AZD4547	FGFR	Não	Sim

Fonte: Tabela modificada Johnson e Patel, 2014.

Embora estudos moleculares tenham identificado uma gama de alterações em diversos níveis (genômico, transcriptômico, metiloma e proteômico) em vários tumores, incluindo adenocarcinoma pulmonar e realizados em projetos internacionais como o TCGA (Weinstein *et al.*, 2013). A aplicação clínica dessas informações, por exemplo, no adenocarcinoma ainda é limitada a um subgrupo de pacientes positivos para mutações e elegíveis a terapêuticas com drogas-alvo. Portanto, ainda há a necessidade da caracterização de alterações adicionais no transcrito do câncer de pulmão. Atualmente, é reconhecido que a maior porção do genoma humano sintetiza moléculas de RNA não codificadores de proteínas, com papel na regulação do transcrito codificador. Inúmeros estudos têm mostrado o papel de RNAs reguladores no câncer, indicando o potencial dessas moléculas para melhoria do diagnóstico, prognóstico e/ou tratamento de pacientes oncológicos. Nesse sentido, é plenamente justificada a investigação de novas moléculas de RNAs reguladores, como os pseudogenes, ainda são pobremente explorados no câncer de pulmão. A identificação de alterações em pseudogenes, bem como vias moleculares moduladas por pseudogenes pode contribuir para a elucidação de mecanismos de tumorigênese pulmonar e melhoria do prognóstico dos pacientes.

1.3. Pseudogenes: definição, mecanismos de ação, estratégias de identificação e envolvimento no câncer.

Pseudogenes foram considerados, por muito tempo, como sequências genômicas não funcionais. Entretanto, dados de análise genômica sugerem que pseudogenes têm atividade biológica em células normais e que alterações na expressão dessas moléculas estão associadas ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, como o câncer (Pei *et al.*, 2012).

Pseudogenes consistem em cópias de transcritos com similaridade de sequência, mas relativamente disfuncionais em relação a um gene parental, devido ao ganho e/ ou acúmulo de mutações deletérias em sua sequência codificadora de proteínas (Balakirev e Ayala, 2004). Dependendo do tipo de alteração, os pseudogenes são classificados em três grupos principais: (1) unitário, quando é originado de mutações em genes previamente funcionais, (2) duplicado, resultante de uma duplicação de um gene previamente funcional (Sen *et al.*, 2010) e (3) processado, originado pela retrotransposição de um RNA mensageiro funcional no genoma (Terai *et al.*, 2010; Marques *et al.*, 2012).

Em 2012, o projeto ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*) relatou a identificação de 11.224 pseudogenes no genoma humano (Consortium, 2012), sendo que destes, os pseudogenes transcritos estavam preferencialmente associados a regiões de atividade da cromatina (Pei *et al.*, 2012). Dentre as funções dos pseudogenes, estes podem atuar em processos de conversão gênica, incluindo a ativação de oncogenes e a inibição de genes supressores tumorais (Nakano *et al.*, 2015), ambos ligados à tumorigênese. Adicionalmente, mecanismos de recombinação homóloga entre um pseudogene e o seu gene parental foram relatados como promotores da inativação de genes associados ao câncer, como o *BRCA1* (Pettigrew *et al.*, 2010). Outros mecanismos incluem a exonização, processo pelo qual um pseudogene utiliza a maquinaria de transcrição de outros genes (codificadores de proteínas) para a sua própria transcrição (Cooke *et al.*, 2014). Além de participarem em vias de regulação pós-transcricional, os pseudogenes podem atuar como RNA antisensento complementares ao transcrito parental, resultando na inibição da tradução (Johnsson *et al.*, 2014).

Em *Drosophila* e em camundongos, foi demonstrado que RNAs de dupla fita que se originam de transcritos sense ou antisense de pseudogenes, podem ser clivados pela enzima Dicer em moléculas de siRNA de 21 nucleotídeos (endo-siRNAs), que, por sua vez, se ligam ao complexo RISC (complexo indutor de silenciamento de RNA), regulando a expressão do gene parental (Czech *et al.*, 2008; Ghildiyal *et al.*, 2008; Kawamura *et al.*, 2008; Watanabe *et al.*, 2008). Tais mecanismos são de fundamental importância na regulação gênica, explicando o envolvimento dos pseudogenes em processos de doenças neoplásicas.

Em células de carcinoma hepatocelular humano, Chan *et al.* (2013) demonstraram que endo-siRNAs derivados de pseudogenes podem regular genes controladores do crescimento celular, independentemente da ativação do gene parental. Esses autores demonstraram um papel funcional para o pseudogene ψ *PPM1K* na modulação da proliferação celular por meio da supressão de *NEK8*, além da regulação da ativação mitocondrial pela redução da função do gene parental *PPM1K* (Chan *et al.*, 2013).

Pseudogenes também podem atuar como competidores endógenos (ceRNAs) de microRNAs (miRNAs) reguladores do seu gene parental. Esse mecanismo ocorre por meio de elementos de resposta a miRNAs (MER), os quais competem com miRNAs reguladores do gene parental de um determinado pseudogene (Wang *et al.*, 2013; Poliseno e Pandolfi, 2015). Os pseudogenes podem competir com os genes parentais por proteínas que se ligam ao RNA, incluindo o complexo de tradução, resultando a inibição da expressão do gene

parental (Han *et al.*, 2011). Um exemplo desse último mecanismo é pseudogene $\psi Cx43$, o qual inibe a tradução do gene parental Connexin 43 (CX43) no câncer de mama, um mecanismo que foi demonstrado para diminuir a resposta à quimioterapia (Bier *et al.*, 2009). Adicionalmente, pseudogenes processados podem adquirir mutações somáticas durante o desenvolvimento do câncer (Cooke *et al.*, 2014). Estudos de expressão global de pseudogenes competidores de RNAs endógenos (ceRNAs) identificaram redes biológicas e vias moleculares associadas aos processos de diferenciação celular e progressão tumoral (Kalyana-Sundaram *et al.*, 2012). Outros estudos indicam que a determinação de perfis de expressão de pseudogenes é importante para a classificação molecular do câncer em relação a parâmetros clínicos e histopatológicos (Lu e Ji, 2015).

Considerando que os pseudogenes têm papel reconhecido em doenças como o câncer, estratégias de identificação de pseudogenes em relação a genes parentais de alta homologia vêm sendo desenvolvidas. Exemplos de tais estratégias incluem a análise de dados gerados em larga escala, como dados genômicos e transcritômicos. Nesse contexto, diversos métodos de análise (aqui definidos como *pipelines*) foram desenvolvidos, como por exemplo, o método de mapeamento de pseudogenes baseado no alinhamento de sequências *PseudoPipe* (Zhang *et al.*, 2006). Métodos adicionais de análise de pseudogenes incluem a análise de perfis de expressão e anotação HAVANA, a qual utiliza os programas *PseudoFinder* e *RetroFinder* (Solovyev *et al.*, 2006; Zheng e Gerstein, 2006). Desde 2012, diferentes metodologias de identificação de pseudogenes foram integradas em uma plataforma consenso denominada Enciclopédia de Elementos de DNA (ENCODE – *Encyclopedia of DNA Elements*), sendo esta a atual (2018) base de dados mais completa, pois contém dados de anotação de pseudogenes bem definidos (Pei *et al.*, 2012). Esta base de dados evoluiu com a integração de novas ferramentas de análise bioinformática e dados de predição. O resultado foi o desenvolvimento da base de dados GENCODE – *The reference human genome annotation for the ENCODE Project* (<http://www.encodegenes.org/>), a qual integra dados de enriquecimento de sequências de pseudogenes identificados com dados genômicos do ENCODE, incluindo níveis de expressão, fatores de transcrição, entre outros. O GENCODE, portanto, contém ampla informação sobre pseudogenes mapeados no genoma humano (Harrow *et al.*, 2012; Frankish e Harrow, 2014).

No contexto transcritômico, os métodos de identificação de pseudogenes transcritos evoluíram com o desenvolvimento e a aplicação da tecnologia de sequenciamento de alto desempenho (*Next-generation sequencing* ou NGS). Kalyana-Sundaram *et al.* (2012)

desenvolveram um método, baseado em análise bioinformática, para a identificação de pseudogenes a partir de dados de sequenciamento do transcrito (RNA-Seq). Esses autores utilizaram dados gerados em 293 amostras de diferentes tipos de tumores e identificaram 2.082 pseudogenes transcritos, entre os quais 218 estavam expressos em vários tumores, sendo 40 deles detectados em alguns tipos tumorais específicos. O pseudogene *ATP8A2-ψ* foi validado por RT-qPCR (do inglês: *Reverse transcription polymerase chain reaction quantitative real time*) em carcinoma de mama, sendo que os resultados foram concordantes com a análise bioinformática na identificação desse pseudogene. Além disso, alterações nesse pseudogene foram associadas ao subtipo luminal de câncer de mama. Utilizando a tecnologia de RNA de interferência (*knockdown*) para diminuir a expressão do pseudogene *ATP8A2-ψ* em linhagens celulares de carcinoma mamário (*CAMA-1* e *HCC1806*), esse estudo mostrou a inibição dos potenciais de proliferação, migração e invasão celulares na ausência da expressão do pseudogene, enquanto a inibição do gene parental não mostrou qualquer efeito. (Kalyana-Sundaram *et al.*, 2012). Em outro estudo, Guo *et al.* (2014) analisaram pseudogenes expressos em 16 tecidos normais, uma linhagem celular linfoblástica (GM12878) e uma linhagem celular de leucemia mieloide crônica (K562) e identificaram ~3.000 pseudogenes; destes, muitos originam RNAs não codificadores com papel na regulação da expressão gênica (Guo, X. *et al.*, 2014). O pseudogene SFTA1, derivado de um RNA longo não codificador (lncRNA), foi relatado com diminuição de expressão em adenocarcinoma pulmonar e associado à baixa sobrevida dos pacientes, bem como ao aumento da proliferação, migração e invasão celular, sugerindo o seu papel como supressor tumoral (Zhang, H. *et al.*, 2017). Em outro estudo em CPNPC, a expressão aumentada do pseudogene *DUXAP8* foi associada à baixa sobrevida dos pacientes. O silenciamento da expressão do gene *DUXAP8* induziu a apoptose *in-vivo* e *in-vitro*. De maneira interessante, *DUXAP8* modula os genes supressores tumorais *EGR1* e *RHOB* recrutando as enzimas histonas demetilase LSD1 e metiltransferase EZH2, sendo que o efeito dessa repressão foi evidenciado com a diminuição da proliferação, migração e invasão celular (Sun *et al.*, 2017).

Com o intuito de explorar o papel regulatório dos pseudogenes no câncer, Welch *et al.* (2015) desenvolveram um método de análise para identificar e quantificar pseudogenes transcritos a partir de dados de RNA-Seq em 819 amostras de câncer de mama contendo dados depositados no TCGA. Esses autores identificaram 309 diferencialmente expressos entre amostras de tecido tumoral e normal e correlacionados com os diferentes subtipos

histológicos dos tumores. Adicionalmente, os autores identificaram 177 pseudogenes (ceRNAs) preditos de conterem sítios de ligação para miRNAs (Welch *et al.*, 2015).

Um resumo dos estudos que identificaram pseudogenes associados a doenças incluindo o câncer está apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Estudos de identificação de pseudogenes associados ao câncer.

Referência Bibliográfica	Pseudogene	Gene Parental	Característica	Doença
Processo "Exonização"				
Lu <i>et al.</i> , 2006	<i>KLK3 1P</i>	<i>KLK3</i>	éxon 3 e 4 são cópias do éxon 2 do gene parental	Câncer de próstata
Pseudogene antisense				
Korneev <i>et al.</i> , 1999	<i>NOS1P</i>	<i>NOS1</i>	Fita antisense do gene parental	Tumores do Sistema nervoso
Johnsson <i>et al.</i> , 2013	<i>PTENpg1</i>	<i>PTEN</i>	Fita antisense do gene parental	Linhagens celulares de Rim e Osso (HEK293, HEK293T e U2OS)
Formação de endo-siRNAs				
Chan <i>et al.</i> , 2013	<i>ψPPM1 K</i>	<i>PPM1 K</i>	Leva à formação de dois endo-siRNAs	Carcinoma hepatocelular
Competidores endógenos (ceRNAs) miRNAs-alvo				
Poliseno <i>et al.</i> , 2010	<i>PTENP1</i>	<i>PTEN</i>	miR-17, 19, 21, 26, e 214	Câncer de próstata
Poliseno <i>et al.</i> , 2011	<i>PTENP1</i>	<i>PTEN</i>	miR-17, 19, 21, 26, e 214	Melanoma
Ioffe <i>et al.</i> , 2012	<i>PTENP1</i>	<i>PTEN</i>	miR-17, 19, 21, 26, e 214	Câncer de endométrio
Yu <i>et al.</i> , 2014	<i>PTENP1</i>	<i>PTEN</i>	miR-17, 19, 21, 26, e 214	Carcinoma hepatocelular
Chen <i>et al.</i> , 2015	<i>PTENP2</i>	<i>PTEN</i>	miR-17, 19, 21, 26, e 214	Câncer gástrico
Rutnam <i>et al.</i> , 2014	<i>TUSC2P</i>	<i>TUSC2</i>	miR-17, 93, 299-3p, 520a, 608, e 661	Câncer de mama
Peng <i>et al.</i> , 2015	<i>INTS6P1</i>	<i>INTS6</i>	miR-17-5p	Carcinoma hepatocelular
Wang <i>et al.</i> , 2013	<i>OCT4-pg4</i>	<i>OCT4</i>	miR-145	Carcinoma hepatocelular
Poursani <i>et al.</i> , 2016	<i>OCT4-pg4</i>	<i>OCT4</i>	miR-145	17 Linhagens celulares tumorais (A172, Daoy, 1321N1)
Bai <i>et al.</i> , 2015	<i>OCT4-pg5</i>	<i>OCT4</i>	miR-145	Câncer de endométrio
Esposito <i>et al.</i> , 2014	<i>HMGA1P6</i>	<i>HMGA1</i>	miR-15, 16, 214, e 761	Carcinoma de tireóide
Esposito <i>et al.</i> , 2015	<i>HMGA1P6 e</i>	<i>HMGA1</i>	miR-15, miR-16, miR-23b, miR-26a, miR-34b,	Tumor de pituitária

	<i>HMGA1P7</i>		miR-130b, miR-196a2, miR-326, miR-432, miR-548c-3p, miR-570, miR-603 e Let-7a	
Zheng <i>et al.</i> , 2015	<i>CYP4Z2P</i>	<i>CYP4Z1</i>	miR-125a-3p, 197, 204, 211, e 1226	Câncer de mama
Karreth <i>et al.</i> , 2015	<i>BRAFRS1</i>	<i>BRAF1</i>	miR-134, 543, e 653	Linfoma 1321N1

Cont/ Tabela 2

Referência Bibliográfica	Pseudogene	Gene Parental	Característica	Doença
Competidores para proteínas de ligação ou maquinaria de tradução				
Han <i>et al.</i> , 2011	<i>MYLKP1</i>	<i>MYLK</i>	Ligação a proteínas e ganho de estabilidade	Adenocarcinoma de pulmão
Bier <i>et al.</i> , 2009	<i>PsiCx43</i>	<i>Connexin43</i>	Uso da maquinaria de tradução	Câncer de mama
Ji <i>et al.</i> , 2015	<i>FAM86C2P</i>	<i>FAM86A</i>	Uso da maquinaria de tradução	Linhagem de fibroblasto (EH, EL e ELR) e linhagem celular de carcinoma de mama (MCF10A-ER-Src)
Proteínas derivado de pseudogenes				
Zou <i>et al.</i> , 2009	<i>BRAFP1</i>	<i>BRAF</i>		Carcinoma de tireóide
Ishiguro <i>et al.</i> , 2012	<i>NANOGP1 e NANOGP8</i>	<i>NANOG</i>		Células de câncer de colón (HCT116, HT29, RKO, SW48 e SW620)
Outros				
Kawamura <i>et al.</i> , 2015	<i>NANOGP8</i>	<i>NANOG</i>	Knockout por CRISPR/Cas9	Câncer de próstata
Hayashi <i>et al.</i> , 2015	<i>POU5F1B</i>	<i>OCT4</i>	Associado com pior prognóstico	Câncer gástrico
Zheng <i>et al.</i> , 2016	<i>CYP4Z2P</i>	<i>CYP4Z1</i>	Resistência ao Tamoxifeno	Câncer de mama
Guo <i>et al.</i> , 2016	<i>HIST1H2APS4 (H2A/K)</i>	<i>H2A</i>	Associado com proliferação	Carcinoma renal

Tabela de pseudogenes na literatura.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando as altas taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar, o diagnóstico de doença em estadiamento avançado e a falta de biomarcadores prognósticos e preditivos, justifica-se a identificação de outras alterações moleculares associadas ao desenvolvimento e progressão tumoral.

Embora estudos anteriores tenham sido realizados, os biomarcadores e vias moleculares identificados até o momento contribuíram para a melhoria do tratamento e sobrevida de uma parcela muito pequena (~15%) dos pacientes com o subtipo histológico adenocarcinoma. Portanto, ainda há a necessidade de identificação de novos biomarcadores para o melhor entendimento dos mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma pulmonar, o qual constitui a maioria dos tumores diagnosticados.

A identificação de novos biomarcadores tais como os pseudogenes, deverá contribuir para o melhor entendimento de vias moleculares e potenciais alvos terapêuticos em adenocarcinoma pulmonar. Nesse contexto, justifica-se a utilização de dados gerados em larga escala, tais como dados de sequenciamento de alto desempenho, os quais contêm uma grande quantidade de informações sobre o transcrito codificador e não codificador dos carcinomas pulmonares.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e validar, *in silico*, alterações na expressão de pseudogenes e seus genes parentais correspondentes em adenocarcinoma pulmonar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Selecionar e aplicar programas de bioinformática e bancos de dados disponíveis publicamente para processamento de dados de RNA-Seq;
2. Identificar pseudogenes e determinar seus níveis de expressão em amostras de adenocarcinoma pulmonar comparado a amostras de tecido histologicamente normal dos mesmos pacientes;
3. Validar a expressão de um grupo seletivo de pseudogenes e genes parentais correspondentes utilizando a base de dados TCGA;
4. Realizar análises de enriquecimento com bancos de dados públicos nos pseudogenes selecionados;
5. Correlacionar os dados de expressão desregulada de pseudogenes com os dados clínicos dos pacientes.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo utilizou dados gerados em um projeto anteriormente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) (Protocolo CEP 3882/2011), bem como dados publicamente disponíveis no banco de dados TCGA.

4.1. Dados e amostras de pacientes

Nesse estudo foram incluídos dados de sequenciamento do transcrito (RNA-Seq) previamente gerados em 27 tumores (adenocarcinoma pulmonar) e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais de um subgrupo desses pacientes. As amostras foram provenientes de pacientes tratados no A.C. Camargo Cancer Center, SP, no período de Janeiro de 2005 a Janeiro de 2013 e foram acompanhados por um período médio de 5 anos.

4.2. Características clínicas e histopatológicas

Todas as amostras incluídas no estudo foram obtidas de pacientes tendo como tratamento primário a cirurgia, ou seja, sem tratamento neoadjuvante com quimio e/ou radioterapia. Dentro do grupo de avaliação, a proporção de homens foi 13:27 e mulheres 14:27, sendo que 18/27 pacientes eram fumantes, 5/27 não fumantes e em 4/27 não obtivemos informações. Os dados foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes. Os pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no estudo. As características clínicas dos pacientes e os dados histopatológicos estão detalhados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão incluídos no estudo, até a presente data.

Amostra ID N/T	Idade/Sexo	Sítio	Grau	T	N	M	Tratamento (Qtx or Rtx)	Metástases distância	Seguimento (Meses)	Data da Cirurgia	Último seguimento
1N, 11T	51/F	LID	IIB	3	0	0		Não	4,91	17/10/2012	15/3/2014
12T	63/M	LSE	Ib	2	0	0		Não	88,5	15/10/2004	1/3/2012
3N, 13T	63/M	LSE	IB	2	0	0		Não	100,5	15/10/2004	1/3/2013
4 N, 14T	74/M	LSE	IA	1	0	0	carboplatin+taxol	Sim	58,8	10/1/2005	4/1/2009
5 N, 15 T	81/F	LSE	IIA	3	0	0		Não		24/5/2005	
16T	43/F	LSE	Ia	1	0	0		Não	92,7	15/6/2005	6/3/2013
17T	43/F	LLL	Ib	2	0	0		Não		1/8/2005	
6 N, 18 T	73/M	LSE	Ib	2	0	0		Não	88,5	20/10/2005	7/3/2013
7 N, 19 T	66/F	LSD	Ia	1	0	0		Não	96,2	3/11/2005	8/11/2013
20 T	79/M	LSE	Ib	2	0	0		Não		10/11/2005	
21T	69/F	LSE	IIB	2	1	0	erlotinib	Sim	27,9	15/1/2006	15/5/2008
22T	68/M	LSE	IIIA	2	2	0	carboplatin+taxol	Sim	19,7	15/3/2006	3/11/2007
8N, 23T	67/M	LSE	IIB	1	1	0		Não		7/4/2006	
24T	49/F	LSD	IIB	2	1	0	cisplatin+gencitabin	Sim	84,8	12/6/2006	6/7/2010
25T	75/M	LSD	IIIA	2	2	0		Sim	16,1	20/7/2006	22/11/2007
26T	52/F	LM	IIA	1	1	0		Não	22,8	17/8/2006	11/7/2008
27T	48/F	LID	IB	2	0	0		Sim	57,3	18/9/2006	28/6/2011
28T	73/F	LSE	IA	1	0	0		Não	85,7	24/10/2006	12/12/2013
29T	62/F	LLL	IIIA	4	2	0		Sim	9,6	5/2/2007	23/11/2007
30T	66/F	LSD	IIIB	4	2	0	carboplatin+taxol	Sim	77,5	28/5/2007	11/11/2013
31T	67/F	LSD	IB	2	0	0	tegafur	Não	64,4	15/5/2008	25/9/2013
32T	67/M	LLL	IV	2	0	1	cisplatin (pemetrexed)	Sim	35	19/5/2008	20/4/2009
33T	49/M	LID	IB	2	0	0		Não	0,2	27/4/2009	2/5/2009
9N, 34T	64/M	LID	IB	2	0	0		Não	26,7	7/6/2010	27/8/2012
35T	65/M	LID	IA	1a	0	0		Não	36	14/8/2010	18/8/2013
10N, 36T	71/M	LSD	IIIA	2	2	0	cisplatin+gencitabin	Sim	18,3	5/12/2005	14/6/2007
37T	62/F	LSD	IV	2	2	1	tarceva	Sim	78,8	15/6/2007	9/1/2014

Legenda. AD: Adenocarcinoma de pulmão; T: tamanho tumoral; N: Linfonodos regionais; M; metástase à distância; (1): presença; (0): ausência; LSD: lobo superior direito; LSE: lobo superior esquerdo; LM: lobo médio; LID: lobo inferior direito; Qtx: quimioterapia; Rtx: radioterapia. O seguimento compreende o número de meses entre a data da cirurgia e o último seguimento do paciente.

4.3. Delineamento Experimental

O estudo foi conduzido em 5 etapas, de acordo com os Objetivos: (1) seleção e aplicação de uma *pipeline* de análise computacional de dados de RNA-Seq para a identificação de pseudogenes; (2) identificação da expressão diferencial de pseudogenes; (3) análise funcional (*in silico*) dos pseudogenes identificados e dos genes parentais correspondentes; (4) Validação dos pseudogenes alterados utilizando o banco de dados TCGA; (5) associação estatística dos resultados com os dados clínicos dos pacientes.

A **Figura 1** detalha o delineamento experimental incluindo a descrição das amostras dos grupos teste e validação (Dados TCGA) e as metodologias utilizadas.

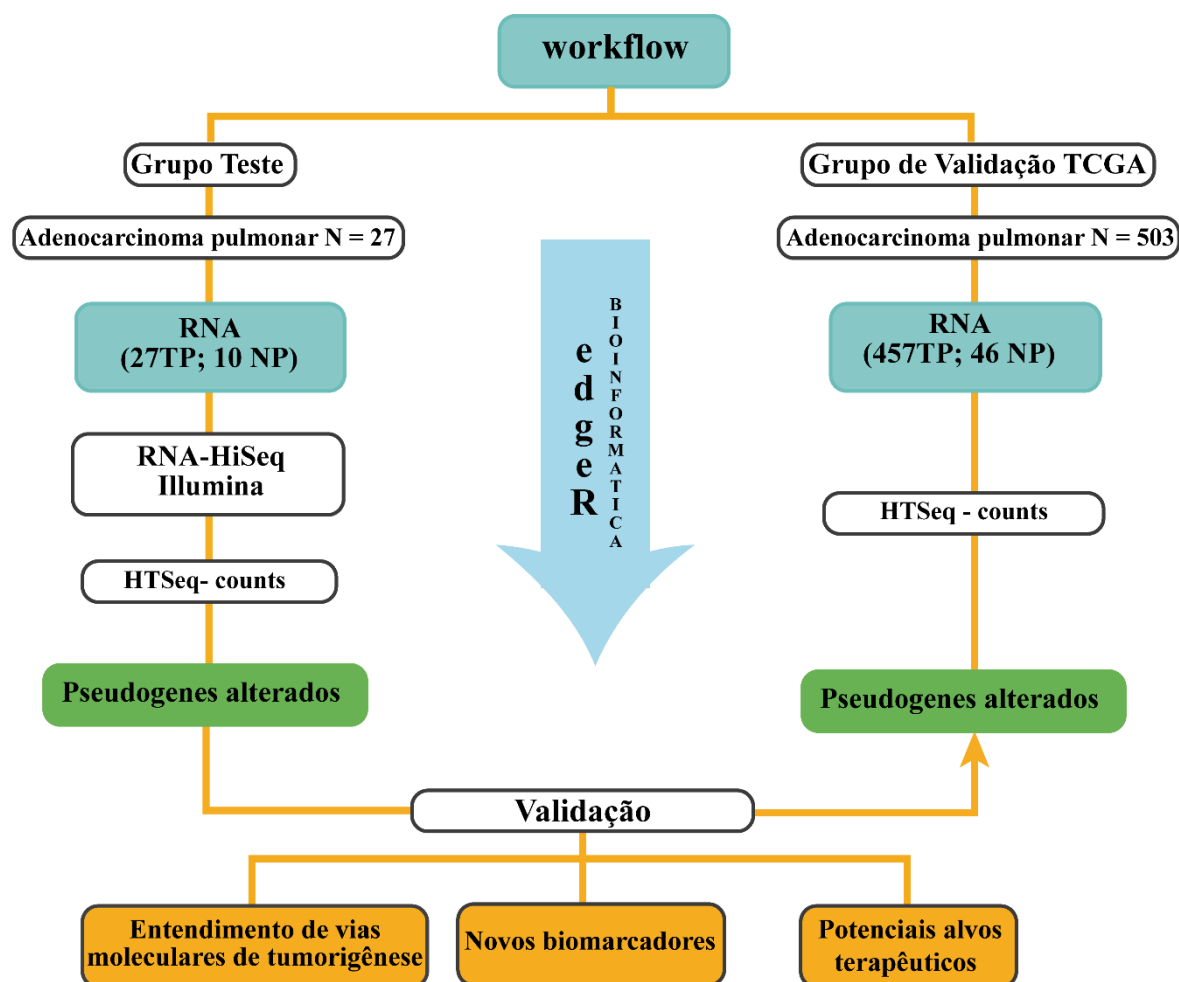


Figura 1. Fluxograma resumindo o delineamento experimental. Na figura, HTSeq- counts: contagem de reads; LUAD: adenocarcinoma pulmonar; NP: tecido pulmonar histologicamente normal.

4.4. Dados de RNA-Seq

Os dados de RNA-Seq previamente gerados utilizaram a plataforma Illumina® (Illumina, San Diego, CA, EUA). Resumidamente, os métodos utilizados na geração dos dados incluíram o preparo de bibliotecas de RNA mensageiro, as quais foram sintetizadas utilizando 1µg de RNA total, seguindo as recomendações do fabricante. Utilizamos o protocolo do kit TruSeq Total RNA Library (Illumina, EUA). A cauda poli-A dos transcritos totais foram capturados usando beads magnéticas de poli-T durante duas etapas de purificação. Durante a segunda eluição da cauda poli-A, o RNA foi fragmentado e processado para a síntese de cDNA. A primeira síntese de cDNA foi realizada utilizando a enzima transcriptase reversa e o *random* primer, nesta primeira reação se incluiu o código de barra (cDNA Plate) para cada amostra. Na síntese da segunda fita de cDNA, a fita molde foi removida para sintetizar uma nova fita complementar ao cDNA (ds cDNA). As fitas extremas resultantes da fragmentação foram reparadas utilizando um mix contendo a endonuclease com atividade 3' a 5', a qual remove as porções salientes dos extremos 5' e 3'. Um nucleotídeo de adenina foi então aderido na extremidade 3' para facilitar a ligação dos adaptadores nas extremidades das moléculas de ds cDNA (*paired-ends*). A qualidade das bibliotecas foi confirmada utilizando o Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). As bibliotecas de cDNA foram sequenciadas no equipamento HiScan SQ (Illumina), gerando 50 milhões de reads (101 pares de bases) por amostra.

4.5. Análise de dados

O primeiro passo para a análise dos dados foi avaliar a qualidade das sequências geradas utilizando a ferramenta FastQC. Essa etapa incluiu a remoção de sequências de adaptadores, iniciadores (*primers*), artefatos e contaminantes possivelmente gerados no sequenciamento, utilizando o programa FASTXClipper (http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit/commandline.html#fastx_clipper_usage). Os arquivos FASTQ foram filtrados baseados na qualidade dos reads (Phred Quality Score $Q \geq 30$), obtendo a melhor qualidade de leituras de sequências (*reads*) correspondentes. Os arquivos contendo o genoma humano (GRCh38) e o mais recente modelo gênico humano (Gene Transfer Format (GTF) file: Homo_sapiens.GRCh38.86.gtf) foram baixados da base

dados do Ensembl. As amostras foram realinhadas usando o programa de alinhamento por pareamento de transcritos contra o genoma de referência utilizando o Tophat2 Versão 2.1.1 (Kim *et al.*, 2013). Os *reads* mapeados foram quantificados em duas etapas, utilizando os recursos do *samtools* (<http://samtools.sourceforge.net/>); a primeira etapa incluiu a conversão dos arquivos binários BAM (arquivos do alinhamento) em arquivos SAM contendo a sequências de alinhamento em formato de mapa. O ordenamento dos arquivos BAM foi realizado com o objetivo de permitir acesso aos *reads* de modo eficiente. A linha de comando neste passo foi: *samtools sort -n accepted_hits.bam (arquivo de saída)*. O segundo passo foi converter o arquivo BAM para SAM mediante a linha de comando *samtools view -h -o (arquivo de saída .sam) (arquivo shorting .bam)*. Finalmente, foi realizada a quantificação da expressão mediante a contagem de *reads* totais mapeados em um gene. O HTSeq-count (https://htseq.readthedocs.io/en/release_0.9.1/) utiliza o genoma humano de referência contido no arquivo *homo_sapiens.GRCh38.gtf*, o qual contém informações dos genes codificadores anotados no genoma de referência, utilizando o *script* em *Python*:

```
"htseq-count -s no -m intersection-nonempty -i gene_id
arquivo.sam referencia.gtf > arquivo saída.txt"
```

O argumento *-m* (define os modos de trabalhar com os *reads* gerados no sequenciamento, os quais incluem: *union*, *intersection-strict* e *intersection-noempty*); o argumento *-S* (define se os dados são provenientes de uma fita ou as duas e pode ser: *yes-single-end* e *no-paired-end*) que faz referência ao atributo do id (Anders *et al.*, 2015).

Para análise diferencial de pseudogenes utilizamos o pacote do edgeR (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/edgeR.html>) no programa R (<https://www.r-project.org/>). O edgeR possui uma série de metodologias estatísticas baseadas na distribuição binomial negativa, incluindo estimação de Bayes, modelos lineares, entre outros (Robinson *et al.*, 2010).

Adicionalmente, foi aplicada uma frequência de filtros para identificar pseudogenes significativamente expressos e ao mesmo tempo expressos em pelo menos 20% dos tumores da mesma origem. Os valores de *P* significativos foram corrigidos usando o teste de correção de Benjamini e Hochberg, e o *False Discovery Rate* (Benjamini e Hochberg, 1995; Yoav e Yosef, 1995).

Os níveis de alteração na expressão (aqui definidos como *fold change* - FC) foram calculados dividindo a expressão média de valores de expressão de pseudogenes no tumor pela expressão média de valores das amostras normais. As alterações na expressão (FC) foram calculadas em log2 ($\log_2 FC > 1.5$ ou < -1.5) (Trapnell *et al.*, 2013). As sequências de pseudogenes identificadas foram comparadas com as sequências depositadas no GENCODE release 19 (anotação gênica global) por meio do mapeamento e alinhamento de sequências. A **Figura 2** representa a *pipeline* adotada no projeto, modificada de Martinez *et al.*, 2015.

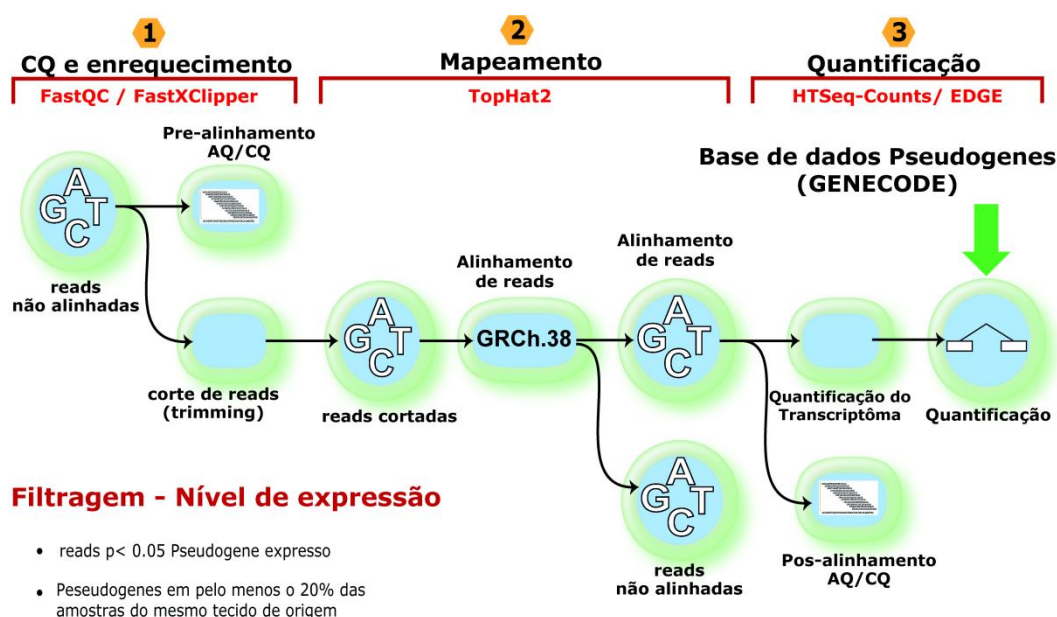


Figura 2. Esquema resumido do processamento de dados gerados por sequenciamento (RNA-Seq). AQ: análise de qualidade; CQ: controle de qualidade.

4.6. Métodos de enriquecimento

A ferramenta *TopppGenes* (<https://topppgene.cchmc.org/prioritization.jsp>) foi utilizado para a identificação de vias canônicas de sinalização relacionadas com os pseudogenes e os genes parentais identificados. Essa ferramenta utiliza a correção estatística de Benjamini–Hochberg–Yekutieli (B&Y) (Benjamini e Yekutieli, 2001).

Para a predição de miRNAs como alvos dos pseudogenes, utilizamos a base de dados de predição mirDIP 4.1 (<http://ophid.utoronto.ca/mirDIP/>) (Tokar *et al.*, 2018) e o miRTarBase, o qual fornece que fornece as interações validadas entre miRNAs e genes-alvo (Chou *et al.*, 2018). As interações entre as proteínas codificadas pelos genes parentais dos pseudogenes e genes-alvo de miRNAs foram avaliadas utilizando a ferramenta *Integrated*

Interactions Database (IID) versão 2016-03 (<http://dcv.uhnres.utoronto.ca/iid/>) (Kotlyar *et al.*, 2016). As redes de interação resultantes foram visualizadas no programa *NAViGaTOR* 2.3.0 (<http://ophid.utoronto.ca/navigator/index.html>) (Brown e Jurisica, 2005).

A análise estatística dos dados de expressão de pseudogenes e sua associação estatística com os dados clínicos e histopatológicos foi realizada utilizando os programas SAS (https://www.sas.com/en_us/software/stat.html) e PRISM-GRAPHPAD (<https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>). A análise estatística de sobrevida global foi realizada utilizando a ferramenta *Gene Expression Profiling Interactive Analysis* (GEPIA) (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) (Tang, Z. *et al.*, 2017).

5. RESULTADOS GERAIS

Os resultados deste estudo estão descritos em subitens, conforme apresentado abaixo.

5.1. Análise de qualidade de sequências.

O sequenciamento na plataforma HiScan SQ (Illumina) gerou dois arquivos com dados de sequenciamento nas duas fitas de cDNA, denominado *paired-ends*, cada um com aproximadamente 49.186.743 sequências, tendo um comprimento de 101 pares de base (pb) para cada sequência. Utilizando o programa FastQC, foram identificados *reads* de baixa qualidade, os quais foram removidos, como mostra a **Figura 3**.

A seguir, foi realizada a remoção dos adaptadores utilizando a ferramenta FASTXClipper. A filtragem dos *reads* de baixa qualidade foi realizada pelo programa Trimomatic, gerando de 2 a 4 arquivos, correspondentes a sequências pareadas e sequências removidas na filtragem. Para a remoção das sequências de baixa qualidade, foi utilizado o parâmetro *score phred* ≥ 30 com uma probabilidade 1/1000 de que a base esteja incorreta.

Após filtragem, os *reads* se alinharam com bancos de dados contendo sequências correspondentes a vetores externos como rRNAs de vírus e bactérias como a *E. coli*. Essa análise resultou em sequências livres de vetores e adaptadores e prontas para o mapeamento utilizando o genoma de referência.

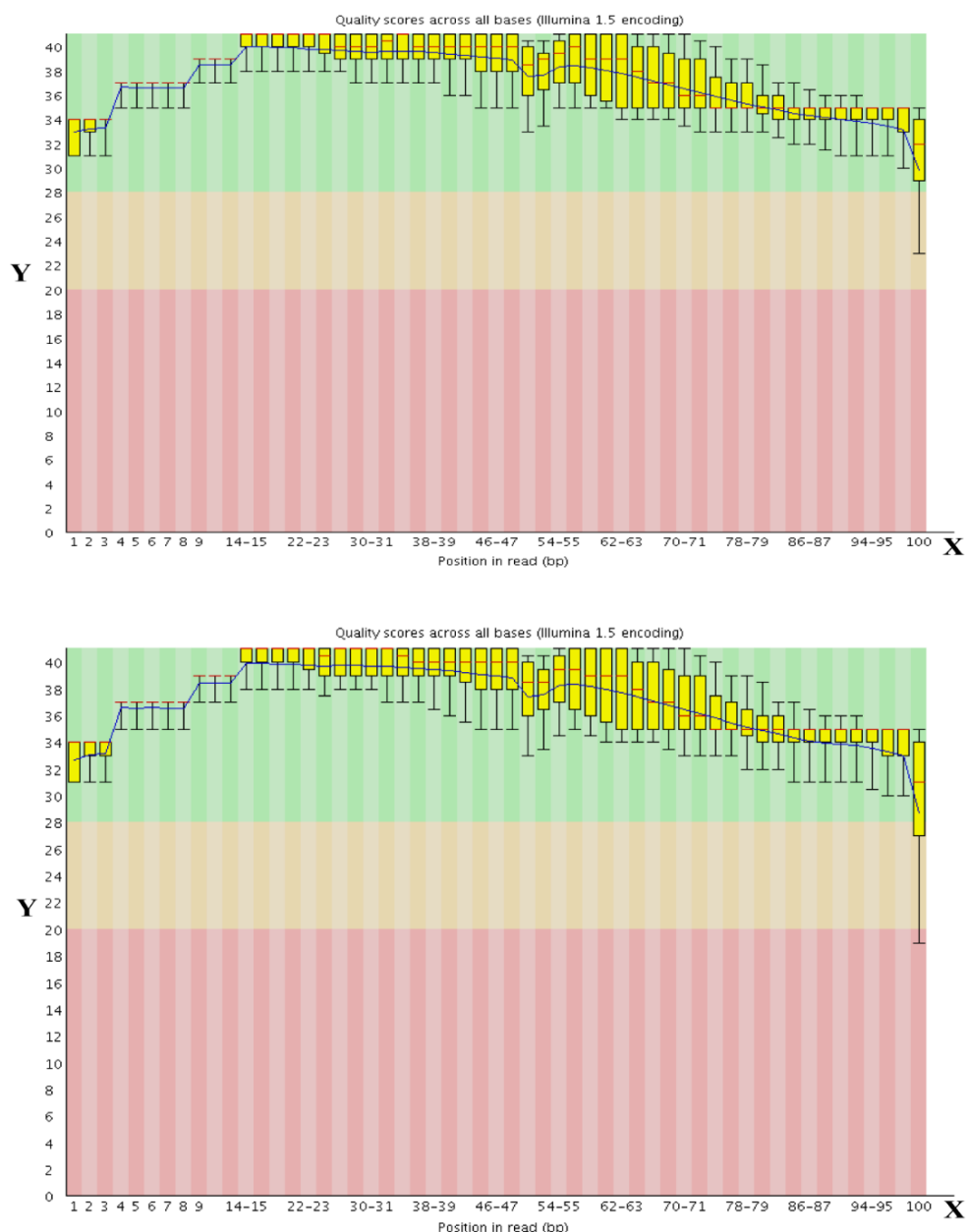


Figura 3. Gráficos gerados pelo programa FastQC mostrando a qualidade dos *reads* ou leituras. a) Qualidade dos *reads* de sequências senso (*forward*), em b) Qualidade dos *reads* de sequências anti-senso (*reverse*). O eixo Y mostra a qualidade de *reads* mediante o *score phred*.

5.2. Mapeamento com o genoma de referência (TopHat 2)

O programa TopHat2 é utilizado para identificar e mapear as junções de *splicing* e realizar o alinhamento dos *reads* contra o genoma de referência (Homo sapiens GRCh38.86), utilizando o alinhador de leitura curta (Bowtie2). O Bowtie 2 analisa os resultados do

mapeamento para identificar junções entre éxons é veloz e eficiente para o mapeamento de *reads* ao longo do genoma de referência. Além disso, mostra uma boa eficiência ao mapear sequências entre (50-100pb) ou até milhares de sequências dos *reads* no genoma. O TopHat 2.1.0 executa mapeamentos nas duas fitas (*pair-end*), chamado também de mapeamento “*untrimmed*”, onde basicamente compara os *reads* com o genoma de referência e calcula os *scores* do mapeamento.

Esta etapa foi processada utilizando a interface do sistema Linux. A abordagem que direcionamos foi o processamento de dados de uma amostra por dia, com a finalidade de não saturar o sistema, para isso utilizamos o *script* submetido na interface com a Linux linha de comando exemplificada abaixo:

```
"nohup./tophat2-G/file_pathway/Homo_sapiens.GRCh38.86.gtf -o
/file_pathway/tophat_outputCASE -p 20 --no-coverage-
search/file_pathway/Homo_sapiens_GRCh38
/file_pathway_case/CASE_R1.fastq/file_pathway_case/CASE_R2.fastq
&"
```

5.3. Análise de expressão diferencial de pseudogenes (edgeR)

Após normalização, o modelo binomial negativo foi utilizado pelo edgeR, o qual é mais flexível para estimar a dispersão de cada alvo e obter a expressão diferencial entre as condições (Tumor vs. Normal). O arquivo de saída após análise contém a lista dos pseudogenes organizados com o código Ensemble (Ids), além das informações como parâmetros estatísticos: baseMean, Log2FoldChange(FC), *pval*, *padj* e FDR. Para isso utilizamos o seguinte *script* na interface do programa R:

```

library("edgeR")
input <- "RNAseqPse.txt"
row.data <- read.delim(input)
d <- raw.data[, 2:46]
rownames(d) <- row.data[, 1]
#samples 0- normal; 1-tumor
g <- c(rep(0,10), rep(1,27))
d <- DGEList(counts = d, group = g)
d <- calcNorFactors(d)
d <- estimateCommonDisp(d, Verbose = True)
d <- estimateTagwiseDisp(d)
et <- exactTest(d)
topTags(et, n = 20)
results <- topTags(et, n = dim(d)[1] + 1, adjust.method =
"B", sort.by = "p.value")
write.table(results, file = "DEresulPse.txt", sep = "\t")

```

Os 60 pseudogenes obtidos mediante esta abordagem apresentaram *Fold change* ($\log_2$) >1.5 ou <-1.5 e $p < 0,05$. A filtragem de pseudogenes foi baseada no valor de FC e FDR (5%) (**Tabela 4**). O *heatmap* ou o agrupamento hierárquico não supervisionado indica o agrupamento das amostras de acordo com a expressão de pseudogenes (**Figura 4**).

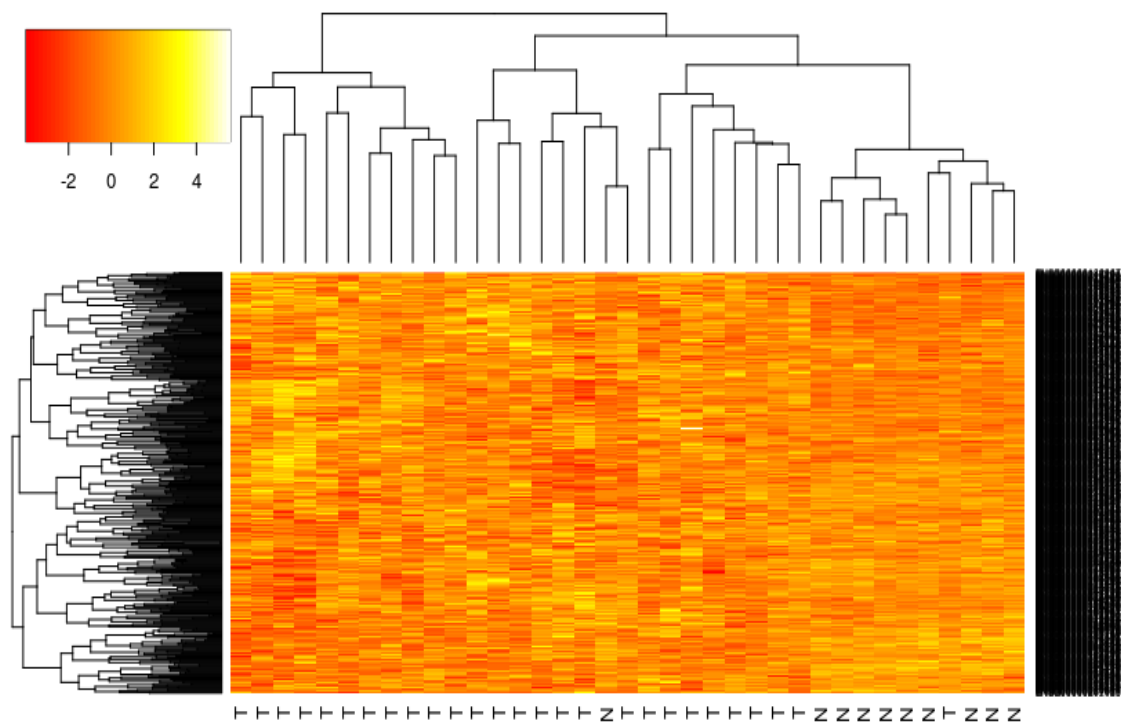


Figura 4. Clusterização hierárquica não supervisionada, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes entre as amostras normais e tumorais.

Tabela 4. Pseudogenes diferencialmente expressos em adenocarcinoma pulmonar.

ENSEMBL-ID	TIPO	SÍMBOLO	logFC	p	FDR
ENSG00000180178	Não processado	<i>FAR2P1</i>	6,1	0,000	0,002
ENSG00000229344	Processado	<i>MTCO2P12</i>	5,8	0,000	0,001
ENSG00000240280	Unitário	<i>TCAM1P</i>	4,8	0,000	0,000
ENSG00000171658	Não processado	<i>NMRAL2P</i>	4,6	0,001	0,007
ENSG00000233217	Processado	<i>MROH3P</i>	4,0	0,000	0,000
ENSG00000218048	Não processado	<i>AL121949.1</i>	4,0	0,000	0,002
ENSG00000237517	Não processado	<i>DGCR5</i>	3,9	0,000	0,000
ENSG00000230650	Processado	<i>AC140479.2</i>	3,7	0,000	0,000
ENSG00000247627	Processado	<i>MTND4P12</i>	3,6	0,000	0,002
ENSG00000233622	Unitário	<i>CYP2T1P</i>	3,5	0,000	0,003
ENSG00000214796	Não processado	<i>AC098934.1</i>	3,5	0,000	0,000
ENSG00000223875	Não processado	<i>NBEAP3</i>	3,1	0,000	0,001
ENSG00000244306	Não processado	<i>DUXAP10</i>	2,9	0,000	0,000
ENSG00000268869	Não processado	<i>ESPNP</i>	2,9	0,000	0,001
ENSG00000249626	Processado	<i>AC024560.2</i>	2,6	0,000	0,001
ENSG00000230882	Processado	<i>AC005077.4</i>	2,4	0,000	0,001
ENSG00000088340	Unitário	<i>FER1L4</i>	2,4	0,000	0,002
ENSG00000123201	Unitário	<i>GUCY1B2</i>	2,3	0,001	0,010
ENSG00000166104	Não processado	<i>AC126323.1</i>	2,2	0,004	0,025
ENSG00000225210	Não processado	<i>DUXAP9</i>	2,2	0,000	0,003
ENSG00000225868	Não processado	<i>AC016582.1</i>	2,1	0,011	0,047
ENSG00000203799	Unitário	<i>CCDC162P</i>	2,1	0,003	0,020
ENSG00000262943	Não processado	<i>ALOX12P2</i>	2,0	0,004	0,023
ENSG00000235065	Processado	<i>RPL24P2</i>	2,0	0,002	0,013
ENSG00000178162	Não processado	<i>FAR2P2</i>	2,0	0,007	0,036
ENSG00000233680	Processado	<i>HNRNPA1P27</i>	2,0	0,005	0,026
ENSG00000228168	Processado	<i>HNRNPA1P21</i>	1,8	0,001	0,010
ENSG00000224081	Não processado	<i>SLC44A3-AS1</i>	1,8	0,000	0,001
ENSG00000170089	Não processado	<i>AC106795.1</i>	1,7	0,000	0,000
ENSG00000186301	Não processado	<i>MST1P2</i>	1,7	0,002	0,017
ENSG00000231443	Processado	<i>AC124944.2</i>	1,7	0,010	0,045
ENSG00000217801	Não processado	<i>AL390719.1</i>	1,6	0,000	0,002
ENSG00000171084	Não processado	<i>FAM86JP</i>	1,6	0,000	0,001
ENSG00000263266	Processado	<i>RPS7P1</i>	1,6	0,002	0,018
ENSG00000258469	Processado	<i>CHMP4BP1</i>	1,6	0,004	0,022
ENSG00000246203	Não processado	<i>AL353807.3</i>	1,6	0,000	0,003
ENSG00000184669	Não processado	<i>OR7E14P</i>	1,6	0,001	0,006
ENSG00000160766	Não processado	<i>GBAP1</i>	1,6	0,000	0,002
ENSG00000188002	Não processado	<i>AC026412.1</i>	1,5	0,000	0,003
ENSG00000196656	Não processado	<i>AC004057.1</i>	1,5	0,001	0,010

Cont/ Tabela 4

ENSEMBL-ID	TIPO	SÍMBOLO	logFC	p	FDR
ENSG00000231205	Não processado	<i>ZNF826P</i>	1,5	0,003	0,020
ENSG00000183444	Não processado	<i>OR7E38P</i>	1,5	0,000	0,002
ENSG00000179277	Não processado	<i>MEIS3P1</i>	-1,5	0,000	0,000
ENSG00000135477	Não processado	<i>KRT87P</i>	-1,6	0,005	0,027
ENSG00000257542	Não processado	<i>OR7E47P</i>	-1,7	0,000	0,000
ENSG00000235370	Não processado	<i>DNM1P51</i>	-1,9	0,001	0,007
ENSG00000279718	Processado	<i>SNX18P12</i>	-2,0	0,000	0,001
ENSG00000260908	Não processado	<i>AC009093.3</i>	-2,0	0,001	0,007
ENSG00000260105	Não processado	<i>AOC4P</i>	-2,0	0,000	0,000
ENSG00000260549	Não processado	<i>MT1L</i>	-2,1	0,000	0,000
ENSG00000279208	Não processado	<i>CR381653.2</i>	-2,2	0,000	0,000
ENSG00000181126	Não processado	<i>LOC554223(HLA-V)</i>	-2,2	0,000	0,000
ENSG00000213412	Processado	<i>HNRNPA1P33</i>	-2,4	0,000	0,000
ENSG00000244280	Não processado	<i>ECEL1P2</i>	-2,5	0,000	0,000
ENSG00000213144	Processado	<i>AC084880.1</i>	-2,8	0,000	0,000
ENSG00000278931	Não processado	<i>CR381670.1</i>	-2,9	0,000	0,000
ENSG00000251056	Não processado	<i>ANKRD20A17P</i>	-3,0	0,000	0,000
ENSG00000255986	Não processado	<i>MT1JP</i>	-3,0	0,000	0,000
ENSG00000261143	Não processado	<i>ADAMTS7P3</i>	-3,9	0,000	0,000
ENSG00000203878	Não processado	<i>CHIAP2</i>	-5,1	0,000	0,000

ID: número de identificação da sequência, de acordo com o ENSEMBL; FC: nível de alteração na expressão ou *fold change*; FDR: do inglês *false discovery ratio*.

5.4. Validação externa de pseudogenes no banco de dados TCGA

Para realizar esta etapa, foram baixados dados do projeto TCGA-LUAD, a qual contém casos de adenocarcinoma de pulmão, selecionando amostras classificadas como tumor primário sem tratamento prévio, das quais foram 457 tumores primários e 46 amostras de tecido pulmonar histologicamente normal.

A mesma abordagem de análise feita como os nossos dados de RNA-Seq foi aplicada aos dados do TCGA. O arquivo de saída após análise contendo os pseudogenes diferencialmente expressos foram filtrados baseados no *Fold change* ($\log_2$) >1.5 e < -1.5 , com $p\text{-value} < 0.05$ e FDR (Tabela Suplementar 1).

Foram identificados 232 pseudogenes diferencialmente expressos, onde 34 foram confirmados pelo TCGA (<http://cancergenome.nih.gov/>) (457 AD vs. 46 N) com a mesma direção de expressão visualizada no fluxograma, **Figura 5**. Os 34 transcritos confirmados por dados externos podem ser visualizados na Tabela 5.

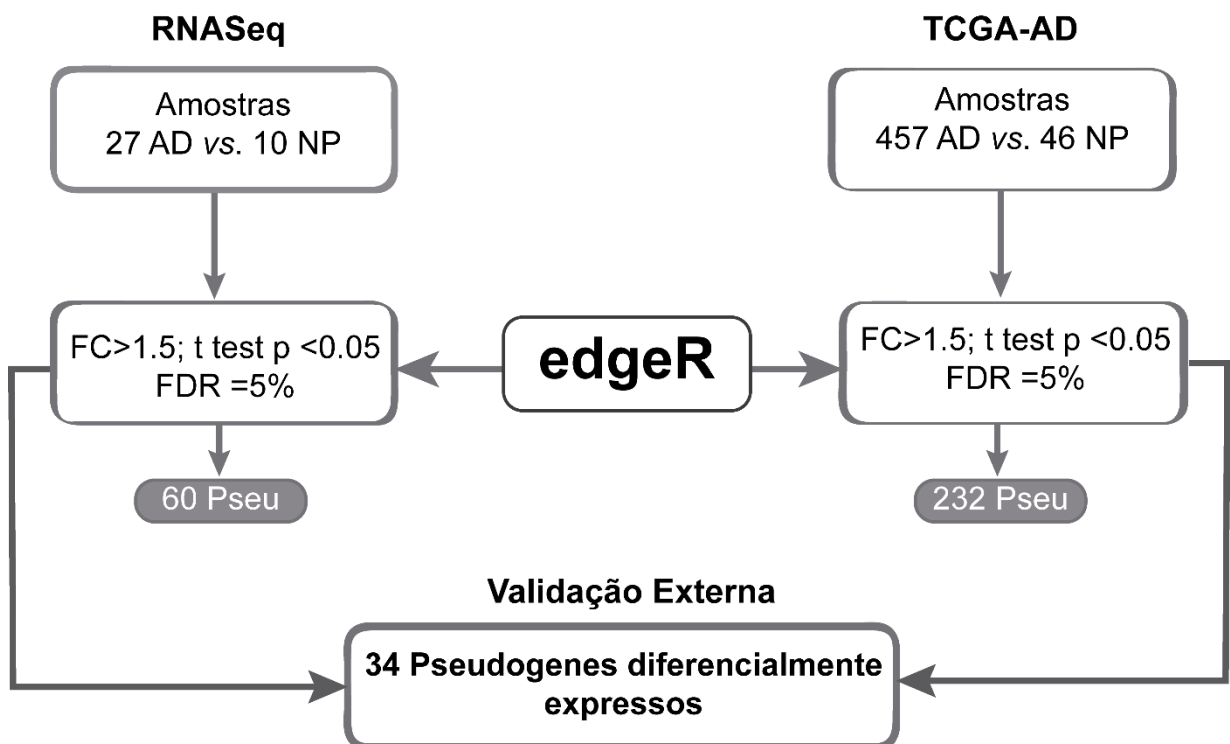


Figura 5. Fluxograma resumindo o delineamento experimental de validação externa utilizando os dados de adenocarcinoma de pulmão (LUAD) do TCGA.

Após validação foram utilizados dados do projeto TCGA-LUAD disponíveis na base dados *firebrowse* (www.broadinstitute.org) para identificar alterações no número de cópias do DNA (CNA) (do inglês; *copy number alteration*), a qual nos permitiu fazer uma associação entre o nível expressão dos pseudogenes e ganhos e perdas genômicas. Como resultado, detectamos que dois pseudogenes (*AL353807.3* e *GABAP1*) estão mapeados em 1q22, uma região de ganhos genômicos recorrentes em adenocarcinoma pulmonar (**Figura 6 e Tabela 5**).

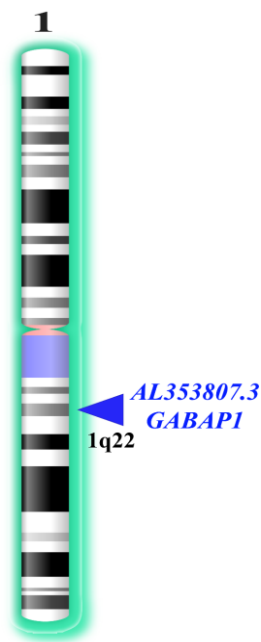


Figura 6. Cromossomo 1 mostrando a região 1q22, onde estão mapeados os pseudogenes identificados em nossos dados e validados nos dados externos do TCGA.

5. RESULTADOS ESPECÍFICOS E DISCUSSÃO

Neste item, serão apresentados os principais resultados da pesquisa, seguidos de uma breve discussão. Os itens estão subdivididos conforme a seguir: item 6.1, identificação dos pseudogenes diferencialmente expressos em nosso grupo amostral; item 6.2, de identificação dos pseudogenes diferencialmente expressos no conjunto de dados obtidos do TCGA; item 6.3, interface entre os dados mostrando os pseudogenes validados; item 6.4, pseudogenes com expressão alterada em tumores e associados com dados clínicos relevantes dos pacientes e item 6.5, estudo funcional (*in silico*) dos pseudogenes identificados, com papel de ceRNAs.

6.1 Pseudogenes diferencialmente expressos em nosso grupo amostral.

Os resultados obtidos mostram 14/60 dos pseudogenes diferencialmente expressos considerando somente os que tem um $\log FC \geq 2$, $p \leq 0,05$ e $FDR < 5\%$ em nosso grupo amostral (27 amostras de adenocarcinoma pulmonar comparado com 10 amostras de tecido pulmonar normal). A análise de agrupamento hierárquico não supervisionado mostrou que 14 pseudogenes (**Figura 7**) apresentam expressão desregulada exclusivamente em nosso grupo amostral analisado por RNA-Seq. A Figura 7 mostra que um grupo de pseudogenes está diferencialmente expresso e diferencia dos tumores de 9/10 amostras de tecido pulmonar normal.

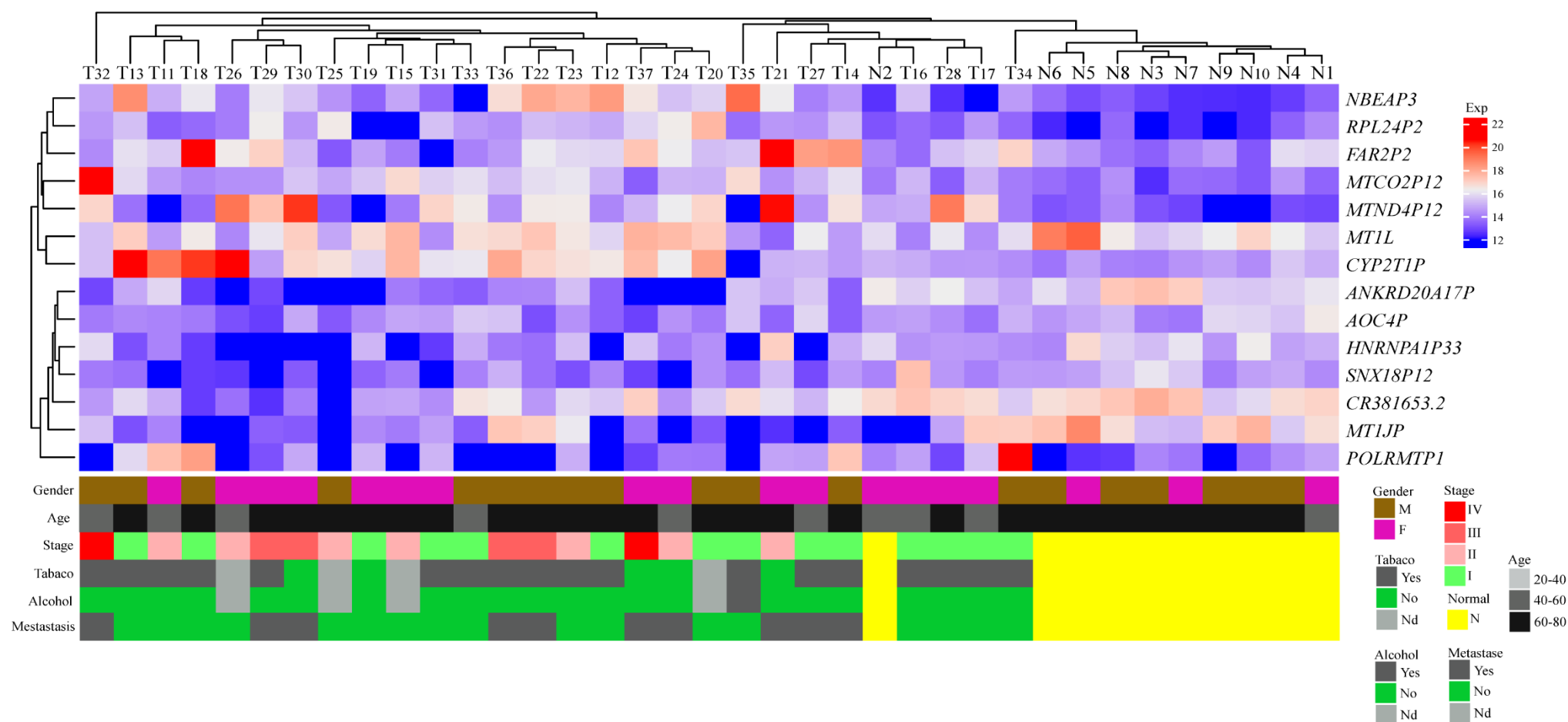


Figura 7. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de 27 amostras de adenocarcinoma de pulmão e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais, além de dados clínicos relevantes.

O pseudogene *AOC4P* foi associado ao desenvolvimento de carcinoma gástrico. Similarmente ao nosso estudo que identificou diminuição da expressão do pseudogene *AOC4P*, o estudo de Wang *et al.* (2015) também detectou sua expressão diminuída em 74 amostras dos tumores gástricos analisados por *microarrays*. Além disso, os autores relataram que a expressão diminuída de *AOC4P* estava associada com o estadiamento da doença e pior prognóstico dos pacientes. Ensaios funcionais demonstraram que este pseudogene atua como supressor tumoral inibindo a degradação de vimentina e inibindo a transição epitélio-mesenquimal (EMT) (Hu *et al.*, 2018). Este pseudogene também foi relatado como um de outros cinco marcadores com capacidade de diferenciar pacientes com carcinoma gástrico em estadiamento inicial vs. avançado da doença. Este pseudogene foi validado como parte dos 5 marcadores no plasma dos pacientes com carcinoma gástrico, antes e após cirurgia (Zhang, K. *et al.*, 2017), sugerindo a sua potencial utilização em estudos de biópsia líquida de pacientes com adenocarcinoma pulmonar, já que esse mesmo pseudogene foi identificado como significativamente alterado em nosso estudo.

O pseudogene *MT1JP* foi detectado com diminuição de expressão em nossa análise. Esse pseudogene foi recentemente associado a processos carcinogênicos em carcinoma gástrico. Liu *et al.* (2016) relataram que o pseudogene *MT1JP* deve atuar com um supressor tumoral em câncer de pulmão, fígado, colorretal e gástrico. *MT1JP* atua em associação com a proteína de ligação ao RNA, TIAR, ativando a tradução de TP53, que por vez modula vias de ciclo celular, proliferação e apoptose associadas à transformação maligna. De maneira interessante, a diminuição da expressão de *MT1JP* foi associada à diminuição da expressão da proteína TP53. A expressão diminuída de *MT1JP* também foi associada com pior sobrevida global de pacientes com câncer gástrico (Zhu, C. *et al.*, 2018). Adicionalmente, estudos funcionais demonstraram que *MT1JP* estava associado ao desenvolvimento e progressão do câncer gástrico (Zhu, C. *et al.*, 2018). Um mecanismo potencial de atuação do pseudogene *MT1JP* é o de competidor endógeno (ceRNA) do miRNA *miR-214-3p*, o que leva à ativação da expressão do gene *RUNX3* e consequentemente de vias celulares de proliferação, invasão e migração moduladas por p21 (Xu, Zhang, *et al.*, 2018).

6.2 Pseudogenes diferencialmente expressos nos dados do TCGA.

Os resultados aqui obtidos mostram os pseudogenes diferencialmente expressos com $\log FC \geq 2$, $p \leq 0,05$ e $FDR < 5\%$ nos dados do TCGA (457 amostras de adenocarcinoma pulmonar e 46 tecidos pulmonares histologicamente normais). A análise de agrupamento hierárquico não supervisionado mostrou 105 pseudogenes com expressão desregulada significativa, identificados exclusivamente no grupo amostral do TCGA (**Figura 8**). Esse grupo de 105 pseudogenes foi capaz de diferenciar os tumores das amostras de tecido normal.

De maneira interessante, 8 destes 105 pseudogenes (*WTAPP1*, *MSL3P1*, *RPSAPS2*, *INFWP19*, *LINC0125*, *CERC7*, *DUSP5P1* e *RAETIK*) já foram relatados com expressão aumentada em vários tipos de tumores, incluindo o adenocarcinoma pulmonar, bem como em modelos funcionais de outras doenças crônico-degenerativas, conforme discutido abaixo.

Em um estudo funcional, foi demonstrado que o pseudogene *WTAPP1* regula positivamente os processos de migração e invasão celulares e a formação tubular, *in vitro* e *in vivo*, de células endoteliais progenitoras, através do aumento da proteína MMP-1 e ativação da sinalização PI3K/AKT/mTOR. De maneira interessante, o pseudogene *WTAPP1* contém um sítio de ligação para o *miR-3120-5p*, e foi identificado em nossas análises como um potencial competidor endógeno (ceRNA) deste miRNA. Adicionalmente, a supressão de *WTAPP1* pelo *miR-3120-5p* levou à diminuição dos níveis de expressão de *MMP1* (Li, W. D. *et al.*, 2018). Em nossos dados também identificamos o aumento de expressão de *WTAPP1* e do gene *MMP1*, entretanto não encontramos alterações estatisticamente significativas, de acordo com os parâmetros de análise, na expressão do *miR-3120-5p*.

O pseudogene *MSL3P1*, também identificado em nosso estudo, foi relatado como um potencial biomarcador prognóstico em carcinoma de células renais, estando associado com pior sobrevida e recidiva da doença, além disso, a expressão aumentada de *MSL3P1* também foi detectada no plasma de pacientes com carcinoma renal, sendo que os autores sugeriram o seu potencial uso clínico (Chen *et al.*, 2018).

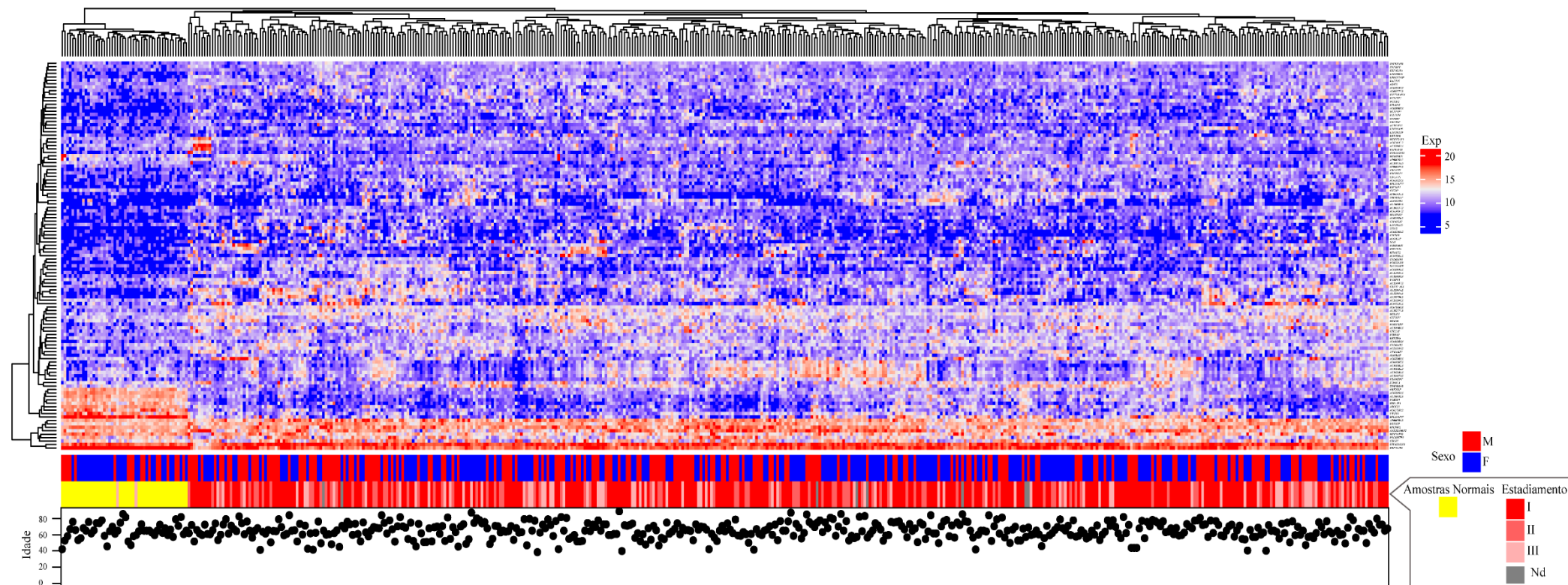


Figura 8. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de validação (TCGA, 457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).

Outro pseudogene detectado em nosso estudo, o *LINC01225*, foi relatado por Wang *et al.* (2016), em carcinoma hepatocelular, sendo que os autores demonstraram que a inativação da expressão de *LINC01225* resultou na inibição da proliferação e invasão celulares, ativação da apoptose e parada do ciclo celular. Adicionalmente, esse estudo demonstrou que o RNA longo não codificador *LINC01225* pode se ligar ao receptor de crescimento epidérmico (EGFR), levando ao aumento de expressão desse receptor e regulando a via de sinalização EGFR/RAS/RAF-1/MEK/MAPK. Um outro achado clinicamente relevante desse estudo foi a detecção da expressão de *LINC01225* no soro dos pacientes com carcinoma hepatocelular. Quando comparamos com os nossos dados, observamos uma associação entre os níveis de expressão do gene *EGFR* e do pseudogene *LINC01225*, sendo que ambos estão com expressão aumentada nos adenocarcinomas pulmonares (dados de validação externa, TCGA).

Outro pseudogene/RNA longo não codificador relatado na literatura e também identificado em nosso estudo é o *CECR7*. Esse pseudogene foi identificado como compondo um grupo de seis biomarcadores (*CECR7*, *LINC00346*, *MAPKAPK5-AS1*, *LOC338651*, *FLJ90757* e *LOC283663*) sendo que a expressão aumentada de *CECR7* estava significativamente associada com a sobrevida global de pacientes com carcinoma hepatocelular (dados do TCGA) (Zhang *et al.*, 2015). Em nosso estudo em adenocarcinoma pulmonar, identificamos o contrário, ou seja, a expressão aumentada de *CECR7* foi associada a melhor sobrevida global dos pacientes. Em outro estudo, Yao *et al.* (2017) mostraram um eixo de interação entre *CECR7*, o miRNA miR-429 e CTLA4, sendo que essa interação foi sugerida como um dos mecanismos potenciais que devem contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer de pâncreas em pacientes com diabetes.

A expressão aumentada do pseudogene *DUSP5P1* foi associada a ocorrência de cariótipos complexos e ao pior prognóstico de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) (Zhou *et al.*, 2015). Em nossos dados, a expressão aumentada de *DUSP5P1* também foi associada a pior sobrevida global (dados do TCGA em adenocarcinoma pulmonar).

Um estudo recente de Sui *et al.* (2019) relatou expressão aumentada do pseudogene unitário *RAET1K* associada à menor sobrevida de pacientes com adenocarcinoma pulmonar. Em nossos dados também identificamos a expressão aumentada de *RAET1K* entretanto não encontramos nenhuma associação significativa

com a sobrevida dos pacientes.

6.3 Agrupamento hierárquico dos 34 pseudogenes validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar)

Os 34 pseudogenes identificados como alterados em nossos dados e validados nos dados do TCGA foram utilizados para análise de clusterização hierárquica não supervisionada. O objetivo dessa análise foi verificar se existem subconjuntos de pseudogenes capazes de um agrupamento das amostras tumorais e as amostras de tecido pulmonar normal. O resultado dessa análise revelou que o perfil de expressão de 5 grupos de pseudogenes que poderiam organizar corretamente essas amostras com alguma características clínicas que não foram muito evidentes (**Figura 9**).

Adicionalmente, esses 34 pseudogenes foram utilizados para análise estatística de associação estatística com os dados clínicos e sobrevida global dos pacientes do grupo amostral do TCGA.

Os resultados desta análise e a discussão pertinente a cada pseudogene validado estão apresentados a seguir.

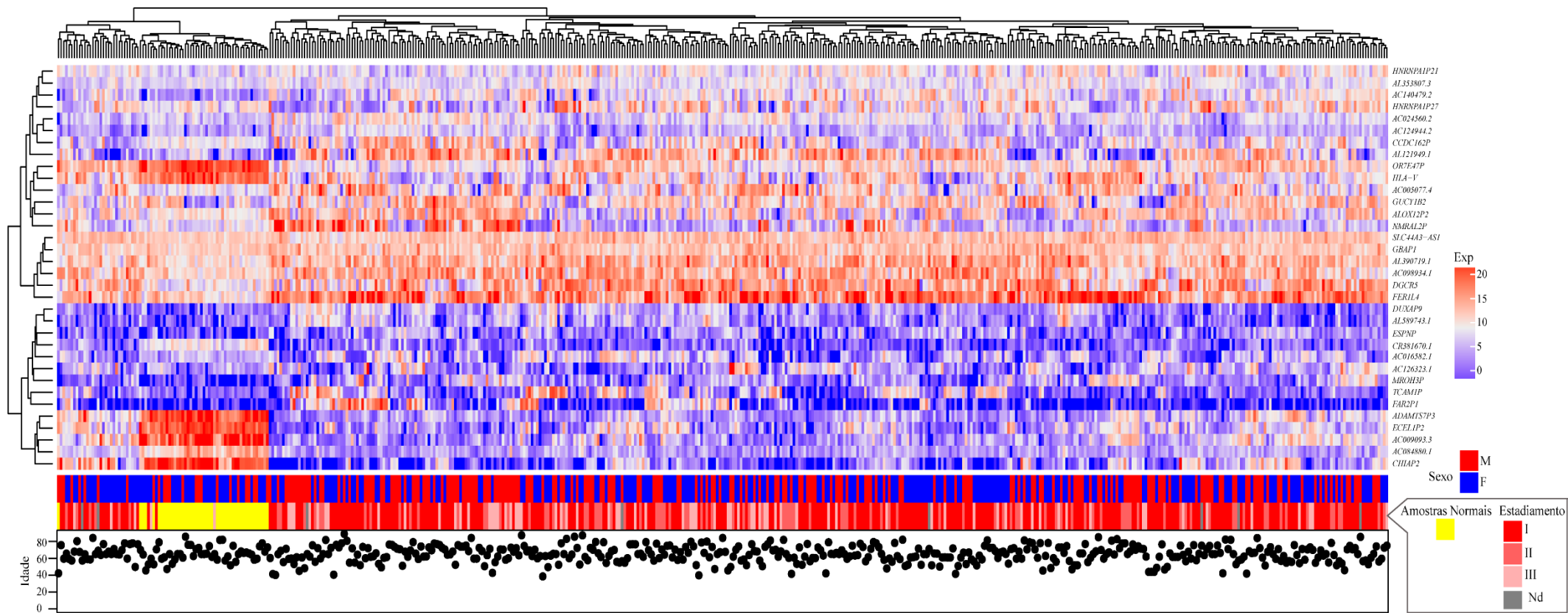


Figura 9. Agrupamento hierárquico, mostrando o perfil de expressão dos 34 pseudogenes diferencialmente expressos e validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).

6.4 Associação de pseudogenes com dados clínicos utilizando dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar).

Essa análise foi realizada utilizando os programas SAS e GraphPad-Prism (<https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>), mas antes foi calculado o Z-score (aproximação de aumento ou diminuição de expressão de um pseudogene em relação a media dos normais) para cada pseudogene em cada amostra tumoral. Ressaltamos que essa análise não foi realizada nos nossos dados devido ao número limitado de pacientes (N=27).

Como resultado, identificamos que os 9/34 pseudogenes validados estavam associados a características clínicas dos pacientes e ou a presença de mutações em *EGFR* e *KRAS*, oncogenes conhecidamente associados com o adenocarcinoma de pulmão (**Figura 10 e Tabela 5**).

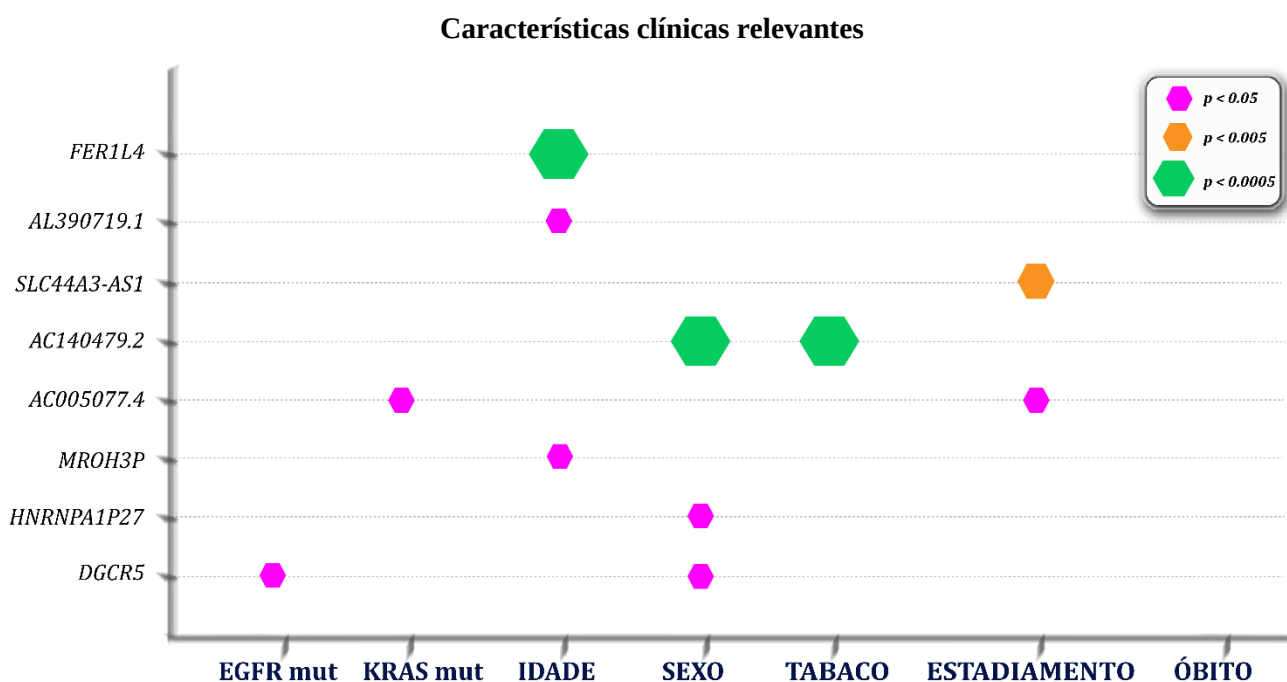


Figura 10. A expressão desregulada de pseudogenes está associada com a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma, sendo que essa associação estatística é independente da presença de mutações nos genes *EGFR* e *KRAS*.

Tabela 5. Pseudogenes validados e ou associados com características clínicas dos pacientes.

Pseudogene	Transcrito	Dados clínicos				logFC				Gene Parental	logFC	
		Idade	Sexo	Tabagismo	Estadiamento	RNA-Seq	TCGA	CNAs	Região		RNA-Seq	TCGA
<i>FER1L4</i>	Unitário	***				2,51	4,11		20q11.2 2	<i>FER1L6</i>		3,15
<i>GUCY1B2</i>	Unitário					2,48	2,09		13q14.3	<i>GUCY1B3</i>	-0,68	-0,47
<i>GBAP1</i>	Não Processado					1,68	1,63	Amp	1q22	<i>GBA</i>	0,82	0,54
<i>AC126323.1</i>	Não Processado					2,36	3,18		15q22.2			
<i>NMRAL2P</i>	Não Processado					4,65	3,37		3q27.2	<i>NMRAL1</i>		
<i>FAR2P1</i>	Não Processado					6,21	6,31		2q21.1	<i>FAR2</i>	-0,41	-1,14
<i>HLA-V</i>	Não Processado					-2,03	-1,50		6p22.1	<i>HLA-A</i>	0,81	
<i>CCDC162P</i>	Unitário					2,42	2,08		6q21	<i>MYH9</i>	-1,05	
<i>CHIAP2</i>	Não Processado					-4,90	-3,80		1p13.2	<i>CHIA</i>	0,86	Ns
<i>AC084880.1</i>	Processado					-2,69	-2,49		12q24.2 3	<i>PDAP1</i>	0,42	0,48
<i>AC098934.1</i>	Não Processado					3,47	2,40		1q32.1	<i>TUBA4A</i>		1,04
<i>AL390719.1</i>	Não Processado	*				1,76	2,79		1p36.33	<i>PTPN11</i>	-0,69	-0,23
<i>AL121949.1</i>	Não Processado					4,02	4,29		6q12	<i>LRRC59</i>	0,61	
<i>SLC44A3-AS1</i>	Não Processado				**	1,76	1,48		1p21.3			
<i>DUXAP9</i>	Processado					2,35	2,55		14q11.2	<i>DUXA</i>		Ns
<i>AC016582.1</i>	Não Processado					2,21	1,92		19q13.1 3			
<i>HNRNPA1P21</i>	Processado					1,80	1,73		3p22.1			

Cont/ Tabela 5

Dados clínicos						logFC		logFC				
Pseudogene	Transcrito	Idade	Sexo	Tabagismo	Estadiamento	RNA-Seq	TCGA	CNAs	Região	Gene Parental	RNA-Seq	TCGA
AC140479.2	Processado		***	***		3,89	4,07		2q13	ZNF532	-0,24	0,49
AC005077.4	Processado				*	2,39	3,19		7p14.3	AC079355.1		
AC124944.2	Processado					1,83	1,70		3q29	PPP4R2	-0,08	
MROH3P	Unitário	*				4,16	4,84		1q32.1	MROH6	2,44	2,41
HNRNPA1P27	Processado		*			2,01	1,94		Xq22.1	HNRNPA1	0,39	
DGCR5	Não processado		*			3,85	3,71		22q11.2 1			
TCAM1P	Unitário					4,68	4,32		17q23.3	ICAM5	-0,42	-0,73
ECEL1P2	Não Processado					-2,40	-3,26		2q37.1	ECEL1	2,68	5,10
DUXAP10	Processado					2,96	2,50		14q11.2	FILIP1L	-1,13	-0,77
AL353807.3	Não processado					1,62	1,54	Amp	1q22	YY1AP1	0,07	0,33
AC024560.2	Processado					2,80	2,08		3q29	PPP4R2	-0,08	
OR7E47P	Não processado					-1,70	-2,19		12q13.1 3	DAPL1		1,25
AC009093.3	Não processado					-1,98	-4,19		16p11.2	PLA2G10	1,79	1,25
ADAMTS7P3	Não processado					-3,86	-3,60		15q24.3	ADAMTS7	-0,58	0,27
ALOX12P2	Não processado					2,27	1,98		17p13.1	ALOX15		-2,10
ESPNP	Não processado					2,97	2,86		1p36.13			
CR381670.1	Não processado					-2,71	-2,06		21q11.2	ANKRD20A4		NS

Chr: cromossomo; CNAs: variação no número de cópias de DNA; Amp: amplificação; * indica o nível de significância estatística: *** p<0,0005; ** p<0,005; * p<0,05.

Os resultados de associação estatística entre os pseudogenes validados com os dados demográficos (idade e sexo) dos pacientes, bem como dados clínicos e histopatológicos, estão apresentados em detalhe, abaixo, para cada pseudogene com associação estatística significativa.

Pseudogene AC140479.2

Nessa análise, identificamos que a expressão aumentada do pseudogene AC140479.2 ($FC \geq 2$ e $p \leq 0,05$) estava significativamente associado com o sexo feminino (**Figura 11A**) e com pacientes não tabagistas (**Figura 11B**).

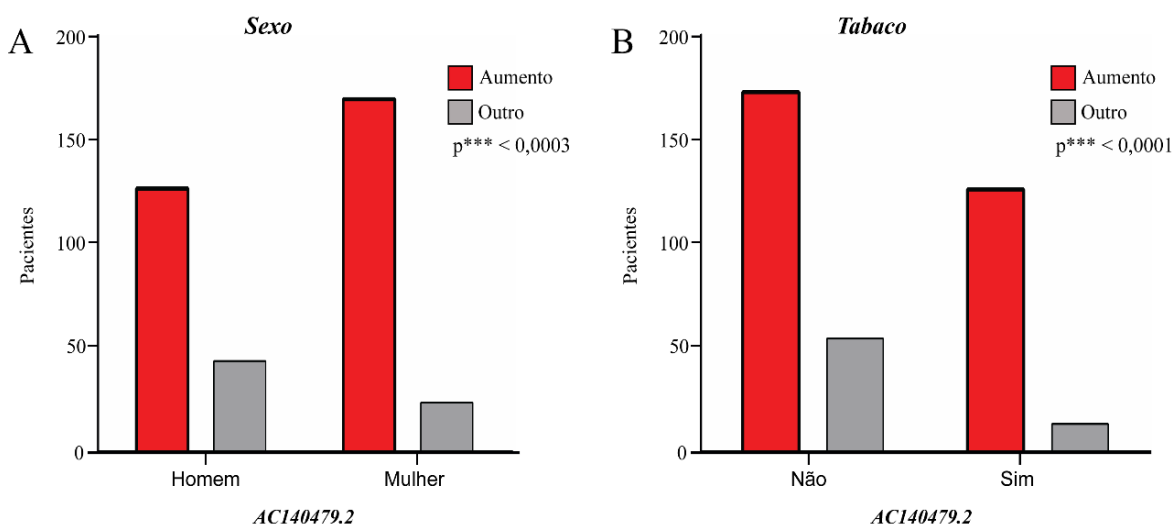


Figura 11. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene AC140479.2 com adenocarcinoma pulmonar de pacientes do sexo feminino (A) e não tabagistas (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene AC005077.4

O pseudogene AC005077.4 foi detectado com expressão aumentada tanto em tumores negativos quanto positivos para mutações em *KRAS*. Quando analisamos separadamente o grupo de tumores positivos para mutações em *KRAS*, verificamos que a maioria apresentava aumento de expressão do pseudogene AC005077.4, sendo este aumento estatisticamente significativo nesse grupo ($p < 0,029$) (**Figura 12A**).

Adicionalmente, o aumento de expressão desse pseudogene foi estatisticamente significativo entre tumores de estadiamento T3-T4 ($p < 0,01$) (**Figura 12B**).

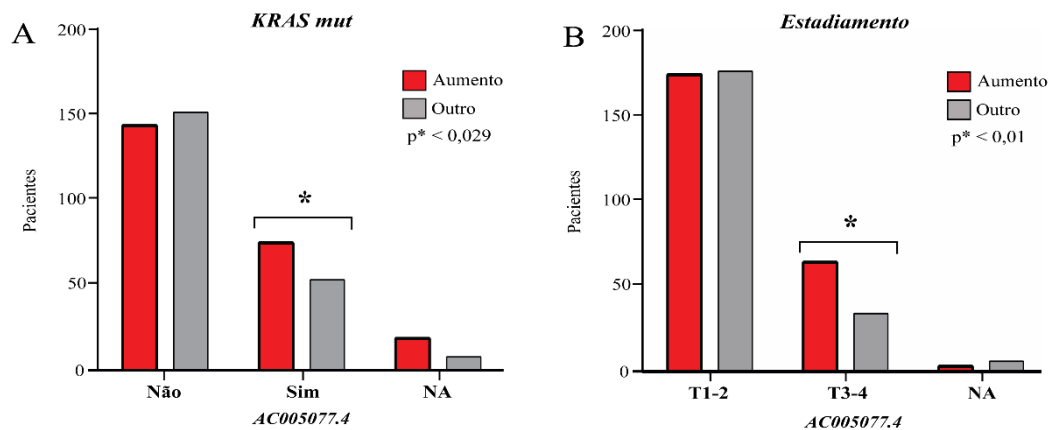


Figura 12. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *AC005077.4* com os grupos de tumores contendo mutações em *KRAS* (A). Fonte: dados do TCGA. Para os dados de estadiamento, os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene *SLC44A3-AS1*

O aumento de expressão do pseudogene *SLC44A3-AS1* foi correlacionado significativamente com estadiamento inicial T1-T2 de doença (**Figura 13**).

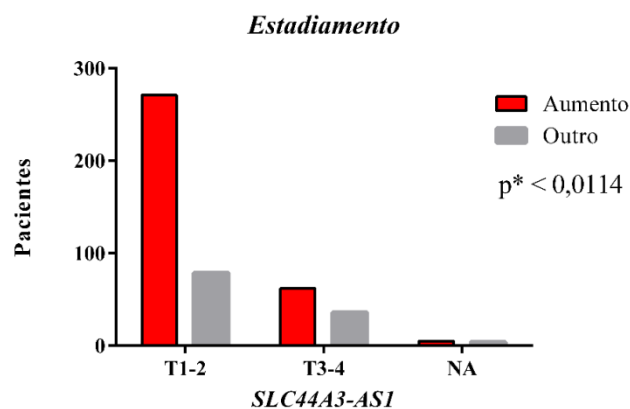


Figura 13. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *SLC44A3-AS1* com estadiamento tumoral. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de

alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene *FER1L4*

O aumento de expressão do pseudogene *FER1L4* foi associado significativamente com a idade dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes com idade >60 anos apresentou o aumento de expressão deste pseudogene comparado com os pacientes com idade ≤60 anos (**Figura 14**).

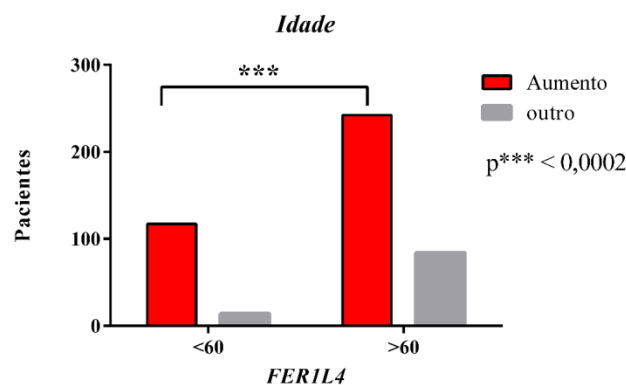


Figura 14. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *FER1L4* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene *MROH3P*

O aumento de expressão do pseudogene *MROH3P* foi associado significativamente com a idade dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes com idade >60 anos apresentou o aumento de expressão deste pseudogene comparado com os pacientes com idade ≤60 anos (**Figura 15**).

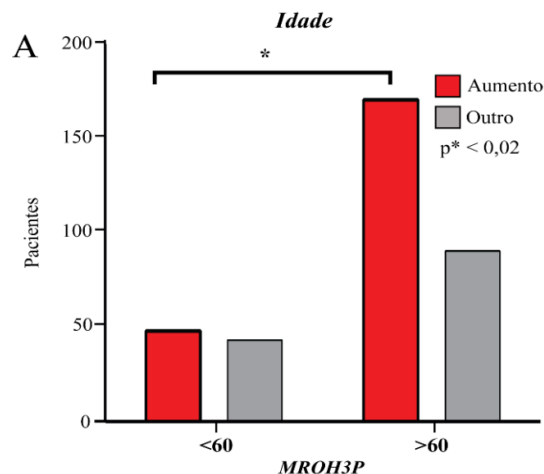


Figura 15. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *MROH3P* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene *AL390719.1*

O aumento de expressão do pseudogene *AL390719.1* foi associado significativamente com a idade dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes com idade >60 anos apresentou o aumento de expressão deste pseudogene comparado com os pacientes com idade ≤60 anos (**Figura 16**).

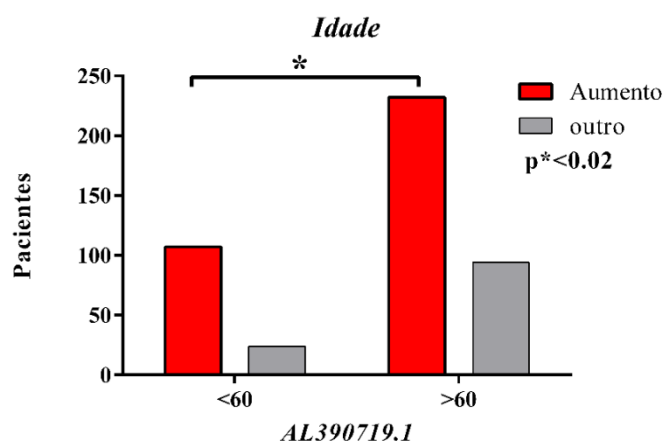


Figura 16. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *AL390719.1* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

Pseudogene *DGCR5*

A expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* foi identificada em tumores negativos e positivos para mutações no gene *EGFR*. No grupo de tumores positivos para mutações em *EGFR*, a maioria dos tumores apresentou aumento de expressão do pseudogene *DGCR5*. Além disso, o aumento de expressão de *DGCR5* foi associado com pacientes do sexo feminino (**Figuras 17 A e 17B**).

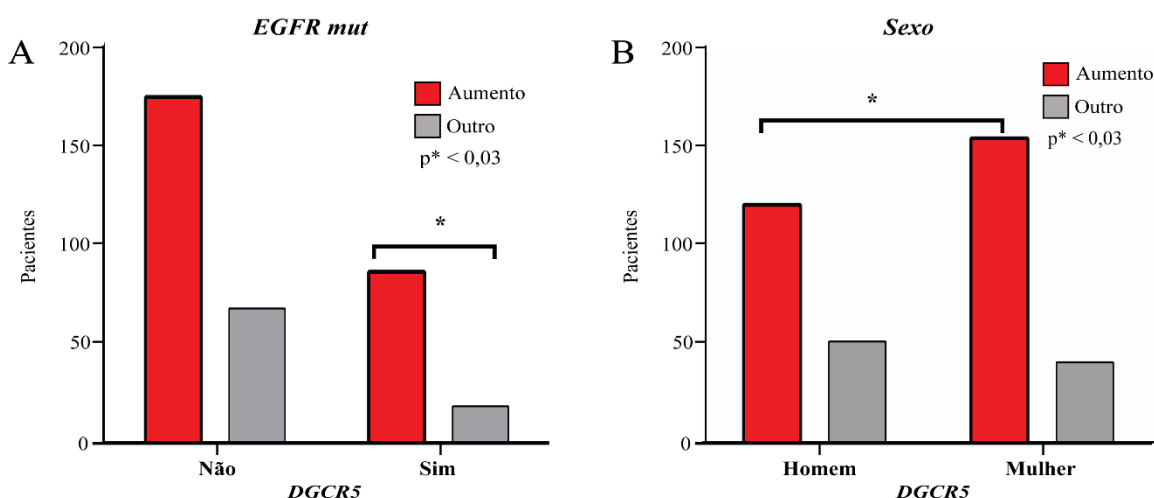


Figura 17. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* com mutações em *EGFR* (A) e sexo dos pacientes (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS* para a associação estatística com o sexo dos pacientes. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados.

6.5 Pseudogenes Correlacionados com a Sobrevida Global dos Pacientes com Adenocarcinoma Pulmonar

A expressão desregulada de 6 pseudogenes validados foi correlacionada com a sobrevida global dos pacientes (grupo amostral do TCGA) (**Figura 18**). A expressão diminuída dos pseudogenes *ADAMTS7P3* (FC -3,6), *CHIAP2* (FC -3,8), *OR7E47P* (FC -2,19) e *ECEL1P2* (FC -3,26) e aumentada dos pseudogenes *DUXAP9* (FC +2,55), *LINC01296/DUXAP10* (FC +2,5) e *AC005077.4* (FC +3,19) estava correlacionada com menor sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar.

SOBREVIDA GLOBAL

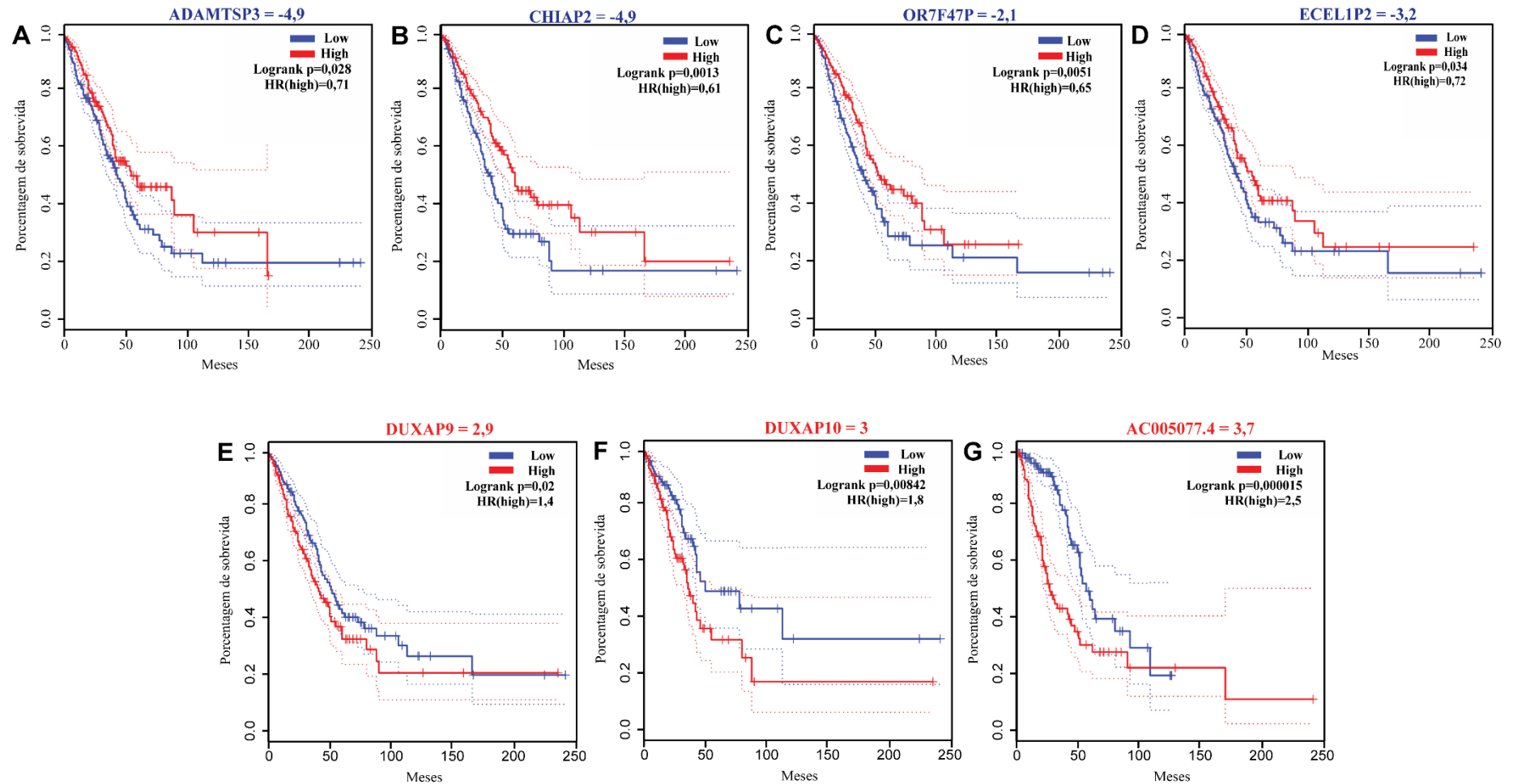


Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier para seis pseudogenes associados com a sobrevivência global dos pacientes: (A) *ADAMTS7P3*, (B) *CHIAP2*, (C) *OR7E47P*, (D) *ECEL1P2*, (E) *DUXAP9*, (F) *LINC01296/DUXAP10*, (G) *AC005077.14*. A análise de Kaplan Meier utilizou a mediana considerando 50% dos casos com alta expressão e 50% com baixa expressão (A-E) e quartil considerando 75% dos casos com alta expressão e 25% com baixa expressão (F-G). A linha vermelha representa aumento de expressão do pseudogene e a linha azul, diminuição de expressão. Fonte de dados: TCGA, adenocarcinoma pulmonar. O número de pacientes está indicado em cada gráfico.

Quando comparamos as correlações identificadas em nosso estudo com os dados da literatura, especificamente em adenocarcinoma pulmonar, o pseudogene *CHIAP2*, o qual foi identificado e validado em nosso estudo também foi detectado com expressão diminuída no estudo de Sui *et al.* (2016). Assim como nos nossos resultados, estes autores relataram que a expressão diminuída de *CHIAP2* estava correlacionada com a menor sobrevida global dos pacientes.

Para nosso conhecimento, nosso estudo foi o primeiro a identificar, até o momento, correlações entre alterações na expressão dos pseudogenes *AC140479.2*, *AC005077.4*, *SLC44A3-AS1*, *FER1L4*, *MROH3P*, *AL390719.1* e *DGCR5* e dados clínicos dos pacientes. Estes achados são inéditos do nosso estudo.

Em conclusão, embora os estudos moleculares em adenocarcinoma pulmonar tenham levado a avanços no diagnóstico e tratamento dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar, a determinação do prognóstico/sobrevida ainda é baseada principalmente em parâmetros clínicos. Adicionalmente, as estratégias atuais de tratamentos com alvos moleculares baseiam-se em um conjunto de biomarcadores restrito a mutações genômicas.

Os biomarcadores moleculares como, por exemplo, mutações nos genes *EGFR*, *ALK*, *BRAF* e *ROS1*, são utilizados para identificar pacientes com tumores mais agressivos ou que são responsivos/candidatos a tratamentos direcionados. Entretanto, o problema da baixa sobrevida dos pacientes com carcinoma pulmonar permanece, pois as terapêuticas atuais beneficiam uma parcela pequena dos pacientes.

Estudos que incluem a identificação e a investigação do papel de novas moléculas, como os RNAs reguladores e pseudogenes, são necessários na tentativa de ampliar a caracterização molecular do câncer de pulmão e levar ao melhor entendimento dos mecanismos de tumorigênese. Tais estudos devem levar ao desenvolvimento futuro de novas abordagens terapêuticas com impacto no prognóstico dos pacientes.

6.6 Análise *in silico* para identificação de pseudogenes com papel de competidores endógenos de RNAs (ceRNAs)

Um total de 41 pseudogenes (34 pseudogenes validados no banco de dados TCGA e 7 pseudogenes: *ZNF826P*, *KRT87P*, *MEIS3P1*, *MST1P2*, *MT1JP*, *MT1L* e *OR7E47P*, identificados exclusivamente em nossos dados) foram utilizados para análise de predição, *in-silico*, utilizando a ferramenta mirDIP.

O resultado desta análise revelou 3.036 interações entre 24 dos 41 pseudogenes e 682 miRNAs (**Tabela Suplementar 2**). Posteriormente, esses 682 miRNAs foram integrados com dados de sequenciamento de miRNAs do TCGA (vide item 6.7).

A identificação de interações contendo similaridade na sequência 3'-UTR dos genes-alvo de miRNAs indica que os pseudogenes podem atuar como competidores endógenos (ceRNAs) dos genes-alvo dos miRNAs, incluindo genes parentais dos pseudogenes. Para a construção de uma rede de interação, foram consideradas as interações de maior *score* (*muito alto - very high* e *alto - high*) preditas pelo algoritmo do mirDIP. Os resultados detalhados estão descritos na **Tabela 6**. A rede de interação resultante está mostrada na **Figura 19**.

Tabela 6. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs classificados com maior score (fonte: miRDIP). Dados obtidos em Dezembro, 2018.

Pseudogene	FC	miRNA	Score de interação	Fontes	Classificação do Score	Fontes
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-139-5p</i>	0,385	7	Very High	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX PITA RepTar TargetRank
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-146b-5p</i>	0,361	6	High	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX RepTar TargetRank
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-22-3p</i>	0,239	5	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode mirCoX
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-212-3p</i>	0,187	5	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode mirCoX
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-365a-3p</i>	0,334	5	High	BCmicrO microrna.org miRcode RepTar TargetRank
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-146a-5p</i>	0,305	5	High	BCmicrO microrna.org mirCoX RepTar TargetRank
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-21-5p</i>	0,287	5	High	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX TargetRank
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-23b-3p</i>	0,278	5	High	BCmicrO microrna.org miRcode RepTar TargetRank
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-144-3p</i>	0,203	5	High	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX RepTar
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-590-5p</i>	0,282	5	High	BCmicrO microrna.org miRcode RepTar TargetRank
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-145-5p</i>	0,261	4	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-497-5p</i>	0,209	4	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-16-5p</i>	0,200	4	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
<i>GBAP1</i>	1,6	<i>hsa-miR-365a-3p</i>	0,183	4	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
<i>GUCY1B2</i>	2,3	<i>hsa-miR-138-5p</i>	0,300	4	High	BCmicrO microrna.org miRcode PITA
<i>MT1JP</i>	-3	<i>hsa-miR-24-3p</i>	0,254	4	High	microrna.org mirbase miRcode PITA

Cont/ Tabela 6

<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-154-5p</i>	0,314	4	High	<i>BCmicrO microrna.org RepTar TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-216b-5p</i>	0,182	4	High	<i>BCmicrO microrna.org miRcode RepTar</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-23a-3p</i>	0,270	4	High	<i>BCmicrO microrna.org RepTar TargetRank</i>
<i>CCDC162P</i>	2,1	<i>hsa-miR-22-3p</i>	0,221	3	High	<i>microrna.org miRcode miRCoX</i>
<i>GUCY1B2</i>	2,3	<i>hsa-miR-203a-3p</i>	0,194	3	High	<i>BCmicrO microrna.org miRcode</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-217</i>	0,260	3	High	<i>BCmicrO microrna.org miRcode</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-186-5p</i>	0,195	3	High	<i>BCmicrO microrna.org RepTar</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-548b-5p</i>	0,194	3	High	<i>BCmicrO RepTar TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-145-5p</i>	0,182	3	High	<i>BCmicrO microrna.org RepTar</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-580-3p</i>	0,198	3	High	<i>BCmicrO RepTar TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-320a</i>	0,198	3	High	<i>BCmicrO microrna.org TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-548a-5p</i>	0,192	3	High	<i>BCmicrO RepTar TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-520d-5p</i>	0,190	3	High	<i>BCmicrO RepTar TargetRank</i>
<i>CCDC162P</i>	2,1	<i>hsa-miR-7-5p</i>	0,215	2	High	<i>microrna.org miRcode</i>
<i>CCDC162P</i>	2,1	<i>hsa-miR-365a-3p</i>	0,182	2	High	<i>microrna.org miRcode</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-590-3p</i>	0,227	2	High	<i>microrna.org TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-323a-3p</i>	0,198	2	High	<i>BCmicrO TargetRank</i>
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-548c-3p</i>	0,190	2	High	<i>BCmicrO TargetRank</i>

FC: fold change.

REDE DE INTERAÇÃO miRNA - Pseudogene

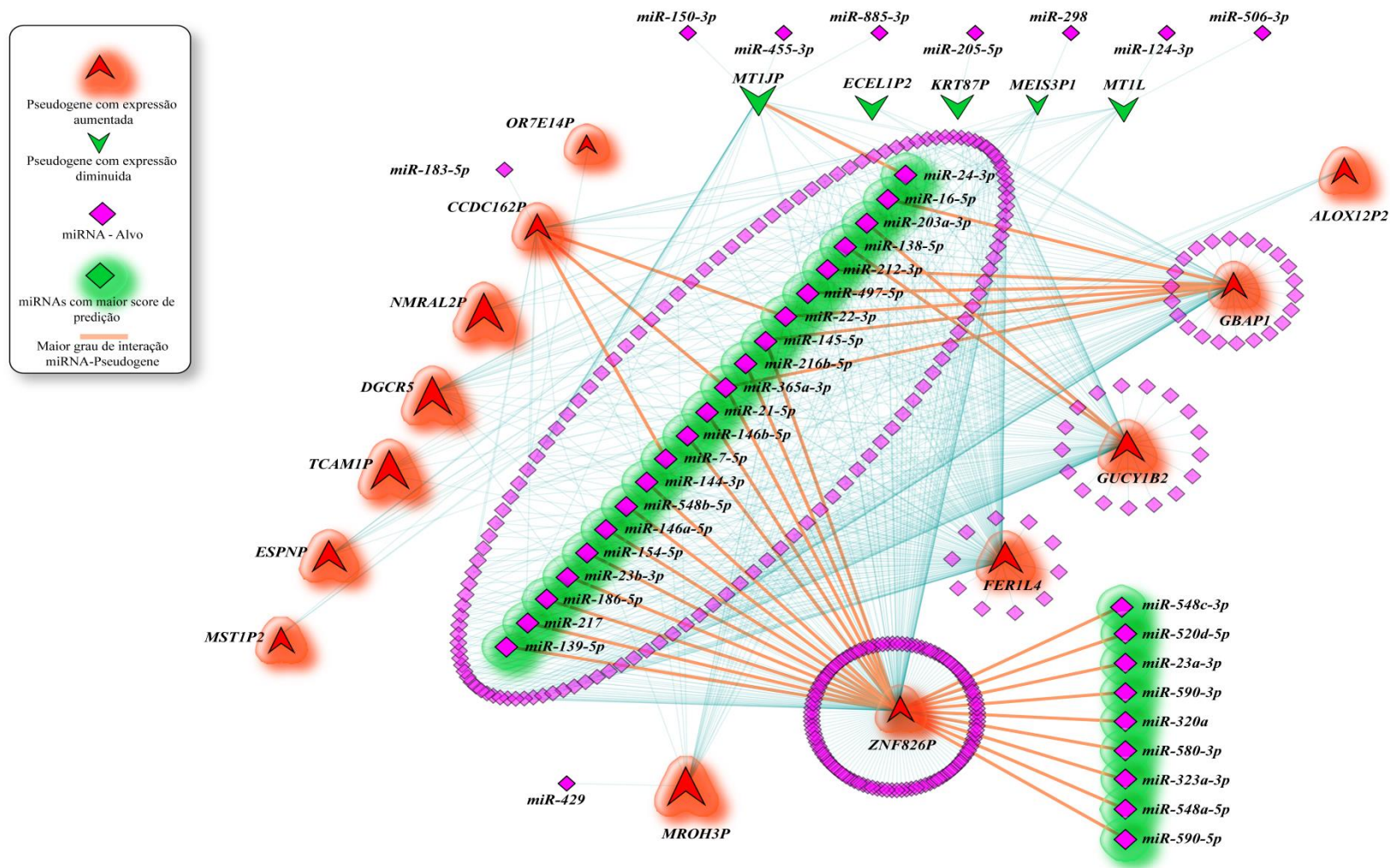


Figura 19. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. Fonte: mirDIP.

6.7 Investigação de miRNAs como reguladores de pseudogenes que atuam como ceRNAs em adenocarcinoma pulmonar

Dados brutos de sequenciamento de miRNAs (miRNA-Seq), disponíveis no TCGA, foram analisados utilizando algoritmos de processamento e o pacote de análise diferencial (edgeR) na interface do R (conforme descrito anteriormente, vide metodologia), considerando $FDR \leq 0,05$ e $FC \geq 1,5$. Nessa análise, foram investigadas 548 amostras, sendo 503 tecidos de adenocarcinoma pulmonar e 45 tecidos pulmonares histologicamente normais.

Como resultado, foram identificados 114 miRNAs diferencialmente expressos em tumor vs. normal (98 com expressão aumentada e 16 com expressão diminuída) (**Tabela Suplementar 3**).

Em um próximo passo, estes 114 miRNAs identificados foram integrados com a lista de 682 miRNAs identificados pela análise *in silico* (conforme descrito no item 6.6). Essa análise teve como objetivo identificar se há um subgrupo de miRNAs desregulados em adenocarcinoma pulmonar e que fazem parte das interações identificadas (3.036 interações entre os 682 miRNAs e 24 pseudogenes). Como resultado, 58 das 3.036 interações entre 25 miRNAs e 21 pseudogenes foram validadas, sendo que a expressão miRNA/pseudogene era inversa, ou seja, quando um miRNA estava com expressão aumentada, o pseudogene correspondente estava com expressão diminuída e vice-versa. Quando comparamos esses resultados com os *scores* de predição (mirDIP), verificamos que todas as interações validadas possuíam score classificado como médio (**Tabela 7**). A **Figura 20** mostra a rede de interação miRNA-pseudogenes. Nessa rede, podemos visualizar que o *hsa-miR-206* interage com vários pseudogenes candidatos a ceRNA.

Tabela 7. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs validados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA).

Pseudogene	FC Pseudogene	miRNA	FC miRNA	Score de interação	Número de fontes	Score	Fontes
<i>DUXAP10</i>	3,0	<i>hsa-miR-490-3p</i>	-2,5	0,085	1	Médio	microrna.org
<i>FER1L4</i>	2,5	<i>hsa-miR-490-3p</i>	-2,5	0,079	1	Médio	miRcode
<i>GBAP1</i>	1,7	<i>hsa-miR-490-3p</i>	-2,5	0,086	1	Médio	miRcode
<i>GUCY1B2</i>	2,5	<i>hsa-miR-490-3p</i>	-2,5	0,051	1	Médio	miRcode
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-490-3p</i>	-2,5	0,038	1	Médio	miRcode
<i>ALOX12P2</i>	2,3	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>CCDC162P</i>	2,4	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>DGCR5</i>	3,9	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,057	2	Médio	miRcode mirCoX
<i>ESPNP</i>	3,0	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>FAR2P1</i>	6,2	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>FER1L4</i>	2,5	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,155	4	Médio	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX
<i>GBAP1</i>	1,7	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,030	2	Médio	BCmicrO mirCoX
<i>GUCY1B2</i>	2,5	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,029	2	Médio	BCmicrO mirCoX
<i>MROH3P</i>	4,8	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>MST1P2</i>	1,7	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>NMRAL2P</i>	4,7	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,122	2	Médio	microrna.org mirCoX
<i>TCAM1P</i>	4,7	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-206</i>	-2,0	0,078	3	Médio	BCmicrO mirCoX RepTar
<i>GBAP1</i>	1,7	<i>hsa-miR-516a-5p</i>	-1,9	0,044	2	Médio	BCmicrO mirbase
<i>ALOX12P2</i>	2,3	<i>hsa-miR-133b</i>	-1,8	0,058	1	Médio	microrna.org
<i>CCDC162P</i>	2,4	<i>hsa-miR-133b</i>	-1,8	0,029	1	Médio	mirbase
<i>ESPNP</i>	3,0	<i>hsa-miR-887-5p</i>	-1,6	0,026	1	Médio	PITA
<i>FER1L4</i>	2,5	<i>hsa-miR-486-3p</i>	-1,5	0,031	2	Médio	BCmicrO PITA
<i>MROH3P</i>	4,8	<i>hsa-miR-486-3p</i>	-1,5	0,024	1	Médio	PITA
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-605-5p</i>	-1,5	0,056	2	Médio	BCmicrO RepTar
<i>ALOX12P2</i>	2,3	<i>hsa-miR-184</i>	-1,5	0,103	2	Médio	microrna.org mirbase
<i>FER1L4</i>	2,5	<i>hsa-miR-184</i>	-1,5	0,065	2	Médio	BCmicrO miRcode
<i>ZNF826P</i>	1,5	<i>hsa-miR-184</i>	-1,5	0,055	2	Médio	BCmicrO RepTar
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-939-5p</i>	1,6	0,020	1	Médio	PITA
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-939-5p</i>	1,6	0,017	1	Médio	PITA
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-296-3p</i>	1,9	0,125	1	Médio	microrna.org
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-345-3p</i>	2,0	0,022	1	Médio	PITA
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-219a-5p</i>	2,0	0,041	1	Médio	miRcode

Cont. Tabela 8

Pseudogene	FC Pseudogene	miRNA	FC miRNA	Score de interação	Número de fontes	Score	Fontes
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-219a-5p</i>	2,0	0,066	1	Médio	microrna.org
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-219a-5p</i>	2,0	0,069	1	Médio	microrna.org
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-654-5p</i>	2,1	0,066	1	Médio	CoMeTa
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-539-5p</i>	2,2	0,061	1	Médio	microrna.org
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-1254</i>	2,4	0,068	1	Médio	CoMeTa
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-615-3p</i>	2,5	0,022	1	Médio	PITA
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-1251-5p</i>	2,8	0,075	1	Médio	CoMeTa
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-33b-5p</i>	3,0	0,064	1	Médio	microrna.org
<i>ECEL1P2</i>	-2,4	<i>hsa-miR-1277-3p</i>	3,0	0,019	1	Médio	mirCoX
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-1277-3p</i>	3,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-1277-3p</i>	3,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-1277-3p</i>	3,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>OR7E14P</i>	-2,2	<i>hsa-miR-1277-3p</i>	3,0	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>ECEL1P2</i>	-2,4	<i>hsa-miR-1229-3p</i>	3,1	0,021	1	Médio	mirCoX
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-1229-3p</i>	3,1	0,019	1	Médio	mirCoX
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-1229-3p</i>	3,1	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-1229-3p</i>	3,1	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>OR7E14P</i>	-2,2	<i>hsa-miR-1229-3p</i>	3,1	0,018	1	Médio	mirCoX
<i>MT1L</i>	-2,1	<i>hsa-miR-31-5p</i>	3,4	0,068	1	Médio	microrna.org
<i>OR7E47P</i>	-2,2	<i>hsa-miR-31-5p</i>	3,4	0,075	1	Médio	microrna.org
<i>MT1JP</i>	-3,0	<i>hsa-miR-188-3p</i>	3,6	0,044	1	Médio	mirbase
<i>KRT87P</i>	-1,6	<i>hsa-miR-581</i>	3,6	0,044	1	Médio	mirbase
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-577</i>	3,7	0,087	1	Médio	CoMeTa
<i>MEIS3P1</i>	-1,5	<i>hsa-miR-301b-3p</i>	4,5	0,084	1	Médio	CoMeTa

FC: fold change; Fonte: miRDIP.

REDE DE INTERAÇÃO VALIDADA
miRNA - Pseudogene

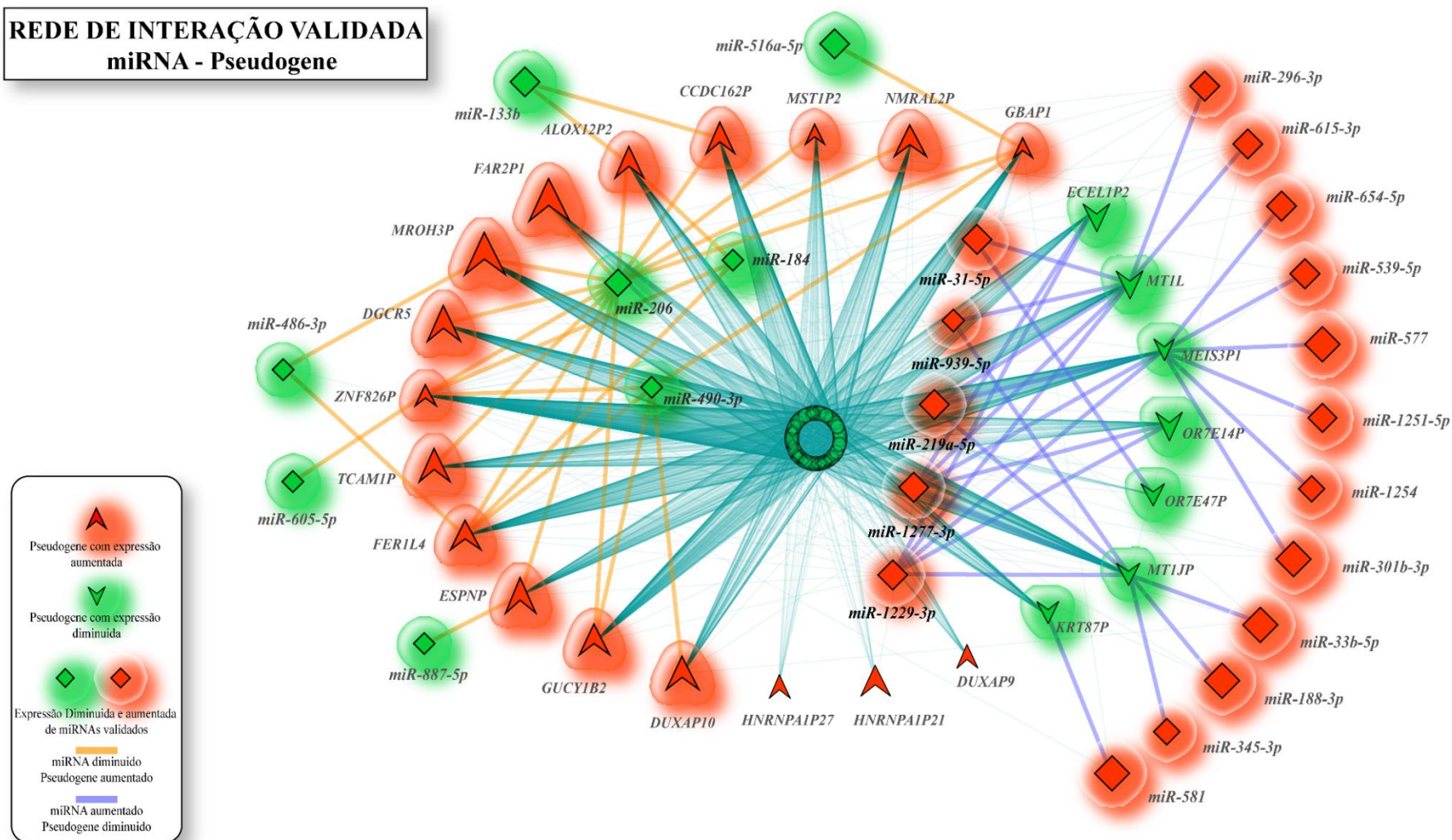


Figura 20. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. As interações entre 25 miRNAs e 21 pseudogenes foram validadas e estão destacadas. Fonte: *miRDip*.

As estratégias de análise aqui utilizadas levaram à identificação de 60 pseudogenes com expressão significativamente desregulada em adenocarcinoma pulmonar. Destes, 34 pseudogenes foram validados no banco de dados externos (TCGA). Adicionalmente, identificamos que 21/34 pseudogenes devem atuar como ceRNAs e possuem interações validadas com 25 miRNAs, conforme demonstrado nos dados acima.

O aumento da expressão do pseudogene *FER1L4* foi identificada nesse estudo, bem como em outros estudos em diferentes tipos de câncer, como o carcinoma de esôfago, osteosarcoma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular e carcinoma de endométrio (Qiao e Li, 2016; Ding *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2017; Chen, Z. X. *et al.*, 2018; Ma *et al.*, 2018), sugerindo fortemente que esse pseudogene deve ter um papel no desenvolvimento do câncer. Xia *et al.* (2015) mostraram que o pseudogene *FER1L4* atua como ceRNA em carcinoma gástrico. *FER1L4* é um competidor endógeno do *hsa-miR-106a-5p* tendo como um dos seus principais genes-alvo o *PTEN*. A expressão diminuída de *FER1L4* contribuiria para a proliferação tumoral via regulação de *PTEN*. Ding *et al.* (2017) também detectaram uma expressão elevada de *FER1L4* em glioma de alto grau comparado com casos de glioma de baixo grau e associada ao pior prognóstico dos pacientes. Adicionalmente, ensaios funcionais *in vitro* com linhas celulares de glioblastoma (U373-MG, U251, LN-18, U87-MG e SHG-44-normal) demonstraram que a inibição de *FER1L4* diminuiu significativamente o potencial de invasão celular destes tumores. Em nosso estudo identificamos que, além do efeito regulador do pseudogene *FER1L4* como ceRNA do *hsa-miR-106a-5p*, esse pseudogene pode atuar como ceRNA de outros miRNAs validados nos dados do TCGA em adenocarcinoma pulmonar: *hsa-miR-490-3p*, *hsa-miR-206*, *hsa-miR-184* e *hsa-miR-486-3p*. Esse achado sugere a existência de uma rede complexa de regulação via pseudogene-miRNA-genes-alvo, os quais podem atuar no processo de tumorigênese pulmonar.

O pseudogene *GUCY1B2* apresentou aumento de expressão estatisticamente significativo. No câncer, esse pseudogene foi associado a leucemia linfocítica crônica, em um estudo com tumores de 224 pacientes, sendo que 132 amostras apresentavam uma região mínima de deleção na região cromossômica 13q. O pseudogene *GUCY1B2* está mapeado nessa região e foi associado com progressão da doença (Parker *et al.*, 2011). Para o nosso conhecimento, não há estudos, até o momento, mostrando alterações na expressão e o papel de *GUCY1B2* em câncer de pulmão. Portanto, nosso estudo apresenta dados inéditos pois a expressão aumentada desse pseudogene foi validada em um conjunto de dados externos. Além

disso, nossas análises computacionais mostram que este pseudogene é um potencial ceRNA, atuando especificamente sobre os miRNAs *hsa-miR-490-3p* e *hsa-miR-206*.

Em nossos dados, o pseudogene *AC024560.2* foi identificado com expressão aumentada em adenocarcinoma pulmonar. A literatura considera o *AC024560.2* como um novo RNA longo não codificador. Identificamos um único relato na literatura, mostrando a expressão aumentada de *AC024560.2* em carcinoma cervical e linfonodos metastáticos das mesmas pacientes, associada a um pior prognóstico (Shang *et al.*, 2016).

O pseudogene *GBAP1* também estava com aumento significativo de expressão em nossas amostras de adenocarcinoma pulmonar e foi validado nos dados do TCGA. Entretanto, não observamos associação com dados clínicos. Esse pseudogene está localizado em uma região de amplificação genômica nas amostras de adenocarcinoma pulmonar, conforme identificado pela nossa análise do número de cópias de DNA utilizando dados do TCGA. Este fator poderia explicar a expressão aumentada desse pseudogene nos tumores. A expressão aumentada de *GBAP1* foi correlacionada com pior prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular (Dai *et al.*, 2017). De acordo com nossa análise, *GBAP1* deve atuar como ceRNA dos miRNAs *hsa-miR-490-3p*, *hsa-miR-206* e *hsa-miR-516a-5p*. Interações entre *GBAP1* e estes miRNAs foram validadas nos dados do TCGA, conforme mostrado na Figura 20.

O pseudogene *NMRAL2P* também foi detectado com expressão aumentada. Johnson *et al.* (2017) relataram que o *NMRAL2P* é um pseudogene funcional, pois desempenha um papel regulador direto como fator de transcrição do gene *NRF2*. Além disso, é um regulador *downstream* da via NRF2-dependente da indução de NQO1 (quinona desidrogenase 1). A inibição da expressão de *NMRAL2P* utilizando a estratégia de CRISPR/Cas9 levou à inibição de crescimento celular, redução da formação de colônias e diminuição da capacidade de migração de linhagens celulares (HCT116 e HT29) de câncer de colón. Os resultados de nossa análise funcional, *in silico*, mostraram que esse pseudogene poderia atuar como ceRNA para o *hsa-miR-206* e competiria com os genes-alvo regulados por esse miRNA.

A expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* foi identificada em tumores negativos e positivos para mutações no gene *EGFR*. Esse pseudogene é amplamente estudado sendo que alterações na sua expressão foram associadas à carcinogênese. Exemplos na literatura incluem a associação da expressão diminuída de *DGCR5* e pior prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular (Huang *et al.*, 2016). A expressão de *DGCR5* também foi relatada como

diminuída em tecido tumoral e linhagens celulares de adenocarcinoma ductal pancreático e associada ao pior prognóstico dos pacientes. Nesse estudo, a expressão ectópica de *DGCR5* inibiu a proliferação e migração celulares. Adicionalmente, foi demonstrado que o pseudogene *DGCR5* e o *hsa-miR-320* são regulados mutualmente e que *DGCR5* é capaz de reverter a inibição do gene *PDCD4* pelo *hsa-miR-320*, o qual está envolvido na regulação do fenótipo celular do adenocarcinoma pancreático e resposta ao tratamento com 5-flouracil (Yong *et al.*, 2017).

Em câncer de pulmão, estudos da literatura corroboram os nossos dados, mostrando o aumento de expressão de *DGCR5*; a expressão aumentada de *DGCR5* foi considerada um biomarcador preditivo de melhor sobrevida em carcinoma pulmonar do subtipo células escamosas (Liu *et al.*, 2017). Nesse estudo, o aumento da expressão de *DGCR5* estava correlacionado com amplificações genômicas no locus desse pseudogene, sugerindo que atue como um oncogene nesses tumores pulmonares. *DGCR5* estava entre os pseudogenes mais comumente alterados e os autores demonstraram que sua regulação ocorreu por meio de promotores e potenciadores ou *enhancers*, em um mecanismo similar a genes codificadores de proteínas. Entre as vias moleculares associadas com o *DGCR5* e genes co-expressos identificados no estudo de Liu *et al.* 2017 a glicólise foi correlacionada com o desenvolvimento e prognóstico de pacientes com carcinoma de células não pequenas do pulmão (Yang *et al.*, 2016).

A expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* também foi identificada em tumores primários e linhagens celulares (A549, H460 e H1299) de adenocarcinoma pulmonar. Foi demonstrado que *DGCR5* atua como competidor endógeno do *hsa-miR-22-3p*, sendo que a inibição de *DGCR5* foi capaz de diminuir a progressão tumoral por meio de efeitos apoptóticos (Dong *et al.*, 2018). *DGCR5* tem sido identificado em outros estudos que indicam sua ação como ceRNA de muitos miRNAs humanos. De fato, esse mecanismo de ação também foi sugerido com o *hsa-miR-873-5p*, que por sua vez modula a expressão do gene *TUSC3*, o qual foi implicado na tumorigênese pulmonar (Luo *et al.*, 2018). Em células tronco tumorais de pulmão também foi relatado o papel de *DGCR5* como ceRNA utilizando as linhagens A549, H460, e H1299. Wang *et al.* 2018, relataram que este pseudogene é ceRNA do *hsa-miR-330-5p*, podendo portanto modular a expressão de CD44. Os autores sugeriram que essa modulação é importante para que as células progenitoras tumorais atuem na progressão metastática e em mecanismos de recorrência e resistência ao tratamento. Dados validados no nosso estudo

também mostram que este pseudogene poderia atuar como ceRNA para o *hsa-miR-206* e competiria com os genes-alvo regulados por esse miRNA.

O pseudogene *TCAM1P* foi identificado em nosso estudo apresentando um aumento significativo de expressão. Na literatura, temos conhecimento de apenas um outro estudo que identificou alterações nesse pseudogene no câncer. O *TCAM1P* foi demonstrado ter um papel de promotor e potenciador (*enhancer*) do controle da expressão dos genes *Tcam1* e *Smardc2* em murinos (Kurihara e Kimura, 2015). De maneira interessante, o gene *SMARCD2* codifica uma proteína da família SWI/SNF, apresentando atividade de helicase e ATPase e regulando a transcrição gênica por meio da modulação da cromatina (Witzel *et al.*, 2017). As alterações na expressão de *SMARCD2* foram associadas a um efeito supressor tumoral, contribuindo para a manutenção do fenótipo neoplásico em leucemia mielóide e linfóide aguda (Cruickshank *et al.*, 2015). Em nosso estudo, identificamos que o pseudogene *TCAM1P* pode atuar como ceRNA com vários miRNAs, incluindo *hsa-miR-22-3p*, *hsa-miR-140-5p*, *hsa-miR-211-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-21-5p* e *hsa-miR-125a-5p*.

A expressão aumentada do pseudogene *DUXAP10* foi associada significativamente com menor sobrevida dos pacientes. Outros estudos também relataram a expressão aumentada deste pseudogene em vários tipos de câncer incluindo colorretal, pâncreas, fígado, estômago, ovário e carcinoma de células pequenas de pulmão (Zhang, Q., Wang, W. W., *et al.*, 2018). Wei *et al.* (2017) relataram um aumento de expressão de *DUXAP10* em 93 amostras de carcinoma de células não pequenas de pulmão e nas linhagens celulares A549, H1975, SPC-A1, PC-9, H1299, H226. Esses autores relataram uma associação da expressão aumentada de *DUXAP10* com sobrevida e prognóstico dos pacientes. Ensaios *in vitro* de migração e invasão mostraram interação do *DUXAP10* com o oncogene *LSD1* (*Lysine Specific Histone Demethylase 1*), o qual por sua vez leva ao silenciamento epigenético da expressão dos genes *LATS2* e *RRAD* (Wei *et al.*, 2017). Este mecanismo também foi relatado em câncer colorretal, onde *DUXAP10* silencia a expressão de *P21* e *PTEN*. Ensaios funcionais realizados nas células HTC116 e SW480 demonstraram inibição de proliferação e aumento de apoptose nessas linhagens celulares tumorais (Lian *et al.*, 2017). Utilizando as linhagens de câncer de bexiga SV-HUC-1 e BC, Lv *et al.* (2018) relataram que este mecanismo de inibição aumenta a expressão de *BCL-X*, ciclina D e *CDK4*, enquanto a inibição do pseudogene *DUXAP10* inibe a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR em carcinoma hepatocelular. Em câncer de pâncreas, o *DUXAP10* interage com as proteínas EZH2 e LSD1 promovendo proliferação celular e metástase (Lian *et al.*,

2018). Dados de um estudo mostraram que a expressão de *DUXAP10* estava significativamente aumentada em carcinoma gástrico, pancreático, colorretal, carcinoma de tireóide e de corpo uterino. A expressão aumentada desse pseudogene foi associada ao pior prognóstico de pacientes com carcinoma gástrico, sendo que o silenciamento de sua expressão inibiu os potenciais de proliferação, migração e invasão das células tumorais. Foi demonstrado que *DUXAP10* interage com os genes *PRC2* e *LSD1* inibindo a expressão de *LATS1* e que o pseudogene se liga ao gene *HuR* mantendo a estabilidade do mRNA e aumentando a expressão proteica de β -catenina, uma via de sinalização com papel reconhecido no câncer (Xu, Yu, *et al.*, 2018).

6.8 Análise *in-silico* para identificação de vias moduladas por miRNAs co-expressos e que interagem com pseudogenes candidatos a ceRNAs.

A fim de identificar a função dos pseudogenes (validados) associada a vias moleculares de tumorigênese do adenocarcinoma pulmonar, foi realizada a seguinte análise: (1) Identificação de genes diferencialmente expressos (utilizando dados de sequenciamento do transcrito - RNA-Seq, TCGA, no EdgeR). Nessa etapa, identificamos 3.564 genes com $FC \leq 1.5$ e $FDR \leq 0,05$. Esses genes foram utilizados para enriquecimento funcional de vias moleculares no programa *ToppGene* e como resultado obtivemos vias de sinalização estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$) (**Tabela Suplementar 4**). Entre as 14 vias mais significativas ($FDR < 0,05$) (descritas na **Tabela 8**) estão as vias de adesão celular e matriz extracelular. A seguir (2), considerando que os 25 miRNAs que possuem interações validadas com pseudogenes podem modular vias moleculares em adenocarcinoma pulmonar, aplicamos uma análise de predição de alvos utilizando a base de dados *miRTarBase*, onde se priorizaram interações validadas. Esta análise resultou na identificação de 18 interações envolvendo 10 miRNAs e 11 genes presentes em vias de sinalização (**Tabela 9**). Como passo final (3), foi realizada a construção de redes considerando as interações preditas e validadas entre “pseudogene-miRNA-gene alvo”. Adicionalmente, as redes incluem os genes desregulados em adenocarcinoma pulmonar (resultantes da análise realizada na etapa 1, acima) e foram mapeados em vias de sinalização molecular. As interações proteicas tecido-específicas (pulmão) foram preditas utilizando o IID e as redes foram plotadas utilizando o programa NAViGaTOR 3 para 4 vias moleculares que contêm genes regulados pelos miRNAs identificados e associados a pseudogenes com função de ceRNAs. Justificamos a escolha dessas vias, para análise de redes, pois 3 vias (ID M5889, ID M5885 e ID 1270244) estão

associadas à regulação da matriz extracelular e uma via (ID 1269373, Tabela Suplementar 4), associada à interação entre a superfície celular e a parede endotelial vascular; esta via foi considerada relevante devido ao seu potencial em invasão e metástase. As redes de interação pseudogenes-miRNAs-genes-alvo estão apresentadas na **Figura 21**.

Tabela 9. Tabela mostrando as 14 vias de sinalização mais significativas baseadas em genes alterados utilizando dados do TCGA.

Via_ID	Nome	Fonte	<i>p</i>	<i>q</i> -FDR B&Y	Genes identificados	Total de genes na via
M5889	Conjunto de genes que codificam à matriz extracelular e proteínas associadas à matriz extracelular	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	3,76E-45	8,99E-41	325	1028
M5885	Conjunto de genes que codificam proteínas associadas à ECM, incluindo proteínas associadas à ECM, reguladores da ECM e fatores secreção	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	2,93E-23	3,50E-19	219	753
M5884	Rede de genes que codificam a matriz extracelular do núcleo, incluindo glicoproteínas, colágenos e proteoglicanos	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	4,50E-20	3,58E-16	106	275
M3008	Genes que codificam glicoproteínas estruturais da ECM	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	3,05E-15	1,82E-11	78	196
1270244	Organização da matriz extracelular	BioSystems: REACTOME	9,56E-10	4,57E-06	91	298
M3468	Genes codificando enzimas e seus reguladores envolvidos na remodelação da matriz extracelular	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	6,50E-09	2,59E-05	76	238
172847	Digestão e absorção de proteínas	BioSystems: KEGG	3,92E-08	1,34E-04	39	90
M5880	Genes que codificam proteínas associadas estruturalmente ou funcionalmente às proteínas da matriz extracelular	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	1,48E-07	4,42E-04	58	171
1269544	Ligante de união a GPCR	BioSystems: REACTOME	1,58E-06	4,18E-03	114	455
83053	Interação neuroativa ligante-receptor	BioSystems: KEGG	3,36E-06	8,02E-03	78	278
1269241	Cascata Complementar	BioSystems: REACTOME	4,60E-06	9,99E-03	26	54
1270257	Degradação da matriz extracelular	BioSystems: REACTOME	5,88E-06	1,17E-02	41	112
1269010	Doenças de glicosilação	BioSystems: REACTOME	1,23E-05	2,25E-02	34	86
1383049	Doenças associadas à glicosilação de proteínas	BioSystems: REACTOME	1,47E-05	2,51E-02	27	60

Tabela 10. Interações entre os miRNAs associados a ceRNAs e genes alterados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA).

miRNA	FC	Gene alvo	FC	Ensaio	References (PMID)
hsa-miR-133b	-1,8	<i>HCN2</i>	2,2	Luciferase	18458081
hsa-miR-133b	-1,8	<i>KCNH2</i>	1,5	Luciferase qRT-PCR/Western blot	17344217
hsa-miR-133b	-1,8	<i>KCNH2</i>	1,5	Luciferase qRT-PCR/Western blot	25355491
hsa-miR-184	-1,5	<i>SLC7A5</i>	2,7	PAR-CLIP	23592263
hsa-miR-184	-1,5	<i>SLC7A5</i>	2,7	PAR-CLIP	24398324
hsa-miR-184	-1,5	<i>SLC7A5</i>	2,7	PAR-CLIP	22012620
hsa-miR-184	-1,5	<i>SLC7A5</i>	2,7	PAR-CLIP	26701625
hsa-miR-219a-5p	2,0	<i>GPC3</i>	-2,1	Imunohistoquímica Luciferase qRT-PCR/Western blot	22449976
hsa-miR-301b-3p	4,5	<i>EDN1</i>	-2,0	PAR-CLIP	23592263
hsa-miR-31-5p	3,4	<i>PRKCE</i>	-1,9	Luciferase	23364795
hsa-miR-31-5p	3,4	<i>SELE</i>	-3,1	Imunocitoquímica Northern blot qRT-PCR/Western blot	19949084
hsa-miR-33b-5p	3,0	<i>EDN1</i>	-2,0	HITS-CLIP	23824327
hsa-miR-486-3p	-1,5	<i>HCN2</i>	2,2	PAR-CLIP	26701625
hsa-miR-490-3p	-2,5	<i>CLSPN</i>	2,8	PAR-CLIP	23592263
hsa-miR-581	3,6	<i>ADAMTS1</i>	-2,3	HITS-CLIP	19536157
hsa-miR-615-3p	2,5	<i>ADAMTS1</i>	-2,3	CLASH	23622248
hsa-miR-615-3p	2,5	<i>ITGA8</i>	-2,2	CLASH	23622248
hsa-miR-615-3p	2,5	<i>SPTBN1</i>	-1,8	CLASH	23622248

FC: *fold change*. (fonte: miRTarBase), qRT-PCR: Transcrição reversa seguida pela reação de amplificação em cadeia da polimerase quantitativa. PAR-CLIP (*Photoactivatable Ribonucleoside-Enhanced Crosslinking and Immunoprecipitation*) e HITS-CLIP (*High-throughput sequencing of RNA isolated by crosslinking immunoprecipitation*) consistem em métodos de identificação de ligação de proteínas ao RNA, entre outras. CLASH (*Cross-linking, ligation, and sequencing of hybrids*) é um método de identificação de interações entre moléculas de RNA.

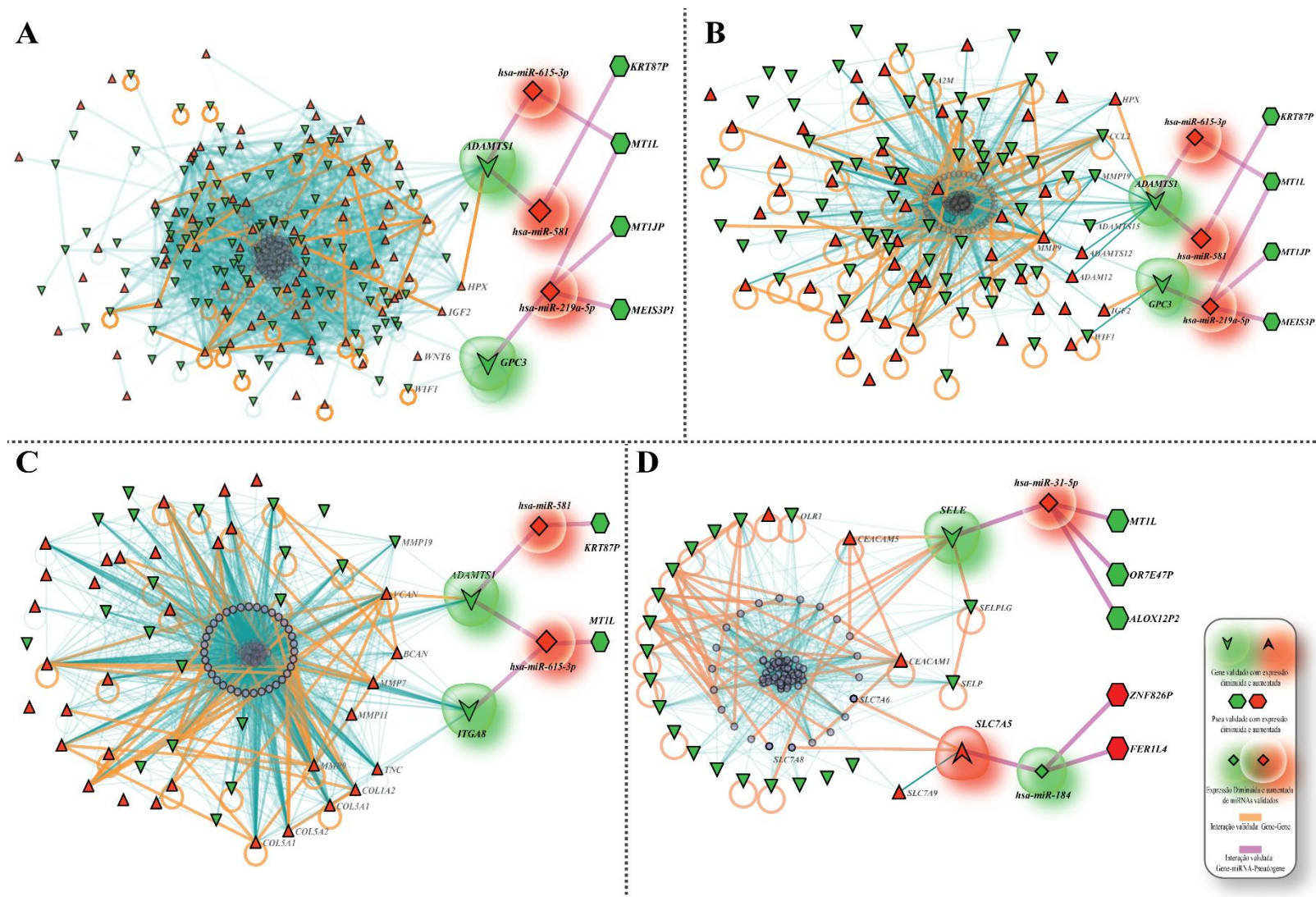


Figura 21. Redes de interação entre pseudogenes-miRNAs-genes-alvo nas vias de sinalização ID:M5889 (codificação de matriz extracelular e proteínas associadas) (A), ID:M5885 (proteínas associadas e regulação da matriz extracelular e fatores de secreção) (B), ID:1270244 (matriz extracelular) (C) e ID 1269373 (interação superfície celular-parede vascular) (D).

Essa análise levou à identificação de vias moleculares moduladas por miRNAs co-expressos e que interagem com pseudogenes candidatos a ceRNAs. O significado destes resultados está discutido abaixo.

Um dos principais achados foi a identificação de vias moleculares envolvendo vários fatores de regulação da matriz extracelular (MEC). A MEC é um constituinte básico de todos os tecidos e órgãos, servindo como uma estrutura dinâmica a qual interage com as células adjacentes. A MEC é sujeita à contínua remodelação com a participação de proteases de matriz extracelular e é específica de cada ambiente tecidual. Na MEC, um complexo de proteínas fornece suportes biofísico e bioquímico importantes na regulação de proliferação, diferenciação e migração celulares (Lu *et al.*, 2011). As estruturas da ECM estão comumente alteradas no câncer (Pickup *et al.*, 2014).

Naba *et al.* 2012 desenvolveram um estratégia com enfoque em proteômica e bioinformática, utilizando modelos *in-vivo*, para caracterizar componentes proteicos da MEC de tecidos normais e tumorais, o qual denominaram “*Matrisome*”. Este foi definido como um complexo de proteínas da MEC e fatores associados, capazes de caracterizar um “*Matrisome*” de cada tipo tecidual e capaz de identificar tumores com potencial metastático. As alterações no “*Matrisome*” foram categorizadas em vias canônicas curadas (<http://matrisome.org/>).

Em nosso estudo, identificamos três vias associadas ao “*Matrisome*” (M5889, M5885 e M5884) (**Tabela 8**). A via de sinalização M5889 (MSigDB C2 BIOCARTA, v6.0) inclui 1.028 genes, dos quais identificamos e validamos 325 genes alterados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA). Além disso detectamos a expressão aumentada de *hsa-miR-31-5p* e *hsa-miR-615-5p*, sendo que ambos miRNAs regulam o gene *ADAMTS1*, que por sua vez estava com expressão diminuída nos casos analisados. Os pseudogenes *MTL1* e *KRT87P* (detectados com expressão diminuída em tumores), são competidores endógenos dos miRNAs *hsa-miR-31-5p*, *hsa-miR-615-5p* e *hsa-miR-581*, regulando indiretamente o gene *ADAMTS1*. De acordo com nossos dados bem como de outros estudos que relataram alterações na expressão desses miRNAs no câncer (Feng *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018), esse mecanismo poderia ter um papel relevante no desenvolvimento do adenocarcinoma pulmonar.

De fato, estudos recentes associaram a diminuição da expressão de *ADAMTS1*, similar aos nossos dados, com vários tumores, incluindo adenocarcinoma de pâncreas, esôfago, fibrosarcoma e o câncer de pulmão (Ham *et al.*, 2017; Kılıç *et al.*, 2017; Tang, J. H. *et al.*, 2017; Noriega-Guerra *et al.*, 2018; Zhang, W. *et al.*, 2018). O gene *ADAMTS1* possui habilidade de modificar a MEC associada à dinâmica de processos fisiológicos e ao desenvolvimento de processos patológicos. Foi demonstrado que a expressão de *ADAMTS1*, em linhagens de fibrosarcoma de alto grau (HT1080 e HEK293T), diminuiu significativamente a proliferação e migração celulares na presença do fator de crescimento do hepatócito (HGF) via regulação de *ERK1/2* e *FAK* (Noriega-Guerra *et al.*, 2018). Em um estudo de teste das drogas tetrametilpirazina e cisplatina, utilizando o modelo de carcinoma pulmonar de Lewis, um modelo de carcinoma epidermóide espontâneo de pulmão em camundongo, os autores relataram que *ADAMTS1* pode atuar sinergisticamente com o gene *KLF4* em vias de angiogênese (Tang, J. H. *et al.*, 2017). No câncer de mama, foi demonstrado, *in vivo*, que a modulação do receptor de atividade do peroxissomo de proliferação (PPAR δ) levaria ao aumento de *ADAMTS1*, inibindo os processos de migração e invasão tumoral (Ham *et al.*, 2017). Este estudo demonstrou que a ativação de PPAR δ foi responsável pela expressão aumentada de *ADAMTS1* por meio da ligação de PPAR δ ao sítio promotor do gene *ADAMTS1*. Os autores concluíram que PPAR δ foi capaz de inibir os potenciais de migração e invasão das células tumorais de mama em um processo mediado pelo aumento da expressão de *ADAMTS1*.

Outro papel relevante do gene *ADAMTS1* é a associação com a modulação do microambiente tumoral e modulação da resposta imune. Foi mostrado que, em camundongos *knockout* para o gene *Adamts1*, comparado com os tipo selvagem, a falta de expressão de *ADAMTS1* afetava diferentemente linfócitos e mielócitos no baço e na medula óssea. Ensaio utilizando injeção subcutânea da linhagem tumoral de melanoma B16F1, nesses animais, foram realizados para investigação do repertório imune nos tumores e também no baço e medula óssea. Os resultados confirmaram a existência de um ambiente pró-inflamatório na ausência de expressão de *ADAMTS1*, indicando seu papel como um modulador da resposta imune celular (Rodríguez-Baena *et al.*, 2018).

Frente a esses estudos que demonstram o envolvimento de *ADAMTS1* na modulação de vias de MEC e na resposta imune tumoral, e em conjunto com os nossos dados, sugerimos

que a interação identificada entre *ADAMTS1*-pseudogenes-miRNAs pode constituir um mecanismo associado a modulação dessas vias.

Outro gene detectado em nossa análise de vias associadas a MEC foi o Glipicano-3 (*GPC3*), sendo este regulado pelo *hsa-miR-615-5p*, que por vez pode ser regulado pelos pseudogenes *MT1JP* e *MESI3P1* (**Figura 21 A, B**). O aumento de expressão de *GPC3* foi relatado e sua detecção tem valor no diagnóstico por imagem do carcinoma hepatocelular (Zhang, Q., Han, Z., *et al.*, 2018). A detecção de *GPC3* por imunocitoquímica foi relatada em amostras de aspirado com agulha fina, como capaz de distinguir carcinoma hepatocelular de outras lesões benignas e malignas e metástases de outros carcinomas, no fígado (Ligato *et al.*, 2008). *GPC3* tem sido indicado como um biomarcador diagnóstico em carcinoma hepatocelular, útil na prática clínica (Zhou *et al.*, 2018). (Zhang, Q., Han, Z., *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2018) Recentemente, a proteína *GPC3* foi testada como um potencial alvo molecular para o tratamento de carcinoma hepatocelular (Fu *et al.*, 2018). Estes autores desenvolveram testes de screening de compostos anti-tumorais e identificaram que os compostos Duocarmicina SA e dímero de $\alpha\beta$ tubulina apresentaram os efeitos anti-tumorais mais potentes. Estes foram utilizados para a construção de conjugados anticorpo-droga (CAD) anti-*GPC3*, os quais mostraram efeito anti-tumoral em linhagens celulares positivas para *GPC3*. Esse estudo demonstrou uma nova estratégia de tratamento para o câncer de fígado (Fu *et al.*, 2018) A expressão aumentada de *GPC3* também foi detectada em câncer de mama, estando associado com progressão da doença mediante a modulação da via WNT (Fernández *et al.*, 2018).

Apesar dos estudos anteriores terem relatado a expressão aumentada de *GPC3* em tumores, em nosso estudo detectamos a expressão diminuída desse gene, um achado concordante com outro estudo em câncer de pulmão, onde os autores também relataram que o *GPC3* é regulado pelo *hsa-miR-96*. Estudos funcionais nas linhagens tumorais (A549 e H460) e na linhagem normal MRC-5 mostraram que a regulação *hsa-miR-96-GPC3* aumenta os potenciais de invasão e migração das células tumorais (Fei *et al.*, 2018). Em nossos dados, embora não tenha sido detectada a alteração da expressão do *hsa-miR-96*, identificamos o aumento da expressão do *hsa-miR-219a-5p*, o qual também tem como alvo direto o gene *GPC3*.

Em conjunto, os achados da literatura e nossos resultados apontam para a relevância dessas alterações no adenocarcinoma pulmonar, as quais podem ser utilizadas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, beneficiando os pacientes.

Outro gene associado com a organização da matriz extracelular (ID:127244) e identificado em nossos dados com expressão aumentada é o *ITGA8*. Esse gene é regulado pelo *hsa-miR-615-5p*, que por vez pode sofrer a modulação pelo pseudogene *MTL1*, um dos candidatos a ceRNA aqui identificados (**Figura 21C**). Mutações em *MTL1* foram identificadas em carcinoma papilar de tireóide e associadas à agressividade tumoral (Song *et al.*, 2018). Em um estudo de co-expressão de genes associados à progressão neoplásica em adenocarcinoma pulmonar, também utilizando dados do TCGA, identificou que *HOXA11* interage com *ITGA8* e outros genes em uma rede de interação na via de adesão focal associada à progressão maligna (Yang *et al.*, 2018).

Uma outra via de sinalização identificada em nossos dados, a via molecular de interações da superfície celular na parede vascular (*Cell surface interactions at the vascular wall*, ID:1269373-Reactome), se caracteriza por controlar processos como extravasamento de leucócitos com a participação de diferentes moléculas de adesão como plaquetas selectinas e seus glicoconjugados, da superfície celular para o local da resposta inflamatória. Em nossos dados, essa via incluiu 143 genes, dos quais 43 genes foram validados com expressão alterada (dados do TCGA). Ainda nessa via, o *hsa-miR-31-5p*, com expressão aumentada, é predito como um regulador direto do gene *SELE*, que por sua vez foi identificado com expressão diminuída. Três pseudogenes identificados em nossa análise (*MTL1*, *OR7E47P* e *ALOX12P*) são preditos a atuarem como reguladores indiretos do gene que codifica a E-selectina, *SELE*. No câncer, esse gene deve desempenhar um papel importante, pois ele atua no acúmulo de leucócitos nos locais de inflamação, por meio da modulação de células de adesão ao epitélio da parede vascular.

Contrário aos nossos resultados, o gene *SELE* foi relatado com aumento de expressão em vários tumores e associado ao extravasamento de células tumorais mediante o recrutamento de proteínas de adesão e ativação de monócitos no microambiente tumoral, facilitando o processo metastático (Häuselmann *et al.*, 2016). Esse gene também foi sugerido regular o processo de metástase óssea em câncer de mama (Price e Sipkins, 2017) e o extravasamento de células de carcinoma colorretal mediante regulação indireta pelo *hsa-*

miR-31 sobre os fatores de transcrição GATA2, c-Fos e c-Jun (Zhong *et al.*, 2017). Também foi relatado que o gene *SELE* interage com *CEACAM5*, um potencial biomarcador prognóstico em câncer gástrico (Zhong *et al.*, 2017). *CEACAM5* por sua vez interage com *CEACAM1*, o qual está associado a processos inflamatórios e progressão metastática (Calinescu *et al.*, 2018). Em células do sistema imune, *CEACAM1* atua como um regulador da ativação do sistema imune; de fato, foi demonstrado que camundongos depletados para esse gene apresentam um quadro inflamatório exacerbado, bem como hiperativação de células mielóides e linfócitos (Horst *et al.*, 2018). Notavelmente, foi demonstrado o envolvimento de *CEACAM1* no fenômeno de transição epitélio-mesênquima e metástase em melanoma (Wicklein *et al.*, 2018).

Nossas análises mostraram que o gene *SELE* é regulado pelo *hsa-miR-31-5p* (com aumento de expressão em adenocarcinoma pulmonar) e interage com *CEACAM1* e *CEACAM5*. Dados da literatura mostram que o *hsa-miR-31-5p* é um dos exemplos clássicos de miRNAs com dualidade em seus padrões de expressão, sendo encontrado com expressão aumentada e diminuída, dependendo do tipo de tumor. Esse miRNA portanto atuaria em diferentes vias moleculares, podendo promover ou inibir a tumorigênese (Revisado em (Yu *et al.*, 2018)). A expressão diminuída do *hsa-miR-31-5p* foi relatada em vários tipos de tumores, incluindo câncer de ovário (Creighton *et al.*, 2010), hepatocelular (Noh *et al.*, 2011) e gástrico (Korourian *et al.*, 2017), com efeito anti-proliferativo e o aumento de expressão foi identificado em câncer de mama (Lv *et al.*, 2017) e como promotor do crescimento celular, migração e invasão do câncer colorretal (Peng *et al.*, 2018).

O gene *SLC7A5* também identificado na via (ID 1269373) estava com aumento de expressão. *SLC7A5* é um transportador de membrana de vários aminoácidos e drogas e possui expressão em diferentes tipos celulares, incluindo células T e células tumorais (Dickens *et al.*, 2017). O aumento de expressão desse gene foi relatado em vários tumores incluindo o câncer de mama, gástrico e de pulmão, associado a processos de proliferação, crescimento tumoral e metástase; esses dados sugerem que o *SLC7A5* deve ser um biomarcador prognóstico e potencial alvo terapêutico (Wang, J. *et al.*, 2016; Napolitano *et al.*, 2017; Ding *et al.*, 2018; El Ansari *et al.*, 2018). Identificamos que o *hsa-miR-184*, com expressão diminuída, é um potencial regulador do gene *SLC7A5*. A diminuição de expressão do *hsa-miR-184* foi associada às propriedades das células tumorais em diferentes tipos de câncer; por exemplo, em carcinoma de nasofaringe com o potencial de migração, invasão e

metástase via regulação direta do gene *NOTCH2*, a qual foi demonstrada pelo ensaio da luciferase (Zhu, H. M. *et al.*, 2018). Em carcinoma de língua, foi demonstrado que o *hsa-miR-184* regula *SOX7* associado com o aumento de proliferação celular (Chen, D. *et al.*, 2018). Em osteosarcoma, este miRNA regula a via de sinalização Wnt/ β catenina associada ao crescimento tumoral em um modelo ortotópico de camundongo *nude* (Du *et al.*, 2018).

Em nossos dados, descritos acima e visualizados na **Figura 21D**, mostramos um eixo de interação e regulação entre *SLC7A5*, *hsa-miR-184* e os pseudogenes *FER1L4* e *ZNF826P*. Esses pseudogenes são candidatos a ceRNAs. O RNA longo não codificador *PVT1-5* foi recentemente identificado como participante de um eixo de regulação também envolvendo o gene *SLC7A5* e o miRNA *hsa-miR-126* (Li, H. *et al.*, 2018). A partir da análise dos dados do TCGA, não identificamos alterações na expressão de *PVT1-5*. Em conjunto com os dados da literatura, nossos resultados são consistentes, pois mostram redes de interação entre miRNAs, genes e pseudogenes envolvidas em vias moleculares relevantes no câncer. Portanto, tais interações e vias identificadas devem desempenhar um papel relevante no adenocarcinoma pulmonar, foco do nosso estudo.

6. CONCLUSÕES

- O método de análise (*pipeline*) foi modificado e aplicado com sucesso, incluindo conhecimentos de bioinformática e da linguagem R, para a identificação de expressão alterada de pseudogenes em adenocarcinoma pulmonar, utilizando dados gerados em larga escala (RNA-Seq).
- Foram identificados 60 pseudogenes diferencialmente expressos em 27 amostras de adenocarcinoma de pulmão sendo que 34 destes foram validados no banco de dados externos (TCGA).
- Foram identificadas associações entre a alteração na expressão de alguns pseudogenes e os dados clínicos dos pacientes do grupo de validação (TCGA). Os pseudogenes *FER1L4*, *AL390719.1* e *MROH3P* estavam associados com a idade dos pacientes (maior de 60 anos), sugerindo que alterações na expressão desses pseudogenes podem constituir biomarcadores de doença na população dessa faixa etária. O *SLC44A3-ASI* foi associado com estadiamento (T1-T2), sugerindo um potencial de utilização desse pseudogene como um biomarcador capaz de diferenciar o grau de progressão tumoral, baseado no estadiamento da doença. O pseudogene *AC140479.2* foi associado com pacientes não tabagistas e possui uma maior expressão em tumores de pacientes do sexo feminino. O *AC005077.4* foi associado com a presença de mutações em *K-RAS*, estadiamento, ressaltando que aumento de expressão destes marcadores estava presente em cada grupo de risco associado ao dado clínico específico. O pseudogene *DCGR5* foi associado com a presença de mutações em *EGFR* e apresentou maior expressão em tumores de pacientes do sexo feminino. Esses dados sugerem que esses pseudogenes, em conjunto, podem estar associados com progressão da doença, grupos de pacientes com maior risco de desenvolvimento da doença. As alterações identificadas nesses pseudogenes necessitam de etapas de validação em grandes grupos de pacientes, de diferentes localizações geográficas, para que sejam confirmados como biomarcadores úteis na prática clínica. Os resultados de alterações em pseudogenes, associadas com a presença das mutações em *EGFR* ou *KRAS*, sugerem um potencial mecanismo de modulação da expressão de pseudogenes

no câncer, ou seja, a presença dessas mutações condutoras poderia resultar na alteração da expressão dos pseudogenes identificados. Esse mecanismo necessita de validação experimental.

- Alguns pseudogenes foram associados com a pior sobrevida dos pacientes: A expressão diminuída de *ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* e *ECEL1P2* a expressão aumentada de *DUXAP9*, *LINC01296/DUXAP10* e *AC005077.4*. Esses dados sugerem um papel potencial desses pseudogenes como biomarcadores prognósticos ou de sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar.
- Foram identificados 21 pseudogenes entre os quais *FERL1L4*, *GUCY1B2*, *GBAP1*, *NMRAL2P*, *DUXAP10*, *DGCR5* e *TCAM1P*. A análise *in silico* mostrou que esses pseudogenes atuam como ceRNAs de miRNAs específicos, indicando que esses pseudogenes identificados podem ter um papel de “esponjas” sobre os miRNAs, consequentemente modulando a expressão dos genes-alvo dos miRNAs. Esse mecanismo tem o potencial de contribuir para o processo de tumorigênese.
- Foram identificadas vias de regulação da matriz extracelular e de interação celular com a parede vascular; tais vias moleculares envolvem pseudogenes-miRNAs- genes-alvo, como, por exemplo, *FER1L4-hsa-miR-184-SLC7A5*, identificada na via de interação celular com a parede vascular. Esses dados demonstram o papel dos pseudogenes em vias associadas com a tumorigênese.
- Esse estudo contribui para o melhor entendimento do papel dos pseudogenes na tumorigênese do adenocarcinoma pulmonar. Estudos como este servem como base para o desenvolvimento de estratégias de validação e estudos pré-clínicos requeridos para a potencial implementação de novos tratamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDOLFI, M. et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. **J Thorac Dis**, v. 8, n. 11, p. 3329-3337, Nov 2016. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066614> >.

BALAKIREV, E. S.; AYALA, F. J. [Pseudogenes: structure conservation, expression, and functions]. **Zh Obshch Biol**, v. 65, n. 4, p. 306-21, 2004 Jul-Aug 2004. ISSN 0044-4596. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15490577> >.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, n. Series B (Methodological), p. 57, 1995.

BENJAMINI, Y.; YEKUTIELI, D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. **Annals of Statistics**, p. 4, 2001.

BIER, A. et al. Connexin43 pseudogene in breast cancer cells offers a novel therapeutic target. **Mol Cancer Ther**, v. 8, n. 4, p. 786-93, Apr 2009. ISSN 1535-7163. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372551> >.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593> >.

CALINESCU, A. et al. On the Dual Role of Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1 (CEACAM1) in Human Malignancies. **J Immunol Res**, v. 2018, p. 7169081, 2018. ISSN 2314-7156. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406153> >.

CHAN, W. L. et al. Transcribed pseudogene ψ PPM1K generates endogenous siRNA to suppress oncogenic cell growth in hepatocellular carcinoma. **Nucleic Acids Res**, v. 41, n. 6, p. 3734-47, Apr 2013. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376929> >.

CHEN, D. et al. miR-184 promotes cell proliferation in tongue squamous cell carcinoma by targeting SOX7. **Oncol Lett**, v. 16, n. 2, p. 2221-2228, Aug 2018. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008922> >.

CHEN, Z. X. et al. Low-expression of lncRNA FER1L4 might be a prognostic marker in osteosarcoma. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 8, p. 2310-2314, Apr 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762833> >.

CHEUNG, A. H.; CHOW, C.; TO, K. F. Latest development of liquid biopsy. **J Thorac Dis**, v. 10, n. Suppl 14, p. S1645-S1651, Jun 2018. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30034830> >.

CHOU, C. H. et al. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D296-D302, Jan 2018. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126174> >.

CONSORTIUM, E. P. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. **Nature**, v. 489, n. 7414, p. 57-74, Sep 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955616> >.

COOKE, S. L. et al. Processed pseudogenes acquired somatically during cancer development. **Nat Commun**, v. 5, p. 3644, 2014. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714652> >.

CREIGHTON, C. J. et al. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. **Cancer Res**, v. 70, n. 5, p. 1906-15, Mar 2010. ISSN 1538-7445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179198> >.

CRUICKSHANK, V. A. et al. SWI/SNF Subunits SMARCA4, SMARCD2 and DPF2 Collaborate in MLL-Rearranged Leukaemia Maintenance. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0142806, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571505> >.

CZECH, B. et al. An endogenous small interfering RNA pathway in Drosophila. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 798-802, Jun 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463631> >.

DAI, M. et al. Diagnosis, prognosis and bioinformatics analysis of lncRNAs in hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 56, p. 95799-95809, Nov 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221168> >.

DELVA, F. et al. [Occupational risk factors for lung cancer]. **Rev Mal Respir**, Nov 2015. ISSN 1776-2588. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26572259> >.

DEMB, J. et al. Chronic inflammation and risk of lung cancer in older adults in the health, aging and body composition cohort study. **J Geriatr Oncol**, Aug 2018. ISSN 1879-4076. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078713> >.

DICKENS, D. et al. Modulation of LAT1 (SLC7A5) transporter activity and stability by membrane cholesterol. **Sci Rep**, v. 7, p. 43580, 03 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272458> >.

DING, F. et al. Long non-coding RNA Fer-1-like family member 4 is overexpressed in human glioblastoma and regulates the tumorigenicity of glioma cells. **Oncol Lett**, v. 14, n. 2, p. 2379-2384, Aug 2017. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789454> >.

DING, K. et al. GSE1 predicts poor survival outcome in gastric cancer patients by SLC7A5 enhancement of tumor growth and metastasis. **J Biol Chem**, v. 293, n. 11, p. 3949-3964, 03 2018. ISSN 1083-351X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367342> >.

DONG, H. X. et al. LncRNA DGCR5 promotes lung adenocarcinoma (LUAD) progression via inhibiting hsa-mir-22-3p. **J Cell Physiol**, v. 233, n. 5, p. 4126-4136, May 2018. ISSN 1097-4652. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030962> >.

DU, L.; MORGENSZTERN, D. Chemotherapy for Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. **Cancer J**, v. 21, n. 5, p. 366-70, 2015 Sep-Oct 2015. ISSN 1540-336X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389760> >.

DU, Z. et al. Regulatory effects of microRNA-184 on osteosarcoma via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Mol Med Rep**, v. 18, n. 2, p. 1917-1924, Aug 2018. ISSN 1791-3004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29916553> >.

EL ANSARI, R. et al. The amino acid transporter SLC7A5 confers a poor prognosis in the highly proliferative breast cancer subtypes and is a key therapeutic target in luminal B tumours. **Breast Cancer Res**, v. 20, n. 1, p. 21, 03 2018. ISSN 1465-542X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566741> >.

ETTINGER, D. S. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 13, n. 5, p. 515-24, May 2015. ISSN 1540-1413. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964637> >.

FEI, X. et al. miR-96 promotes invasion and metastasis by targeting GPC3 in non-small cell lung cancer cells. **Oncol Lett**, v. 15, n. 6, p. 9081-9086, Jun 2018. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29805640> >.

FENG, C.; XIAN, Q.; LIU, S. Micro RNA-518 inhibits gastric cancer cell growth by inducing apoptosis via targeting MDM2. **Biomed Pharmacother**, v. 97, p. 1595-1602, Jan 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793321> >.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar 2015. ISSN 1097-0215. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842> >.

FERNÁNDEZ, D. et al. Signaling network involved in the GPC3-induced inhibition of breast cancer progression: role of canonical Wnt pathway. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 144, n. 12, p. 2399-2418, Dec 2018. ISSN 1432-1335. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267212> >.

FRANKISH, A.; HARROW, J. GENCODE pseudogenes. **Methods Mol Biol**, v. 1167, p. 129-55, 2014. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823776> >.

FU, Y. et al. Glypican-3 Specific Antibody Drug Conjugates Targeting Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, Oct 2018. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353932> >.

GARCIA-ALGAR, M. et al. Adaptive metabolic pattern biomarker for disease monitoring and staging of lung cancer with liquid biopsy. **NPJ Precis Oncol**, v. 2, p. 16, 2018. ISSN 2397-768X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109276> >.

GHILDIYAL, M. et al. Endogenous siRNAs derived from transposons and mRNAs in Drosophila somatic cells. **Science**, v. 320, n. 5879, p. 1077-81, May 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403677> >.

GREENHALGH, J. et al. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 19, n. 47, p. 1-134, Jun 2015. ISSN 2046-4924. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134145> >.

GUO, X. et al. Characterization of human pseudogene-derived non-coding RNAs for functional potential. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93972, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699680> >.

HAM, S. A. et al. ADAMTS1-mediated targeting of TSP-1 by PPAR δ suppresses migration and invasion of breast cancer cells. **Oncotarget**, v. 8, n. 55, p. 94091-94103, Nov 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29212212> >.

HAN, Y. J. et al. A transcribed pseudogene of MYLK promotes cell proliferation. **FASEB J**, v. 25, n. 7, p. 2305-12, Jul 2011. ISSN 1530-6860. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441351> >.

HARROW, J. et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project. **Genome Res**, v. 22, n. 9, p. 1760-74, Sep 2012. ISSN 1549-5469. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955987> >.

HERBST, R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1540-50, Apr 2016. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084> >.

HERBST, R. S.; HEYMACH, J. V.; LIPPMAN, S. M. Lung cancer. **N Engl J Med**, v. 359, n. 13, p. 1367-80, Sep 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815398> >.

HORST, A. K. et al. CEACAM1 in Liver Injury, Metabolic and Immune Regulation. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 10, Oct 2018. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30314283> >.

HU, J. C. et al. Effect of long non-coding RNA AOC4P on gastrointestinal stromal tumor cells. **Onco Targets Ther**, v. 11, p. 6259-6269, 2018. ISSN 1178-6930. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288061> >.

HUANG, R. et al. Down-Regulation of LncRNA DGCR5 Correlates with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. **Cell Physiol Biochem**, v. 40, n. 3-4, p. 707-715, 2016. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898409> >.

HÄUSELMANN, I. et al. Monocyte Induction of E-Selectin-Mediated Endothelial Activation Releases VE-Cadherin Junctions to Promote Tumor Cell Extravasation in the Metastasis Cascade. **Cancer Res**, v. 76, n. 18, p. 5302-12, 09 2016. ISSN 1538-7445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488527> >.

JOHNSON, G. S. et al. A functional pseudogene, NMRAL2P, is regulated by Nrf2 and serves as a coactivator of NQO1 in sulforaphane-treated colon cancer cells. **Mol Nutr Food Res**, v. 61, n. 4, 04 2017. ISSN 1613-4133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27860235> >.

JOHNSON, P.; MORRIS, K. V.; GRANDÉ, D. Pseudogenes: a novel source of trans-acting antisense RNAs. **Methods Mol Biol**, v. 1167, p. 213-26, 2014. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823780> >.

KALYANA-SUNDARAM, S. et al. Expressed pseudogenes in the transcriptional landscape of human cancers. **Cell**, v. 149, n. 7, p. 1622-34, Jun 2012. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726445> >.

KANNE, J. P. Screening for lung cancer: what have we learned? **AJR Am J Roentgenol**, v. 202, n. 3, p. 530-5, Mar 2014. ISSN 1546-3141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555588> >.

KAPELERIS, J. et al. The Prognostic Role of Circulating Tumor Cells (CTCs) in Lung Cancer. **Front Oncol**, v. 8, p. 311, 2018. ISSN 2234-943X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30155443> >.

KAWAMURA, Y. et al. Drosophila endogenous small RNAs bind to Argonaute 2 in somatic cells. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 793-7, Jun 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463636> >.

KILIÇ, M. et al. Differentially regulated ADAMTS1, 8, 9, and 18 in pancreas adenocarcinoma. **Prz Gastroenterol**, v. 12, n. 4, p. 262-270, 2017. ISSN 1895-5770. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358995> >.

KOINIS, F.; KOTSAKIS, A.; GEORGOULIAS, V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. **Transl Lung Cancer Res**, v. 5, n. 1, p. 39-50, Feb 2016. ISSN 2218-6751. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958492> >.

KOROURIAN, A. et al. MicroRNA-31 inhibits RhoA-mediated tumor invasion and chemotherapy resistance in MKN-45 gastric adenocarcinoma cells. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 242, n. 18, p. 1842-1847, Dec 2017. ISSN 1535-3699. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28836853> >.

KORPANTY, G. J. et al. Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre. **Oncotarget**, v. 9, n. 32, p. 22559-22570, Apr 2018. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29854298> >.

KURIHARA, M.; KIMURA, A. P. Characterization of the human TCAM1P pseudogene and its activation by a potential dual promoter-enhancer: comparison with a protein-coding mouse orthologue. **FEBS Lett**, v. 589, n. 4, p. 540-7, Feb 2015. ISSN 1873-3468. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25622893> >.

LATEGAHN, J.; KEUL, M.; RAUH, D. Lessons to be Learned: The Molecular Basis of Kinase-Targeted Therapies and Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. **Angew Chem Int Ed Engl**, Nov 2017. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178586> >.

LI, H. et al. Long non-coding RNA PVT1-5 promotes cell proliferation by regulating miR-126/SLC7A5 axis in lung cancer. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 495, n. 3, p. 2350-2355, 01 2018. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29277611> >.

LI, W. D. et al. LncRNA WTAPP1 Promotes Migration and Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells via MMP1 Through MicroRNA 3120 and Akt/PI3K/Autophagy Pathways. **Stem Cells**, Sep 2018. ISSN 1549-4918. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171660> >.

LIAN, Y. et al. Knockdown of pseudogene derived from lncRNA DUXAP10 inhibits cell proliferation, migration, invasion, and promotes apoptosis in pancreatic cancer. **J Cell Biochem**, v. 119, n. 4, p. 3671-3682, 04 2018. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286182> >.

LIAN, Y. et al. The pseudogene derived from long non-coding RNA DUXAP10 promotes colorectal cancer cell growth through epigenetically silencing of p21 and PTEN. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 7312, Aug 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779166> >.

LIGATO, S.; MANDICH, D.; CARTUN, R. W. Utility of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from other primary and metastatic lesions in FNA of the liver: an immunocytochemical study. **Mod Pathol**, v. 21, n. 5, p. 626-31, May 2008. ISSN 0893-3952. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264086> >.

LIN, C. C. et al. Emerging platforms using liquid biopsy to detect EGFR mutations in lung cancer. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 15, n. 11, p. 1427-40, 2015. ISSN 1744-8352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420338> >.

LIU, B.; CHEN, Y.; YANG, J. LncRNAs are altered in lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 24275-24291, Apr 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903974> >.

LIU, J. et al. MicroRNA-615-3p inhibits the tumor growth and metastasis of NSCLC via inhibiting IGF2. **Oncol Res**, Mar 2018. ISSN 1555-3906. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562959> >.

LIU, L. et al. LncRNA MT1JP functions as a tumor suppressor by interacting with TIAR to modulate the p53 pathway. **Oncotarget**, v. 7, n. 13, p. 15787-800, Mar 2016. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26909858> >.

LU, P. et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 3, n. 12, Dec 2011. ISSN 1943-0264. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917992> >.

LU, X. J.; JI, L. J. Pseudogene: promising signature for cancer reclassification : comment on "The Pan-Cancer analysis of pseudogene expression reveals biologically and clinically relevant tumour subtypes", Nat Commun. 2014; 5:3963. **Med Oncol**, v. 32, n. 1, p. 354, Jan 2015. ISSN 1559-131X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429833> >.

LUO, J. et al. The effects of aberrant expression of LncRNA DGCR5/miR-873-5p/TUSC3 in lung cancer cell progression. **Cancer Med**, May 2018. ISSN 2045-7634. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790668> >.

LV, C. et al. MiR-31 promotes mammary stem cell expansion and breast tumorigenesis by suppressing Wnt signaling antagonists. **Nat Commun**, v. 8, n. 1, p. 1036, 10 2017. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29051494> >.

LV, X. Y. et al. Knockdown of DUXAP10 inhibits proliferation and promotes apoptosis in bladder cancer cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Int J Oncol**, v. 52, n. 1, p. 288-294, Jan 2018. ISSN 1791-2423. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115412> >.

MA, W. et al. LncRNA FER1L4 suppressed cancer cell growth and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 9, p. 2638-2645, May 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771417> >.

MAEMONDO, M. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. **N Engl J Med**, v. 362, n. 25, p. 2380-8, Jun 2010. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926> >.

MANICONE, M. et al. Critical issues in the clinical application of liquid biopsy in non-small cell lung cancer. **J Thorac Dis**, v. 9, n. Suppl 13, p. S1346-S1358, Oct 2017. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184673> >.

MARGINEAN, E. C.; MELOSKEY, B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part II-The Challenge of Programmed Death Ligand-1 Testing and Its Role in Microsatellite Instability-High Colorectal

Cancer. **Arch Pathol Lab Med**, v. 142, n. 1, p. 26-34, Jan 2018. ISSN 1543-2165. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29120224> >.

MARQUES, A. C. et al. Evidence for conserved post-transcriptional roles of unitary pseudogenes and for frequent bifunctionality of mRNAs. **Genome Biol**, v. 13, n. 11, p. R102, 2012. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153069> >.

MILLER, A. T. et al. Initial Outcomes of a Lung Cancer Screening Program in an Integrated Community Health System. **J Am Coll Radiol**, Apr 2016. ISSN 1558-349X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131618> >.

MOK, T. S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. **N Engl J Med**, v. 376, n. 7, p. 629-640, 02 2017. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700> >.

MORGENSZTERN, D. et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. **J Thorac Oncol**, v. 5, n. 1, p. 29-33, Jan 2010. ISSN 1556-1380. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952801> >.

NAGAHASHI, M. et al. Common driver mutations and smoking history affect tumor mutation burden in lung adenocarcinoma. **J Surg Res**, v. 230, p. 181-185, Oct 2018. ISSN 1095-8673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072189> >.

NAKANO, M. et al. CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decoy for miR-126. **Drug Metab Dispos**, v. 43, n. 5, p. 703-12, May 2015. ISSN 1521-009X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710939> >.

NAPOLITANO, L. et al. Potent inhibitors of human LAT1 (SLC7A5) transporter based on dithiazole and dithiazine compounds for development of anticancer drugs. **Biochem Pharmacol**, v. 143, p. 39-52, 11 2017. ISSN 1873-2968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709952> >.

NOH, J. H. et al. Aberrant regulation of HDAC2 mediates proliferation of hepatocellular carcinoma cells by deregulating expression of G1/S cell cycle proteins. **PLoS One**, v. 6, n. 11, p. e28103, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132221> >.

NORIEGA-GUERRA, H. et al. ADAMTS-1 disrupts HGF/c-MET signaling and HGF-stimulated cellular processes in fibrosarcoma. **Exp Cell Res**, v. 363, n. 2, p. 271-282, 02 2018. ISSN 1090-2422. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355494> >.

OLIVEIRA, M. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil 2018**.

PARKER, H. et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia**, v. 25, n. 3, p. 489-97, Mar 2011. ISSN 1476-5551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151023> >.

PEI, B. et al. The GENCODE pseudogene resource. **Genome Biol**, v. 13, n. 9, p. R51, 2012. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951037> >.

PENG, H. et al. MiR-31-5p promotes the cell growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting NUMB. **Biomed Pharmacother**, v. 109, p. 208-216, Nov 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396078> >.

PETTIGREW, C. A. et al. Identification and functional analysis of novel BRCA1 transcripts, including mouse Brca1-Iris and human pseudo-BRCA1. **Breast Cancer Res Treat**, v. 119, n. 1, p. 239-47, Jan 2010. ISSN 1573-7217. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067158> >.

PICKUP, M. W.; MOUW, J. K.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. **EMBO Rep**, v. 15, n. 12, p. 1243-53, Dec 2014. ISSN 1469-3178. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381661> >.

POLISENO, L.; PANDOLFI, P. P. PTEN ceRNA networks in human cancer. **Methods**, v. 77-78, p. 41-50, May 2015. ISSN 1095-9130. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644446> >.

PRICE, T. T.; SIPKINS, D. A. E-Selectin and SDF-1 regulate metastatic trafficking of breast cancer cells within the bone. **Mol Cell Oncol**, v. 4, n. 4, p. e1214771, 2017. ISSN 2372-3556. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28868340> >.

QIAO, Q.; LI, H. LncRNA FER1L4 suppresses cancer cell proliferation and cycle by regulating PTEN expression in endometrial carcinoma. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 478, n. 2, p. 507-12, 09 2016. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381864> >.

RECK, M. et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. **Lancet**, v. 382, n. 9893, p. 709-19, Aug 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814> >.

RODRÍGUEZ-BAENA, F. J. et al. ADAMTS1 protease is required for a balanced immune cell repertoire and tumour inflammatory response. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 13103, Aug 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166561> >.

SAHIN, C. et al. Weight loss at the time of diagnosis is not associated with prognosis in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. **J BUON**, v. 20, n. 6, p. 1576-84, 2015 Nov-Dec 2015. ISSN 1107-0625. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854455> >.

SCHWARTZ, A. G.; COTE, M. L. Epidemiology of Lung Cancer. **Adv Exp Med Biol**, v. 893, p. 21-41, 2016. ISSN 0065-2598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667337> >.

SEN, K.; PODDER, S.; GHOSH, T. C. Insights into the genomic features and evolutionary impact of the genes configuring duplicated pseudogenes in human. **FEBS Lett**, v. 584, n. 18, p. 4015-8, Sep 2010. ISSN 1873-3468. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708614> >.

SHANG, C. et al. Characterization of long non-coding RNA expression profiles in lymph node metastasis of early-stage cervical cancer. **Oncol Rep**, v. 35, n. 6, p. 3185-97, Jun 2016. ISSN 1791-2431. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035672> >.

SHER, T.; DY, G. K.; ADJEI, A. A. Small cell lung cancer. **Mayo Clin Proc**, v. 83, n. 3, p. 355-67, Mar 2008. ISSN 0025-6196. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316005> >.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 1, p. 7-30, Jan 2018. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949> >.

SOLOVYEV, V. et al. Automatic annotation of eukaryotic genes, pseudogenes and promoters. **Genome Biol**, v. 7 Suppl 1, p. S10.1-12, 2006. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925832> >.

SONG, J. et al. Cell adhesion-related gene somatic mutations are enriched in aggressive papillary thyroid microcarcinomas. **J Transl Med**, v. 16, n. 1, p. 269, Oct 2018. ISSN 1479-5876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285776> >.

SUI, J. et al. Integrated analysis of long non-coding RNA- associated ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in human lung adenocarcinoma. **Int J Oncol**, v. 49, n. 5, p. 2023-2036, Nov 2016. ISSN 1791-2423. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27826625> >.

SUI, J. et al. Molecular characterization of lung adenocarcinoma: A potential four-long noncoding RNA prognostic signature. **J Cell Biochem**, v. 120, n. 1, p. 705-714, Jan 2019. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125988> >.

SUN, M. et al. The Pseudogene DUXAP8 Promotes Non-small-cell Lung Cancer Cell Proliferation and Invasion by Epigenetically Silencing EGR1 and RHOB. **Mol Ther**, v. 25, n. 3, p. 739-751, Mar 2017. ISSN 1525-0024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131418> >.

TAGHVAEE, S. et al. Source-specific lung cancer risk assessment of ambient PM. **Environ Int**, v. 120, p. 321-332, Aug 2018. ISSN 1873-6750. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30107293> >.

TANG, J. H. et al. Effect of tetramethylpyrazine combined with cisplatin on VEGF, KLF4 and ADAMTS1 in Lewis lung cancer mice. **Asian Pac J Trop Med**, v. 10, n. 8, p. 813-818, Aug 2017. ISSN 2352-4146. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942831> >.

TANG, Z. et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. **Nucleic Acids Res**, v. 45, n. W1, p. W98-W102, Jul 2017. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407145> >.

TERAI, G. et al. Discovery of short pseudogenes derived from messenger RNAs. **Nucleic Acids Res**, v. 38, n. 4, p. 1163-71, Mar 2010. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965772> >.

TOKAR, T. et al. mirDIP 4.1-integrative database of human microRNA target predictions. **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D360-D370, Jan 2018. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194489> >.

TOMASELLO, C. et al. Resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer: Clinical management and future perspectives. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 123, p. 149-161, Mar 2018. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482776> >.

TOMITA, M. et al. Impact of smoking on outcome of resected lung adenocarcinoma. **Gen Thorac Cardiovasc Surg**, v. 63, n. 11, p. 608-12, Nov 2015. ISSN 1863-6713. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243355> >.

TRAVIS, W. D.; BRAMBILLA, E.; RIELY, G. J. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 8, p. 992-1001, Mar 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443> >.

USMAN ALI, M. et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Prev Med**, Apr 2016. ISSN 1096-0260. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130532> >.

VLAANDEREN, J. et al. Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY Study. **Am J Epidemiol**, v. 179, n. 3, p. 290-8, Feb 2014. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355332> >.

WANG, J. et al. SLC7A5 Functions as a Downstream Target Modulated by CRKL in Metastasis Process of Gastric Cancer SGC-7901 Cells. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0166147, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846244> >.

WANG, J. et al. miR-615-3p promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis through its potential target CELF2 in gastric cancer. **Biomed Pharmacother**, v. 101, p. 406-413, May 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501762> >.

WANG, L. et al. Pseudogene OCT4-pg4 functions as a natural micro RNA sponge to regulate OCT4 expression by competing for miR-145 in hepatocellular carcinoma. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 8, p. 1773-81, Aug 2013. ISSN 1460-2180. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615404> >.

WANG, T. H. et al. Long non-coding RNA AOC4P suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing vimentin degradation and inhibiting epithelial-mesenchymal transition. **Oncotarget**, v. 6, n. 27, p. 23342-57, Sep 2015. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160837> >.

WANG, X. et al. LINC01225 promotes occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in an epidermal growth factor receptor-dependent pathway. **Cell Death Dis**, v. 7, p. e2130, Mar 2016. ISSN 2041-4889. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938303> >.

WATANABE, T. et al. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. **Nature**, v. 453, n. 7194, p. 539-43, May 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404146> >.

WEI, C. C. et al. The pseudogene DUXAP10 promotes an aggressive phenotype through binding with LSD1 and repressing LATS2 and RRAD in non small cell lung cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 3, p. 5233-5246, Jan 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029651> >.

WEINSTEIN, J. N. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. **Nat Genet**, v. 45, n. 10, p. 1113-20, Oct 2013. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071849> >.

WELCH, J. D. et al. Pseudogenes transcribed in breast invasive carcinoma show subtype-specific expression and ceRNA potential. **BMC Genomics**, v. 16, p. 113, 2015. ISSN 1471-2164. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765044> >.

WICKLEIN, D. et al. CEACAM1 promotes melanoma metastasis and is involved in the regulation of the EMT associated gene network in melanoma cells. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 11893, Aug 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089785> >.

WITZEL, M. et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. **Nat Genet**, v. 49, n. 5, p. 742-752, May 2017. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369036> >.

WU, J. et al. Long non-coding RNA Fer-1-like protein 4 acts as a tumor suppressor via miR-106a-5p and predicts good prognosis in hepatocellular carcinoma. **Cancer Biomark**, v. 20, n. 1, p. 55-65, Jul 2017. ISSN 1875-8592. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28759956> >.

XU, Y. et al. Over-expression of oncogenic pseudogene DUXAP10 promotes cell proliferation and invasion by regulating LATS1 and β -catenin in gastric cancer. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 37, n. 1, p. 13, Jan 2018. ISSN 1756-9966. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374493> >.

XU, Y. et al. LncRNA MT1JP Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration Through MT1JP/MiR-214-3p/RUNX3 Axis. **Cell Physiol Biochem**, v. 46, n. 6, p. 2445-2459, 2018. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742512> >.

YANG, J. et al. PFKL/miR-128 axis regulates glycolysis by inhibiting AKT phosphorylation and predicts poor survival in lung cancer. **Am J Cancer Res**, v. 6, n. 2, p. 473-85, 2016. ISSN 2156-6976. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186417> >.

YANG, X. et al. Upregulation of HOXA11 during the progression of lung adenocarcinoma detected via multiple approaches. **Int J Mol Med**, v. 42, n. 5, p. 2650-2664, Nov 2018. ISSN 1791-244X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106131> >.

YAO, K. et al. A competing endogenous RNA network identifies novel mRNA, miRNA and lncRNA markers for the prognosis of diabetic pancreatic cancer. **Tumour Biol**, v. 39, n. 6, p. 1010428317707882, Jun 2017. ISSN 1423-0380. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639886> >.

YOAV, B.; YOSEF, H. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, n. Series B (Methodological), p. 57, 1995.

YONG, S. et al. Reciprocal regulation of DGCR5 and miR-320a affects the cellular malignant phenotype and 5-FU response in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 53, p. 90868-90878, Oct 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207609> >.

YU, T. et al. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers. **Biomed Pharmacother**, v. 108, p. 1162-1169, Dec 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30372817> >.

ZHANG, H. et al. The pseudogene-derived long noncoding RNA SFTA1P is down-regulated and suppresses cell migration and invasion in lung adenocarcinoma. **Tumour Biol**, v. 39, n. 2, p. 1010428317691418, Feb 2017. ISSN 1423-0380. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28231733> >.

ZHANG, J. et al. Cancer Specific Long Noncoding RNAs Show Differential Expression Patterns and Competing Endogenous RNA Potential in Hepatocellular Carcinoma. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0141042, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492393> >.

ZHANG, K. et al. Genome-Wide lncRNA Microarray Profiling Identifies Novel Circulating lncRNAs for Detection of Gastric Cancer. **Theranostics**, v. 7, n. 1, p. 213-227, 2017. ISSN 1838-7640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28042329> >.

ZHANG, Q. et al. An innovative peptide with high affinity to GPC3 for hepatocellular carcinoma diagnosis. **Biomater Sci**, Nov 2018. ISSN 2047-4849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30417190> >.

ZHANG, Q. et al. Highly expressed long non-coding RNA DUXAP10 promotes proliferation of ovarian cancer. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 2, p. 314-321, Jan 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424918> >.

ZHANG, W. et al. The chromosome 11q13.3 amplification associated lymph node metastasis is driven by miR-548k through modulating tumor microenvironment. **Mol Cancer**, v. 17, n. 1, p. 125, Aug 2018. ISSN 1476-4598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30131072> >.

ZHANG, Z. et al. PseudoPipe: an automated pseudogene identification pipeline. **Bioinformatics**, v. 22, n. 12, p. 1437-9, Jun 2006. ISSN 1367-4803. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574694> >.

ZHENG, D.; GERSTEIN, M. B. A computational approach for identifying pseudogenes in the ENCODE regions. **Genome Biol**, v. 7 Suppl 1, p. S13.1-10, 2006. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925835> >.

ZHONG, L. et al. p38 and JNK pathways control E-selectin-dependent extravasation of colon cancer cells by modulating miR-31 transcription. **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1678-1687, Jan 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926494> >.

ZHOU, F. et al. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. **Med Res Rev**, v. 38, n. 2, p. 741-767, 03 2018. ISSN 1098-1128. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28621802> >.

ZHOU, L. Y. et al. High expression of dual-specificity phosphatase 5 pseudogene 1 (DUSP5P1) is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 12, p. 16073-80, 2015. ISSN 1936-2625. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884884> >.

ZHU, C. et al. Low expression of long noncoding RNA MT1JP is associated with poor overall survival in gastric cancer patients: Protocol for meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 21, p. e10394, May 2018. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794726> >.

ZHU, H. M. et al. miR-184 Inhibits Tumor Invasion, Migration and Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma by Targeting Notch2. **Cell Physiol Biochem**, v. 49, n. 4, p. 1564-1576, 2018. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30223264> >.

8. TABELAS SUPLEMENTARES

Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000088340	<i>FER1L4</i>	20q11.22	Unitário	4,04	1,252E-34	1,455E-32
ENSG00000123201	<i>GUCY1B2</i>	13q14.3	Unitário	2,01	8,146E-12	8,062E-11
ENSG00000160766	<i>GBAP1</i>	1q22	Não processado	1,53	1,702E-22	7,032E-21
ENSG00000166104	<i>AC126323.1</i>	15q22.2	Não processado	3,03	2,049E-10	1,600E-09
ENSG00000171658	<i>NMRAL2P</i>	3q27.2	Não processado	3,25	7,438E-12	7,514E-11
ENSG00000180178	<i>FAR2P1</i>	2q21.1	Não processado	6,22	2,731E-12	2,938E-11
ENSG00000181126	<i>HLA-V</i>	6p22.1	Não processado	-1,57	2,997E-12	3,202E-11
ENSG00000203799	<i>CCDC162P</i>	6q21	Unitário	1,99	4,080E-09	2,689E-08
ENSG00000203878	<i>CHIAP2</i>	1p13.2	Não processado	-3,90	1,872E-33	2,047E-31
ENSG00000213144	<i>AC084880.1</i>	12q24.23	Processado	-2,62	2,082E-97	3,870E-94
ENSG00000214796	<i>AC098934.1</i>	1q32.1	Não processado	2,33	1,025E-20	3,665E-19
ENSG00000217801	<i>AL390719.1</i>	1p36.33	Não processado	2,70	1,999E-32	1,956E-30
ENSG00000218048	<i>AL121949.1</i>	6q12	Não processado	4,21	1,107E-20	3,812E-19
ENSG00000224081	<i>SLC44A3-AS1</i>	1p21.3	Processado	1,48	8,065E-28	5,553E-26
ENSG00000225210	<i>DUXAP9</i>	14q11.2	Processado	2,45	4,160E-13	5,156E-12
ENSG00000225868	<i>AC016582.1</i>	19q13.13	Não processado	1,81	1,559E-06	6,667E-06
ENSG00000228168	<i>HNRNPA1P21</i>	3p22.1	Processado	1,73	1,624E-17	3,681E-16
ENSG00000230650	<i>AC140479.2</i>	2q13	Processado	3,93	2,051E-37	2,933E-35
ENSG00000230882	<i>AC005077.4</i>	7q11.23	Processado	3,14	4,314E-18	1,042E-16
ENSG00000231443	<i>AC124944.2</i>	3q29	Processado	1,60	1,810E-11	1,682E-10
ENSG00000233217	<i>MROH3P</i>	1q32.1	Unitário	4,78	1,140E-20	3,852E-19
ENSG00000233680	<i>HNRNPA1P27</i>	Xq22.1	Processado	1,88	1,529E-08	9,477E-08
ENSG00000237517	<i>DGCR5</i>	22q11.21	Não processado	3,60	4,890E-29	3,636E-27
ENSG00000240280	<i>TCAM1P</i>	17q23.3	Unitário	4,26	5,789E-14	7,913E-13
ENSG00000244280	<i>ECEL1P2</i>	2q37.1	Não processado	-3,34	2,039E-47	3,790E-45
ENSG00000244306	<i>DUXAP10</i>	14q11.2	Processado	2,39	4,478E-10	3,370E-09
ENSG00000246203	<i>AL353807.3</i>	1q22	Não processado	1,45	8,396E-18	1,951E-16
ENSG00000249626	<i>AC024560.2</i>	3q29	Processado	2,00	7,5E-17	1,595E-15

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000257542	OR7E47P	12q13.13	Não processado	-2,23	2,439E-53	6,478E-51
ENSG00000260908	AC009093.3	16p11.2	Não processado	-4,31	1,236E-92	1,149E-89
ENSG00000261143	ADAMTS7P3	15q24.3	Não processado	-3,71	6,908E-63	3,210E-60
ENSG00000262943	ALOX12P2	17p13.1	Não processado	1,89	3,996E-10	3,032E-09
ENSG00000268869	ESPNP	1p36.13	Não processado	2,79	8,927E-14	1,167E-12
ENSG00000278931	CR381670.1	21p11.2	Não processado	-2,19	5,245E-24	2,635E-22
ENSG00000002079	<i>MYH16</i>	7q22.1	Unitário	2,54	2,829E-15	4,654E-14
ENSG00000106133	<i>NSUN5P2</i>	7q11.23	Não processado	1,51	3,045E-17	6,659E-16
ENSG00000161643	<i>SIGLEC16</i>	19q13.33	Não processado	-1,79	2,451E-23	1,168E-21
ENSG00000166763	<i>STRCP1</i>	15q15.3	Não processado	1,92	6,770E-10	5,014E-09
ENSG00000168992	<i>OR7E102P</i>	2q11.1	Não processado	1,45	1,147E-06	5,004E-06
ENSG00000171101	<i>SIGLEC17P</i>	19q13.41	Não processado	-1,84	2,466E-27	1,637E-25
ENSG00000173727	<i>AP000769.1</i>	11q13.1	Não processado	2,20	1,300E-18	3,310E-17
ENSG00000175841	<i>FAM172BP</i>	3q12.3	Processado	3,78	7,191E-24	3,518E-22
ENSG00000179031	<i>Z73417.1</i>	Xq22.1	Processado	2,27	9,603E-11	7,935E-10
ENSG00000179766	<i>ATP8B5P</i>	9p13.3	Não processado	-1,60	1,426E-16	2,820E-15
ENSG00000179799	<i>OR7E22P</i>	3p12.3	Não processado	1,69	2,368E-04	6,701E-04
ENSG00000179967	<i>PPP1R14BP3</i>	4q31.1	Processado	1,96	5,866E-31	5,193E-29
ENSG00000180385	<i>EMC3-AS1</i>	3p25.3	Não processado	1,74	1,637E-31	1,522E-29
ENSG00000180438	<i>TPRXL</i>	3p25.1	Processado	1,82	4,811E-05	1,580E-04
ENSG00000183929	<i>DUSP5P1</i>	1q42.13	Processado	3,04	5,992E-13	7,050E-12
ENSG00000184774	<i>MGAT4EP</i>	1q32.1	Unitário	3,62	6,535E-18	1,557E-16
ENSG00000188101	<i>ALOX15P2</i>	9q22.31	Não processado	2,70	8,598E-07	3,852E-06
ENSG00000196205	<i>EEF1A1P5</i>	9q34.13	Processado	-1,56	1,787E-16	3,497E-15
ENSG00000197320	<i>AC060834.1</i>	7p21.3	Processado	-1,76	4,932E-14	6,946E-13
ENSG00000197476	<i>AC034105.1</i>	16p11.2	Processado	2,84	5,058E-12	5,253E-11
ENSG00000197549	<i>PRAMENP</i>	22q11.22	Não processado	2,51	8,529E-10	6,146E-09
ENSG00000197847	<i>SLC22A20P</i>	11q13.1	Unitário	1,56	7,884E-13	9,103E-12
ENSG00000198744	<i>MTCO3P12</i>	1p36.33	Não processado	3,01	2,547E-09	1,734E-08

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Nome	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000198857	<i>HSD3BP5</i>	1p12	Não processado	-1,64	9,666E-17	1,975E-15
ENSG00000203414	<i>BTBD7P1</i>	10p13	Processado	1,57	2,257E-06	9,472E-06
ENSG00000203819	<i>HIST2H2BC</i>	1q21.2	Processado	1,85	6,316E-19	1,702E-17
ENSG00000204455	<i>TRIM51BP</i>	11q14.3	Não processado	5,06	3,123E-14	4,571E-13
ENSG00000205704	<i>LINC00634</i>	22q13.2	Unitário	3,56	3,185E-21	1,182E-19
ENSG00000213513	<i>IMPDH1P5</i>	10q22.3	Processado	1,47	1,070E-10	8,760E-10
ENSG00000213514	<i>AL731556.1</i>	10q22.3	Processado	1,75	8,277E-11	6,931E-10
ENSG00000213876	<i>RPL7AP64</i>	17p13.1	Processado	-1,64	2,338E-25	1,449E-23
ENSG00000214093	<i>AL096701.1</i>	22q12.2	Processado	1,46	1,104E-13	1,405E-12
ENSG00000214429	<i>CYCSP6</i>	2p12	Processado	5,44	1,330E-12	1,508E-11
ENSG00000214578	<i>HMG2N2P15</i>	17q21.2	Processado	-1,75	1,049E-18	2,708E-17
ENSG00000214725	<i>CDIPT-AS1</i>	16p11.2	Unitário	3,26	8,089E-16	1,489E-14
ENSG00000214822	<i>KRT16P3</i>	17p11.2	Não processado	1,68	3,667E-05	1,231E-04
ENSG00000214826	<i>DDX12P</i>	12p13.31	Não processado	2,32	2,680E-29	2,076E-27
ENSG00000215156	<i>AC138409.1</i>	5p13.2	Processado	2,35	4,574E-08	2,593E-07
ENSG00000215158	<i>AC138409.2</i>	5p13.2	Não processado	1,80	2,541E-15	4,255E-14
ENSG00000215270	<i>AP000523.1</i>	22q11.1	Processado	1,55	1,386E-07	7,120E-07
ENSG00000215811	<i>BTNL10</i>	1q42.13	Unitário	1,83	5,104E-10	3,795E-09
ENSG00000216331	<i>HIST1H1PS1</i>	6p22.2	Não processado	3,53	6,283E-16	1,192E-14
ENSG00000216624	<i>GAPDHP72</i>	6q27	Processado	1,52	4,651E-10	3,486E-09
ENSG00000216915	<i>GPR89P</i>	6p22.1	Processado	2,67	4,385E-08	2,500E-07
ENSG00000217275	<i>AL031777.1</i>	6p22.2	Processado	2,81	6,605E-14	8,833E-13
ENSG00000217644	<i>AL355864.1</i>	1p35.1	Processado	1,81	1,643E-11	1,535E-10
ENSG00000218274	<i>AL121949.2</i>	6q12	Não processado	5,65	3,728E-23	1,650E-21
ENSG00000218358	<i>RAET1K</i>	6q25.1	Não processado	2,03	1,208E-16	2,415E-15
ENSG00000218582	<i>GAPDHP63</i>	6q14.1	Processado	1,80	1,230E-14	1,860E-13
ENSG00000218617	<i>AL121949.3</i>	6q12	Processado	5,33	2,967E-23	1,345E-21
ENSG00000220154	<i>AL355796.1</i>	6q14.1	Processado	4,60	1,081E-19	3,294E-18
ENSG00000220323	<i>HIST2H2BD</i>	1q21.2	Processado	1,67	2,134E-15	3,673E-14

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000223599	<i>AL513523.1</i>	1q21.3	Processado	1,55	9,562E-09	6,151E-08
ENSG00000223931	<i>AC142381.1</i>	16p11.2	Não processado	2,28	1,972E-11	1,824E-10
ENSG00000223945	<i>AC244033.1</i>	1q21.2	Processado	1,67	3,975E-11	3,469E-10
ENSG00000224287	<i>MSL3P1</i>	2q37.1	Processado	2,70	1,479E-30	1,196E-28
ENSG00000224367	<i>OACYLP</i>	18q21.32	Unitário	2,29	7,250E-14	9,559E-13
ENSG00000224479	<i>AC104162.1</i>	3p14.1	Unitário	-1,69	2,367E-14	3,493E-13
ENSG00000224585	<i>AC103563.1</i>	2q11.1	Não processado	2,38	1,208E-08	7,664E-08
ENSG00000224728	<i>IMPDH1P8</i>	3p25.1	Processado	2,36	3,931E-20	1,218E-18
ENSG00000224769	<i>MUC20P1</i>	3q29	Não processado	1,86	5,697E-11	4,881E-10
ENSG00000225101	<i>OR52K3P</i>	11p15.4	Não processado	-2,22	2,028E-35	2,692E-33
ENSG00000225398	<i>PGM5P4</i>	2q14.1	Não processado	-2,29	4,832E-24	2,495E-22
ENSG00000225530	<i>SP3P</i>	13q31.2	Processado	6,37	1,779E-15	3,091E-14
ENSG00000225693	<i>LAGE3P1</i>	9p21.1	Processado	1,81	9,611E-15	1,477E-13
ENSG00000225871	<i>AC245100.2</i>	1q21.2	Processado	1,64	3,883E-10	2,958E-09
ENSG00000225872	<i>LINC01529</i>	19q13.12	Não processado	3,96	1,010E-12	1,159E-11
ENSG00000226074	<i>PRSS44</i>	3p21.31	Não processado	1,70	7,544E-10	5,500E-09
ENSG00000226145	<i>KRT16P6</i>	17p11.2	Não processado	3,43	2,561E-08	1,531E-07
ENSG00000226421	<i>SLC25A5P5</i>	7p14.3	Processado	3,76	2,902E-16	5,619E-15
ENSG00000226468	<i>AC018641.1</i>	7p14.3	Processado	3,92	1,846E-12	2,043E-11
ENSG00000226652	<i>PSMD10P2</i>	3q27.3	Processado	4,93	1,063E-20	3,727E-19
ENSG00000226668	<i>AL136981.1</i>	9q22.31	Não processado	3,96	2,201E-11	2,016E-10
ENSG00000226943	<i>ALG1L5P</i>	7p22.1	Não processado	2,58	2,128E-13	2,655E-12
ENSG00000227038	<i>GTF2IP7</i>	7q11.23	Não processado	2,82	1,845E-19	5,277E-18
ENSG00000227300	<i>KRT16P2</i>	17p11.2	Não processado	1,61	4,986E-05	1,623E-04
ENSG00000227440	<i>ATP5MC1P4</i>	3q26.31	Processado	1,80	1,069E-13	1,380E-12
ENSG00000227755	<i>AP000344.1</i>	22q11.23	Processado	2,04	3,843E-07	1,832E-06
ENSG00000228232	<i>GAPDHP1</i>	Xp11.4	Processado	1,71	1,207E-08	7,664E-08
ENSG00000228252	<i>COL6A4P2</i>	3q22.1	Unitário	2,01	1,092E-15	1,972E-14
ENSG00000228695	<i>CES1P1</i>	16q12.2	Não processado	-1,52	5,587E-07	2,571E-06

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000228728	<i>PPIAP91</i>	Xq28	Processado	1,78	1,991E-09	1,361E-08
ENSG00000228915	<i>OR7E128P</i>	11q13.4	Não processado	1,50	1,256E-10	1,024E-09
ENSG00000228997	<i>AL136452.1</i>	10p14	Processado	-2,26	5,553E-23	2,401E-21
ENSG00000230006	<i>ANKRD36BP</i> 2	2p11.2	Não processado	2,52	1,638E-14	2,436E-13
ENSG00000230018	<i>PPIAP39</i>	10q25.3	Processado	-1,50	2,917E-20	9,348E-19
ENSG00000230445	<i>LRRC37A6P</i>	10p12.1	Processado	1,94	8,081E-16	1,489E-14
ENSG00000230524	<i>COL6A4P1</i>	3p25.1	Não processado	3,23	3,231E-17	6,983E-16
ENSG00000230870	<i>FBXW11P1</i>		Processado	1,76	6,188E-14	8,336E-13
ENSG00000231027	<i>removido</i>	21q22.11	removido	-2,40	2,200E-44	3,718E-42
ENSG00000231322	<i>RPL13AP17</i>	7q21.11	Processado	-4,02	1,865E-51	4,334E-49
ENSG00000231331	<i>AC103563.3</i>	2q11.1	Não processado	2,36	3,026E-09	2,027E-08
ENSG00000231445	<i>TIMM8AP1</i>	2q24.2	Processado	2,23	8,404E-11	7,006E-10
ENSG00000231464	<i>AC024937.2</i>	3q29	Processado	2,04	1,706E-10	1,352E-09
ENSG00000231831	<i>MTHFD1P1</i>	Xp11.21	Processado	2,04	1,180E-11	1,131E-10
ENSG00000232615	<i>AC026412.2</i>	5p15.33	Processado	2,05	6,827E-12	6,973E-11
ENSG00000232862	<i>AL138787.1</i>	1p34.3	Processado	-1,50	1,167E-09	8,189E-09
ENSG00000233476	<i>EEF1A1P6</i>	7p15.3	Processado	-2,07	3,975E-57	1,231E-54
ENSG00000233487	<i>RPSAP69</i>	3q29	Processado	1,94	2,219E-15	3,784E-14
ENSG00000233491	<i>AC008163.1</i>	7q21.11	Unitário	5,09	3,556E-09	2,369E-08
ENSG00000233560	<i>KRT8P39</i>	12q15	Processado	1,49	6,514E-13	7,616E-12
ENSG00000233966	<i>UBE2SP1</i>	17p12	Processado	1,46	1,293E-09	9,003E-09
ENSG00000234685	<i>NUS1P2</i>	13q12.12	Processado	3,51	1,173E-15	2,077E-14
ENSG00000234800	<i>PCMTD1P3</i>	7p15.3	Processado	4,10	1,046E-24	5,892E-23
ENSG00000234805	<i>AC090505.1</i>	3q29	Processado	4,05	4,218E-19	1,153E-17
ENSG00000234842	<i>MTCO2P16</i>	2q33.1	Não processado	1,68	1,062E-06	4,657E-06
ENSG00000234937	<i>AL139128.1</i>	1q22	Processado	1,59	2,557E-09	1,735E-08
ENSG00000234964	<i>FABP5P7</i>	11q12.1	Processado	-1,88	2,713E-19	7,528E-18
ENSG00000234996	<i>AC098934.2</i>	1q32.1	Processado	1,89	9,947E-15	1,516E-13
ENSG00000235505	<i>AP002004.1</i>	11q22.3	Não processado	-1,53	9,771E-31	8,257E-29

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000235587	<i>GAPDHP65</i>	Xp11.3	Processado	1,63	6,883E-15	1,075E-13
ENSG00000235649	<i>MXRA5Y</i>	Yq11.21	Não processado	1,62	1,336E-05	4,888E-05
ENSG00000235721	<i>AC013268.3</i>	2q13	Processado	3,57	1,491E-24	8,153E-23
ENSG00000235836	<i>KIF3AP1</i>	3q29	Processado	3,31	3,343E-12	3,551E-11
ENSG00000236015	<i>AC011290.2</i>	7p14.1	Processado	1,52	1,150E-19	3,449E-18
ENSG00000236307	<i>EEF1E1P1</i>	2q13	Processado	1,96	4,417E-15	7,018E-14
ENSG00000236529	<i>AC093582.1</i>	7q11.21	Processado	1,82	2,145E-11	1,974E-10
ENSG00000237223	<i>SULT1C2P1</i>	2q12.3	Não processado	1,54	1,387E-05	5,065E-05
ENSG00000237438	<i>CECR7</i>	22q11.1	Não processado	2,45	5,971E-13	7,050E-12
ENSG00000238098	<i>ABCA17P</i>	16p13.3	Unitário	1,57	2,654E-07	1,305E-06
ENSG00000238271	<i>IFNWP19</i>	9p21.3	Não processado	3,28	3,926E-09	2,597E-08
ENSG00000240216	<i>CPHL1P</i>	3q25.1	Unitário	4,04	7,856E-18	1,849E-16
ENSG00000240409	<i>MTATP8P1</i>	1p36.33	Não processado	-3,63	3,858E-59	1,434E-56
ENSG00000241081	<i>RPL22P2</i>	14q24.3	Processado	1,47	2,814E-08	1,661E-07
ENSG00000241717	<i>VWFP1</i>	22q11.1	Não processado	-2,41	6,591E-35	8,168E-33
ENSG00000241749	<i>RPSAP52</i>	12q14.3	Processado	5,09	1,534E-18	3,855E-17
ENSG00000242575	<i>AC012501.2</i>	2q23.3	Processado	4,84	4,296E-13	5,289E-12
ENSG00000243064	<i>ABCC13</i>	21q11.2	Não processado	-2,11	8,829E-16	1,609E-14
ENSG00000243323	<i>PTPRVP</i>	1q32.1	Unitário	1,74	5,934E-13	7,050E-12
ENSG00000243742	<i>RPLP0P2</i>	11q12.2	Processado	2,07	1,094E-13	1,402E-12
ENSG00000244503	<i>AC108751.5</i>	3q25.1	Processado	1,95	2,069E-05	7,284E-05
ENSG00000244593	<i>AC025062.1</i>	8p22	Processado	1,69	1,438E-09	9,974E-09
ENSG00000248347	<i>AC120036.1</i>	8q11.1	Não processado	4,77	3,717E-22	1,470E-20
ENSG00000248626	<i>GAPDHP40</i>	5q33.3	Processado	1,46	7,621E-12	7,658E-11
ENSG00000249741	<i>AC093890.1</i>	4q31.21	Processado	-2,80	4,510E-80	2,795E-77
ENSG00000249896	<i>LINC02495</i>	4p16.1	Não processado	3,07	5,891E-15	9,280E-14
ENSG00000250325	<i>IGBP1P4</i>	4q21.22	Processado	3,54	2,734E-12	2,938E-11
ENSG00000250412	<i>KLHL2P1</i>	4q26	Não processado	1,89	4,685E-13	5,730E-12
ENSG00000250461	<i>AC122718.1</i>	5q12.1	Processado	-1,56	2,407E-15	4,069E-14

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000250982	<i>GAPDHP35</i>	16p12.1	Processado	1,67	4,968E-07	2,297E-06
ENSG00000251087	<i>ALG1L3P</i>	4p16.1	Não processado	3,94	4,597E-11	3,993E-10
ENSG00000251348	<i>HSPD1P11</i>	5q15	Processado	2,22	1,919E-07	9,643E-07
ENSG00000251521	<i>IMPA1P1</i>	8q21.13	Não processado	-2,63	1,974E-22	7,976E-21
ENSG00000251639	<i>AC092535.2</i>	4p16.3	Processado	2,13	1,891E-10	1,489E-09
ENSG00000253326	<i>AL606534.5</i>	1q43	Processado	1,55	5,278E-06	2,057E-05
ENSG00000253525	<i>AC104966.1</i>	8q21.3	Processado	3,22	1,045E-18	2,708E-17
ENSG00000253667	<i>AC100821.1</i>	8q11.23	Processado	1,47	6,154E-12	6,355E-11
ENSG00000254348	<i>AC120036.3</i>	8q11.1	Processado	2,21	4,904E-11	4,240E-10
ENSG00000254558	<i>AP005435.1</i>	11q14.3	Não processado	4,01	1,327E-14	1,989E-13
ENSG00000254750	<i>CASP1P2</i>	11q22.3	Não processado	1,89	2,229E-11	2,031E-10
ENSG00000254944	<i>ATP5PBP5</i>	11q24.1	Processado	-1,61	9,960E-25	5,786E-23
ENSG00000255282	<i>WTAPP1</i>	11q22.2	Processado	2,01	2,773E-09	1,867E-08
ENSG00000255622	<i>PCDHB17P</i>	5q31.3	Não processado	1,60	1,098E-05	4,076E-05
ENSG00000255624	<i>AC073585.1</i>	10q26.13	Processado	3,65	1,957E-41	3,032E-39
ENSG00000255836	<i>AC131206.1</i>	12p13.31	Processado	2,97	7,749E-10	5,627E-09
ENSG00000256148	<i>AP000763.2</i>	11q13.4	Processado	-2,04	2,406E-12	2,616E-11
ENSG00000256663	<i>AC112777.1</i>	12p12.2	Processado	3,29	8,435E-33	8,711E-31
ENSG00000257512	<i>AC124947.2</i>	12q22	Processado	2,15	2,944E-08	1,726E-07
ENSG00000257604	<i>AC027288.2</i>	12q21.2	Processado	-3,31	3,484E-49	7,196E-47
ENSG00000258116	<i>PPIAP45</i>	12q13.11	Processado	3,00	2,611E-15	4,334E-14
ENSG00000258245	<i>RPL10P13</i>	12q21.2	Processado	1,52	6,715E-08	3,682E-07
ENSG00000259078	<i>PTBP1P</i>	14q23.3	Processado	2,82	3,243E-21	1,182E-19
ENSG00000259674	<i>AC092868.1</i>	15q22.2	Processado	3,87	3,889E-14	5,605E-13
ENSG00000259982	<i>CDC37P1</i>	16p11.2	Processado	2,84	8,267E-15	1,281E-13
ENSG00000260062	<i>GOLGA2P11</i>	15q22.2	Não processado	2,74	1,746E-07	8,890E-07
ENSG00000260284	<i>TPSP2</i>	16p13.3	Não processado	6,91	7,791E-19	2,069E-17
ENSG00000260386	<i>LINC01225</i>	1p35.2	Unitário	2,37	5,703E-08	3,159E-07
ENSG00000260571	<i>BNIP3P5</i>	15q15.1	Processado	-1,49	2,581E-23	1,200E-21

Cont/Tabela suplementar 1

Gene ID	Símbolo	Região	Tipo	logFC	PValue	FDR
ENSG00000261089	<i>CDC37P2</i>	16p12.1	Processado	3,74	1,119E-28	8,000E-27
ENSG00000261349	<i>AL031432.2</i>	1p36.11	Não processado	1,47	1,270E-06	5,490E-06
ENSG00000261377	<i>PDCD6IPP2</i>	15q13.1	Não processado	1,66	2,079E-08	1,251E-07
ENSG00000262248	<i>AC027796.2</i>	17p13.2	Processado	1,54	8,663E-10	6,194E-09
ENSG00000262503	<i>AC027763.1</i>	17p13.1	Processado	1,81	7,939E-08	4,253E-07
ENSG00000263535	<i>AK4P1</i>	17q11.2	Processado	2,09	1,109E-15	1,982E-14
ENSG00000263818	<i>AC091178.1</i>	17q12	Processado	1,59	9,121E-17	1,884E-15
ENSG00000264644	<i>KRT18P8</i>	18p11.22	Processado	1,98	1,070E-16	2,163E-15
ENSG00000265683	<i>SYPL1P2</i>	17q11.1	Processado	1,80	7,184E-16	1,349E-14
ENSG00000266066	<i>POLRMTP1</i>	17q23.2	Processado	1,96	2,8E-08	1,659E-07
ENSG00000267056	<i>AC005336.1</i>	19p13.12	Processado	3,55	2,5E-09	1,755E-08
ENSG00000267301	<i>RPL23AP77</i>	18q11.2	Processado	3,65	1,850E-18	4,586E-17
ENSG00000267500	<i>ZNF887P</i>	19p13.2	Não processado	1,95	3,022E-16	5,791E-15
ENSG00000267736	<i>HMGB2P1</i>	19p13.3	Processado	2,28	4,446E-14	6,357E-13
ENSG00000268041	<i>AC010616.1</i>	19q13.2	protein_coding	1,47	7,1E-10	5,231E-09
ENSG00000268849	<i>SIGLEC22P</i>	19q13.41	Não processado	-1,66	1,351E-20	4,484E-19
ENSG00000269516	<i>CYP4F23P</i>	19p13.12	Não processado	4,50	3,223E-14	4,681E-13
ENSG00000271013	<i>LRRC37A9P</i>	17q12	Processado	3,80	1,6E-22	7,025E-21
ENSG00000271375	<i>AC134879.2</i>	Yq11.21	Processado	2,02	7,152E-08	3,888E-07
ENSG00000271524	<i>BNIP3P17</i>	19p12	Processado	1,61	1,874E-06	7,972E-06
ENSG00000271550	<i>BNIP3P11</i>	7q11.21	Processado	1,90	2,011E-17	4,504E-16
ENSG00000271615	<i>ACTG1P22</i>	2p16.1	Processado	2,60	3,022E-10	2,331E-09
ENSG00000271654	<i>AC025062.2</i>	8p22	Processado	1,88	2,877E-08	1,693E-07
ENSG00000271662	<i>AC233280.2</i>	3q29	Processado	2,34	3,0E-15	4,957E-14
ENSG00000276715	<i>YWHAEP7</i>	17q12	Não processado	3,67	2,6E-20	8,630E-19
ENSG00000277883	<i>NLRP3P1</i>	Xq22.3	Não processado	4,68	8,377E-22	3,244E-20
ENSG00000278399	<i>AC026120.1</i>	12q13.3	Não processado	4,15	2,9E-24	1,582E-22
ENSG00000278635	<i>AC141557.2</i>	12p13.31	Não processado	3,31	2,271E-17	5,026E-16
ENSG00000280114	<i>AL021920.2</i>	1p36.13	Não processado	3,42	5,470E-14	7,646E-13
ENSG00000280208	<i>GGT4P</i>	13q11	Não processado	2,21	2,307E-07	1,144E-06

FC: *fold change*

A mesma abordagem de análise feita com os nossos dados foi aplicada com os dados do TCGA. O arquivo de saída após análise contendo os pseudogenes diferencialmente expressos foram filtrados baseados no *Fold change* ($\log_2$) >1.5 e < -1.5 , com $p\text{-value} < 0.05$ e FDR (**Tabela Suplementar 1**). O agrupamento hierárquico não supervisionado mostra o agrupamento das amostras baseado na expressão de pseudogenes (**Figura 8**).

Tabela Suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-139-5p	0,385	7	Very High	BCmicrO microna.org miRcode mirCoX PITA RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-146b-5p	0,361	6	High	BCmicrO microna.org miRcode mirCoX RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-365a-3p	0,334	5	High	BCmicrO microna.org miRcode RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-154-5p	0,314	4	High	BCmicrO microna.org RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-146a-5p	0,305	5	High	BCmicrO microna.org mirCoX RepTar TargetRank
GUCY1B2	miR-138-5p	0,300	4	High	BCmicrO microna.org miRcode PITA
ZNF826P	miR-21-5p	0,287	5	High	BCmicrO microna.org miRcode mirCoX TargetRank
ZNF826P	miR-590-5p	0,282	5	High	BCmicrO microna.org miRcode RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-23b-3p	0,278	5	High	BCmicrO microna.org miRcode RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-23a-3p	0,270	4	High	BCmicrO microna.org RepTar TargetRank
GBAP1	miR-145-5p	0,261	4	High	BCmicrO microna.org mirbase miRcode
ZNF826P	miR-217	0,260	3	High	BCmicrO microna.org miRcode
MT1JP	miR-24-3p	0,254	4	High	microna.org mirbase miRcode PITA
GBAP1	miR-22-3p	0,239	5	High	BCmicrO microna.org mirbase miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-590-3p	0,227	2	High	microna.org TargetRank
CCDC162P	miR-22-3p	0,221	3	High	microna.org miRcode mirCoX
CCDC162P	miR-7-5p	0,215	2	High	microna.org miRcode
GBAP1	miR-497-5p	0,209	4	High	BCmicrO microna.org mirbase miRcode
ZNF826P	miR-144-3p	0,203	5	High	BCmicrO microna.org miRcode mirCoX RepTar
GBAP1	miR-16-5p	0,200	4	High	BCmicrO microna.org mirbase miRcode
ZNF826P	miR-323a-3p	0,198	2	High	BCmicrO TargetRank
ZNF826P	miR-580-3p	0,198	3	High	BCmicrO RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-320a	0,198	3	High	BCmicrO microna.org TargetRank
ZNF826P	miR-186-5p	0,195	3	High	BCmicrO microna.org RepTar
GUCY1B2	miR-203a-3p	0,194	3	High	BCmicrO microna.org miRcode
ZNF826P	miR-548b-5p	0,194	3	High	BCmicrO RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-548a-5p	0,192	3	High	BCmicrO RepTar TargetRank
ZNF826P	miR-520d-5p	0,190	3	High	BCmicrO RepTar TargetRank

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-548c-3p	0,190	2	High	BCmicrO TargetRank
KRT87P	miR-338-3p	0,188	1	High	miRcode
GBAP1	miR-212-3p	0,187	5	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode mirCoX
GBAP1	miR-365a-3p	0,183	4	High	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
ZNF826P	miR-145-5p	0,182	3	High	BCmicrO microrna.org RepTar
CCDC162P	miR-365a-3p	0,182	2	High	microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-216b-5p	0,182	4	High	BCmicrO microrna.org miRcode RepTar
CCDC162P	miR-216b-5p	0,174	2	Medium	microrna.org miRcode
MT1L	miR-206	0,174	3	Medium	microrna.org miRcode mirCoX
GBAP1	miR-195-5p	0,170	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
GBAP1	miR-424-5p	0,170	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-524-5p	0,170	3	Medium	BCmicrO RepTar TargetRank
GBAP1	miR-211-5p	0,168	4	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-320b	0,168	3	Medium	BCmicrO microrna.org RepTar
ZNF826P	miR-135a-5p	0,167	3	Medium	BCmicrO MAMI miRcode
GBAP1	miR-132-3p	0,166	3	Medium	microrna.org mirbase miRcode
FER1L4	miR-7-5p	0,163	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
MT1JP	miR-143-3p	0,163	3	Medium	microrna.org miRcode mirCoX
MT1L	miR-613	0,161	2	Medium	microrna.org miRcode
FER1L4	miR-150-5p	0,160	4	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-577	0,159	2	Medium	BCmicrO TargetRank
GBAP1	miR-138-5p	0,158	4	Medium	BCmicrO microrna.org mirbase miRcode
DGCR5	miR-211-5p	0,157	3	Medium	microrna.org miRcode mirCoX
MT1JP	miR-497-5p	0,157	3	Medium	microrna.org mirbase miRcode
DUXAP10	miR-217	0,156	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-876-5p	0,156	2	Medium	BCmicrO microrna.org
FER1L4	miR-206	0,155	4	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode mirCoX
NMRAL2P	miR-376b-3p	0,154	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-204-5p	0,153	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-889-3p	0,153	2	Medium	BCmicrO TargetRank
MEIS3P1	miR-20b-5p	0,152	2	Medium	microrna.org mirCoX
MROH3P	miR-135a-5p	0,152	2	Medium	microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-548d-5p	0,152	2	Medium	BCmicrO TargetRank
ZNF826P	miR-548c-5p	0,151	2	Medium	BCmicrO TargetRank
MT1JP	miR-185-5p	0,150	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-342-3p	0,150	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-137	0,150	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
MROH3P	miR-424-5p	0,150	2	Medium	microrna.org miRcode
MROH3P	miR-497-5p	0,150	2	Medium	microrna.org miRcode
MROH3P	miR-16-5p	0,150	2	Medium	microrna.org miRcode
MROH3P	miR-195-5p	0,150	2	Medium	microrna.org miRcode
MEIS3P1	miR-22-3p	0,148	3	Medium	CoMeTa microrna.org mirCoX
MROH3P	miR-138-5p	0,147	3	Medium	microrna.org miRcode PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
CCDC162P	miR-448	0,147	1	Medium	microna.org
MROH3P	miR-214-3p	0,145	3	Medium	microna.org miRcode PITA
ZNF826P	miR-143-3p	0,145	4	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX RepTar
MT1L	miR-214-3p	0,145	2	Medium	microna.org miRcode
DUXAP9	miR-338-3p	0,144	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-320d	0,144	3	Medium	BCmicrO microna.org RepTar
MEIS3P1	miR-186-5p	0,143	2	Medium	CoMeTa microna.org
MT1JP	miR-34a-5p	0,143	2	Medium	microna.org mirbase
DGCR5	miR-204-5p	0,142	2	Medium	microna.org miRcode
ZNF826P	miR-485-5p	0,142	3	Medium	BCmicrO microna.org RepTar
ZNF826P	miR-559	0,142	2	Medium	BCmicrO TargetRank
ZNF826P	miR-486-5p	0,141	2	Medium	RepTar TargetRank
MEIS3P1	miR-504-5p	0,140	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-215-5p	0,140	3	Medium	BCmicrO microna.org mirCoX
MROH3P	miR-7-5p	0,140	2	Medium	microna.org miRcode
ZNF826P	miR-363-3p	0,140	4	Medium	BCmicrO miRcode PITA RepTar
MT1JP	miR-34c-5p	0,139	2	Medium	microna.org mirbase
NMRAL2P	miR-129-5p	0,139	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-653-5p	0,139	2	Medium	BCmicrO microna.org
FER1L4	miR-613	0,138	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
MT1JP	miR-449a	0,137	2	Medium	microna.org mirbase
MEIS3P1	miR-106a-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-106b-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-17-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-20a-5p	0,137	1	Medium	microna.org
CCDC162P	miR-544a	0,137	1	Medium	microna.org
FER1L4	miR-103a-3p	0,137	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
FER1L4	miR-107	0,137	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
MEIS3P1	miR-93-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MROH3P	miR-429	0,137	2	Medium	microna.org miRcode
MEIS3P1	miR-519d-3p	0,136	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-410-3p	0,136	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-142-5p	0,136	2	Medium	RepTar TargetRank
MT1L	miR-195-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MT1L	miR-497-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MT1JP	miR-449b-5p	0,135	2	Medium	microna.org mirbase
MEIS3P1	miR-590-3p	0,135	1	Medium	microna.org
MT1L	miR-424-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MROH3P	miR-134-5p	0,133	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-103a-3p	0,131	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-107	0,131	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-10a-5p	0,130	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
CCDC162P	miR-448	0,147	1	Medium	microna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
CCDC162P	miR-448	0,147	1	Medium	microna.org
MROH3P	miR-214-3p	0,145	3	Medium	microna.org miRcode PITA
ZNF826P	miR-143-3p	0,145	4	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX RepTar
MT1L	miR-214-3p	0,145	2	Medium	microna.org miRcode
DUXAP9	miR-338-3p	0,144	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-320d	0,144	3	Medium	BCmicrO microna.org RepTar
MEIS3P1	miR-186-5p	0,143	2	Medium	CoMeTa microna.org
MT1JP	miR-34a-5p	0,143	2	Medium	microna.org mirbase
DGCR5	miR-204-5p	0,142	2	Medium	microna.org miRcode
ZNF826P	miR-485-5p	0,142	3	Medium	BCmicrO microna.org RepTar
ZNF826P	miR-559	0,142	2	Medium	BCmicrO TargetRank
ZNF826P	miR-486-5p	0,141	2	Medium	RepTar TargetRank
MEIS3P1	miR-504-5p	0,140	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-215-5p	0,140	3	Medium	BCmicrO microna.org mirCoX
MROH3P	miR-7-5p	0,140	2	Medium	microna.org miRcode
ZNF826P	miR-363-3p	0,140	4	Medium	BCmicrO miRcode PITA RepTar
MT1JP	miR-34c-5p	0,139	2	Medium	microna.org mirbase
NMRAL2P	miR-129-5p	0,139	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-653-5p	0,139	2	Medium	BCmicrO microna.org
FER1L4	miR-613	0,138	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
MT1JP	miR-449a	0,137	2	Medium	microna.org mirbase
MEIS3P1	miR-106a-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-106b-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-17-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-20a-5p	0,137	1	Medium	microna.org
CCDC162P	miR-544a	0,137	1	Medium	microna.org
FER1L4	miR-103a-3p	0,137	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
FER1L4	miR-107	0,137	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
MEIS3P1	miR-93-5p	0,137	1	Medium	microna.org
MROH3P	miR-429	0,137	2	Medium	microna.org miRcode
MEIS3P1	miR-519d-3p	0,136	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-410-3p	0,136	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-142-5p	0,136	2	Medium	RepTar TargetRank
MT1L	miR-195-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MT1L	miR-497-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MT1JP	miR-449b-5p	0,135	2	Medium	microna.org mirbase
MEIS3P1	miR-590-3p	0,135	1	Medium	microna.org
MT1L	miR-424-5p	0,135	2	Medium	microna.org miRcode
MROH3P	miR-134-5p	0,133	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-103a-3p	0,131	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-107	0,131	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-10a-5p	0,130	3	Medium	BCmicrO microna.org miRcode
CCDC162P	miR-448	0,147	1	Medium	microna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MROH3P	miR-155-5p	0,129	2	Medium	microrna.org miRcode
MEIS3P1	miR-211-5p	0,129	3	Medium	CoMeTa miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-138-5p	0,128	2	Medium	microrna.org miRcode
NMRAL2P	miR-141-3p	0,127	2	Medium	microrna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-23b-3p	0,127	2	Medium	microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-377-3p	0,127	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-543	0,126	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-124-3p	0,126	1	Medium	microrna.org
MT1L	miR-1271-5p	0,126	2	Medium	microrna.org miRcode
MT1L	miR-96-5p	0,125	2	Medium	microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-135b-5p	0,125	2	Medium	BCmicrO MAMI
NMRAL2P	miR-506-3p	0,125	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-195-5p	0,125	2	Medium	microrna.org miRcode
MT1L	miR-296-3p	0,125	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-424-5p	0,124	2	Medium	microrna.org miRcode
GBAP1	miR-128-3p	0,124	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-27a-3p	0,124	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-192-5p	0,124	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MT1JP	miR-16-5p	0,124	2	Medium	microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-296-3p	0,123	3	Medium	BCmicrO microrna.org RepTar
GBAP1	miR-544a	0,123	3	Medium	BCmicrO microrna.org mirbase
DUXAP10	miR-338-3p	0,123	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-143-3p	0,123	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
CCDC162P	miR-338-3p	0,122	2	Medium	microrna.org miRcode
FER1L4	miR-138-5p	0,122	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
ALOX12P2	miR-199b-5p	0,122	3	Medium	microrna.org mirbase mirCoX
NMRAL2P	miR-206	0,122	2	Medium	microrna.org mirCoX
DGCR5	miR-222-3p	0,122	3	Medium	microrna.org miRcode mirCoX
DGCR5	miR-221-3p	0,122	3	Medium	microrna.org miRcode mirCoX
GUCY1B2	miR-125a-5p	0,122	4	Medium	BCmicrO mirbase miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-215-5p	0,122	2	Medium	microrna.org mirCoX
CCDC162P	miR-183-5p	0,122	2	Medium	microrna.org miRcode
GBAP1	miR-15b-5p	0,122	3	Medium	BCmicrO microrna.org mirbase
MT1L	miR-1-3p	0,121	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-9-5p	0,121	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-222-3p	0,120	4	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX RepTar
ZNF826P	miR-218-5p	0,120	3	Medium	BCmicrO microrna.org RepTar
GUCY1B2	miR-211-5p	0,120	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
FER1L4	miR-22-3p	0,120	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
GUCY1B2	miR-182-5p	0,119	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
ZNF826P	miR-582-5p	0,119	2	Medium	BCmicrO RepTar
GUCY1B2	miR-96-5p	0,119	3	Medium	BCmicrO microrna.org miRcode
CCDC162P	miR-28-5p	0,118	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MT1JP	miR-1297	0,116	2	Medium	microna.org miRcode
ZNF826P	miR-653-5p	0,116	3	Medium	BCmicrO microna.org RepTar
ZNF826P	miR-103a-3p	0,116	3	Medium	BCmicrO miRcode RepTar
MROH3P	miR-24-3p	0,116	2	Medium	microna.org miRcode
KRT87P	miR-205-5p	0,115	2	Medium	mirbase miRcode
CCDC162P	miR-149-5p	0,115	2	Medium	microna.org mirCoX
NMRAL2P	miR-200a-3p	0,115	1	Medium	microna.org
KRT87P	miR-214-3p	0,114	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-3619-5p	0,114	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-761	0,114	1	Medium	miRcode
NMRAL2P	miR-505-3p	0,114	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-25-3p	0,114	4	Medium	BCmicrO miRcode PITA RepTar
ZNF826P	miR-374b-5p	0,113	2	Medium	BCmicrO microna.org
GUCY1B2	miR-135a-5p	0,113	2	Medium	BCmicrO miRcode
MEIS3P1	miR-361-5p	0,113	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-374a-5p	0,112	2	Medium	BCmicrO microna.org
GBAP1	miR-15a-5p	0,112	2	Medium	microna.org mirbase
ZNF826P	miR-181d-5p	0,111	2	Medium	BCmicrO microna.org
ZNF826P	miR-583	0,111	2	Medium	BCmicrO RepTar
MEIS3P1	miR-129-5p	0,111	1	Medium	microna.org
CCDC162P	miR-371a-5p	0,110	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-590-3p	0,110	1	Medium	microna.org
DUXAP10	miR-495-3p	0,110	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-23b-3p	0,110	1	Medium	microna.org
GBAP1	miR-384	0,110	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-182-5p	0,109	3	Medium	BCmicrO miRcode RepTar
NMRAL2P	miR-211-5p	0,109	2	Medium	microna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-425-5p	0,109	1	Medium	microna.org
FER1L4	miR-125a-5p	0,109	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
GUCY1B2	miR-22-3p	0,109	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
GUCY1B2	miR-1271-5p	0,109	2	Medium	microna.org miRcode
GUCY1B2	miR-205-5p	0,108	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-190a-5p	0,108	2	Medium	BCmicrO microna.org
FER1L4	miR-24-3p	0,108	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-96-5p	0,108	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-190b	0,108	2	Medium	BCmicrO microna.org
ZNF826P	miR-661	0,108	2	Medium	BCmicrO RepTar
DUXAP9	miR-20a-5p	0,108	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-20b-5p	0,108	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-613	0,108	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-23a-3p	0,108	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-106a-5p	0,107	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-17-5p	0,107	1	Medium	microna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DUXAP9	miR-93-5p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-520a-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-520d-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-520e	0,107	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-140-5p	0,107	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-302a-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-302b-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-302c-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-302d-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-302e	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-373-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-1-3p	0,107	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-520b	0,106	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-520c-3p	0,106	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-20a-5p	0,106	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-93-5p	0,106	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-103a-3p	0,106	2	Medium	microrna.org miRcode
MT1JP	miR-107	0,106	2	Medium	microrna.org miRcode
MROH3P	miR-758-3p	0,106	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-372-3p	0,106	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-192-5p	0,106	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-125b-5p	0,106	3	Medium	BCmicrO mirbase miRcode
ZNF826P	miR-381-3p	0,106	2	Medium	BCmicrO MultiMiTar
ZNF826P	miR-320c	0,105	2	Medium	BCmicrO microrna.org
DUXAP10	miR-149-5p	0,104	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-16-5p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-195-5p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-338-3p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-424-5p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-497-5p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-128-3p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-204-5p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-27a-3p	0,104	2	Medium	BCmicrO miRcode
ALOX12P2	miR-146b-5p	0,104	2	Medium	microrna.org mirCoX
DGCR5	miR-23b-3p	0,103	2	Medium	microrna.org miRcode
ALOX12P2	miR-184	0,103	2	Medium	microrna.org mirbase
ZNF826P	miR-107	0,103	3	Medium	BCmicrO miRcode RepTar
FER1L4	miR-214-3p	0,103	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-3619-5p	0,103	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-761	0,103	1	Medium	miRcode
ALOX12P2	miR-377-3p	0,103	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-874-3p	0,103	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-197-3p	0,102	3	Medium	BCmicrO microrna.org mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-19a-3p	0,102	2	Medium	BCmicrO microrna.org
ZNF826P	miR-19b-3p	0,102	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MROH3P	miR-215-5p	0,102	2	Medium	miRcode mirCoX
DUXAP10	miR-185-5p	0,102	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-296-3p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-491-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-1293	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-19b-1-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-1262	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-26a-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-26b-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-361-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-644a	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-1226-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-1295a	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-1915-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-193a-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-27b-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-92a-1-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-769-3p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
CCDC162P	miR-320a	0,101	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-320b	0,101	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-320c	0,101	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-320d	0,101	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-608	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-425-3p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-299-3p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-574-5p	0,101	1	Medium	miRTar2GO
FER1L4	miR-339-5p	0,101	2	Medium	BCmicrO microrna.org
GUCY1B2	miR-495-3p	0,101	2	Medium	BCmicrO microrna.org
ALOX12P2	miR-146a-5p	0,101	2	Medium	microrna.org mirCoX
CCDC162P	miR-217	0,101	2	Medium	microrna.org miRcode
GUCY1B2	miR-150-5p	0,101	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-488-3p	0,100	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-484	0,100	1	Medium	miRTar2GO
DUXAP10	miR-192-5p	0,100	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-215-5p	0,100	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-155-5p	0,100	2	Medium	BCmicrO microrna.org
ALOX12P2	miR-299-3p	0,100	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP10	miR-342-5p	0,100	1	Medium	miRTar2GO
FER1L4	miR-505-3p	0,100	1	Medium	MAMI
ALOX12P2	miR-134-5p	0,099	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-377-3p	0,099	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-1178-3p	0,099	3	Medium	BCmicrO PITA RepTar
NMRAL2P	miR-223-3p	0,099	2	Medium	microrna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-155-5p	0,098	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-1271-5p	0,098	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-507	0,098	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-103a-3p	0,098	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-107	0,098	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-503-5p	0,098	1	Medium	miRcode
DUXAP9	miR-542-3p	0,098	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-181c-5p	0,097	2	Medium	BCmicrO microrna.org
DUXAP10	miR-193b-5p	0,097	1	Medium	miRTar2GO
GUCY1B2	miR-181d-5p	0,097	2	Medium	BCmicrO microrna.org
GBAP1	miR-152-3p	0,097	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-338-3p	0,096	3	Medium	BCmicrO miRcode RepTar
FER1L4	miR-128-3p	0,096	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-23b-3p	0,096	2	Medium	BCmicrO miRcode
CCDC162P	miR-216a-5p	0,096	2	Medium	miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-340-5p	0,096	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-137	0,095	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-374b-5p	0,095	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-371a-5p	0,095	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-374a-5p	0,095	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-873-5p	0,094	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-10a-5p	0,094	2	Medium	BCmicrO microrna.org
ZNF826P	miR-10b-5p	0,094	2	Medium	BCmicrO microrna.org
NMRAL2P	miR-338-3p	0,094	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-143-3p	0,094	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
FER1L4	miR-4770	0,094	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-143-3p	0,094	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-4770	0,094	1	Medium	miRcode
DUXAP9	miR-491-5p	0,094	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-186-5p	0,093	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-136-5p	0,093	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MT1L	miR-124-3p	0,093	2	Medium	microrna.org miRcode
MT1L	miR-506-3p	0,093	2	Medium	microrna.org miRcode
DUXAP10	miR-488-3p	0,093	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-204-5p	0,093	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-125b-5p	0,093	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-365a-3p	0,093	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-129-5p	0,093	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-194-5p	0,093	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-122-5p	0,093	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP10	miR-20a-5p	0,092	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DUXAP10	miR-20b-5p	0,092	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-22-3p	0,092	2	Medium	microrna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-298	0,092	2	Medium	CoMeTa mirCoX
DUXAP10	miR-106a-5p	0,092	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-17-5p	0,092	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-93-5p	0,092	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-181c-5p	0,092	2	Medium	BCmicrO microrna.org
CCDC162P	miR-542-3p	0,092	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-1207-5p	0,092	3	Medium	BCmicrO PITA RepTar
GBAP1	miR-144-3p	0,091	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MST1P2	miR-590-3p	0,091	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-422a	0,091	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-18a-5p	0,091	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-18b-5p	0,091	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-300	0,090	2	Medium	BCmicrO MultiMiTar
FER1L4	miR-326	0,090	2	Medium	BCmicrO microrna.org
FER1L4	miR-296-3p	0,090	3	Medium	BCmicrO microrna.org PITA
ZNF826P	miR-766-3p	0,090	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-363-3p	0,090	3	Medium	BCmicrO miRcode PITA
MEIS3P1	miR-23a-3p	0,090	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-140-5p	0,090	2	Medium	microrna.org mirCoX
MROH3P	miR-200c-3p	0,090	1	Medium	microrna.org
MROH3P	miR-200b-3p	0,090	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-1244	0,090	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-876-3p	0,090	2	Medium	BCmicrO miRcode
TCAM1P	miR-211-5p	0,090	2	Medium	microrna.org mirCoX
MT1JP	miR-26b-5p	0,090	2	Medium	microrna.org mirCoX
TCAM1P	miR-199b-5p	0,089	2	Medium	microrna.org mirCoX
ZNF826P	miR-545-3p	0,089	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-214-3p	0,089	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-509-3-5p	0,088	2	Medium	BCmicrO RepTar
MEIS3P1	miR-499a-5p	0,088	1	Medium	CoMeTa
GBAP1	miR-371a-5p	0,088	2	Medium	BCmicrO microrna.org
NMRAL2P	miR-224-5p	0,088	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-196a-5p	0,088	2	Medium	BCmicrO microrna.org
FER1L4	miR-154-5p	0,088	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-548g-3p	0,088	1	Medium	CoMeTa
DUXAP10	miR-143-3p	0,087	1	Medium	microrna.org
MROH3P	miR-876-5p	0,087	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-296-3p	0,087	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-577	0,087	1	Medium	CoMeTa
FER1L4	miR-193a-3p	0,087	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-193b-3p	0,087	2	Medium	BCmicrO miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
CCDC162P	miR-129-5p	0,087	2	Medium	miRcode PITA
FER1L4	miR-10b-5p	0,087	2	Medium	BCmicrO microrna.org
DUXAP10	miR-33b-5p	0,086	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-33a-5p	0,086	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-875-5p	0,086	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-943	0,086	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-130a-3p	0,086	1	Medium	CoMeTa
FER1L4	miR-4735-3p	0,086	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-490-3p	0,086	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-192-5p	0,086	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-1-3p	0,086	2	Medium	BCmicrO microrna.org
CCDC162P	miR-223-3p	0,086	2	Medium	miRcode mirCoX
NMRAL2P	miR-1271-5p	0,085	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-130b-3p	0,085	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-1283	0,085	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-221-3p	0,085	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
NMRAL2P	miR-185-5p	0,085	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-149-5p	0,085	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP10	miR-490-3p	0,085	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-374b-5p	0,085	1	Medium	microrna.org
MST1P2	miR-29a-3p	0,085	2	Medium	microrna.org mirCoX
GBAP1	miR-141-3p	0,085	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
DUXAP10	miR-374a-5p	0,085	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-217	0,084	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-9-5p	0,084	2	Medium	BCmicrO miRcode
ALOX12P2	miR-214-3p	0,084	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-301a-3p	0,084	1	Medium	CoMeTa
DUXAP9	miR-138-5p	0,084	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-28-5p	0,084	2	Medium	BCmicrO microrna.org
GBAP1	miR-708-5p	0,084	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-301b-3p	0,084	1	Medium	CoMeTa
MROH3P	miR-128-3p	0,084	2	Medium	miRcode PITA
CCDC162P	miR-143-3p	0,084	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-1262	0,084	3	Medium	BCmicrO mirCoX RepTar
NMRAL2P	miR-485-5p	0,083	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-590-5p	0,083	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-216b-5p	0,083	1	Medium	CoMeTa
ALOX12P2	miR-144-3p	0,083	2	Medium	microrna.org mirCoX
GUCY1B2	miR-134-5p	0,083	2	Medium	BCmicrO microrna.org
CCDC162P	miR-144-3p	0,083	2	Medium	miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-127-3p	0,083	2	Medium	CoMeTa mirCoX
DUXAP10	miR-21-5p	0,083	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-30e-5p	0,083	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DGCR5	miR-185-5p	0,083	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-125a-3p	0,083	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-214-3p	0,083	2	Medium	mirbase miRcode
ZNF826P	miR-606	0,083	2	Medium	BCmicrO RepTar
CCDC162P	miR-384	0,083	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-137	0,083	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-148a-3p	0,083	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP10	miR-30a-5p	0,083	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-542-3p	0,083	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-9-5p	0,082	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-33a-3p	0,082	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-4262	0,082	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-4319	0,082	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-670-5p	0,082	1	Medium	miRcode
MT1L	miR-16-5p	0,082	1	Medium	miRcode
MT1L	miR-3619-5p	0,082	1	Medium	miRcode
MT1L	miR-761	0,082	1	Medium	miRcode
MST1P2	miR-216a-5p	0,082	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP10	miR-505-3p	0,082	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-206	0,082	2	Medium	microrna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-509-5p	0,082	1	Medium	CoMeTa
DGCR5	miR-485-5p	0,082	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-508-5p	0,082	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-135a-5p	0,082	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-218-5p	0,082	2	Medium	BCmicrO miRcode
OR7E47P	miR-590-3p	0,082	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-21-5p	0,082	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP9	miR-210-3p	0,082	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-148b-3p	0,082	2	Medium	microrna.org mirCoX
ALOX12P2	miR-28-5p	0,081	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-708-5p	0,081	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-32-5p	0,081	2	Medium	miRcode RepTar
TCAM1P	miR-128-3p	0,081	1	Medium	microrna.org
ECEL1P2	miR-215-5p	0,081	2	Medium	miRcode mirCoX
DUXAP10	miR-29a-3p	0,081	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-29b-3p	0,081	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-29c-3p	0,081	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-218-5p	0,081	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-208b-3p	0,080	2	Medium	microrna.org mirCoX
ZNF826P	miR-1271-5p	0,080	2	Medium	miRcode RepTar
ZNF826P	miR-876-3p	0,080	2	Medium	BCmicrO RepTar
MEIS3P1	miR-1303	0,080	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-208a-3p	0,080	2	Medium	microrna.org mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GBAP1	miR-335-5p	0,080	2	Medium	BCmicrO microrna.org
NMRAL2P	miR-149-5p	0,080	2	Medium	microrna.org mirCoX
GUCY1B2	miR-105-5p	0,080	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-106a-5p	0,080	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-373-3p	0,080	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-519a-3p	0,080	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-489-3p	0,079	2	Medium	miRcode RepTar
MROH3P	miR-544a	0,079	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-490-3p	0,079	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-103a-3p	0,079	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-107	0,079	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-503-5p	0,079	1	Medium	miRcode
TCAM1P	miR-371a-5p	0,079	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-874-3p	0,079	1	Medium	microrna.org
MST1P2	miR-221-3p	0,079	2	Medium	microrna.org mirCoX
MEIS3P1	miR-203a-3p	0,079	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-874-3p	0,079	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-199a-5p	0,079	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-28-5p	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MROH3P	miR-873-5p	0,079	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-34c-5p	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
FER1L4	miR-449a	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
FER1L4	miR-449b-5p	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-515-5p	0,079	1	Medium	CoMeTa
DUXAP10	miR-494-3p	0,079	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-34a-5p	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
ZNF826P	miR-654-5p	0,079	3	Medium	BCmicrO PITA RepTar
MEIS3P1	miR-505-3p	0,079	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-382-5p	0,079	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-330-5p	0,079	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-708-5p	0,079	2	Medium	BCmicrO microrna.org
GBAP1	miR-223-3p	0,079	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MROH3P	miR-149-5p	0,078	2	Medium	microrna.org mirCoX
DUXAP9	miR-19a-3p	0,078	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-19b-3p	0,078	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-206	0,078	3	Medium	BCmicrO mirCoX RepTar
ZNF826P	miR-575	0,078	2	Medium	BCmicrO RepTar
DUXAP10	miR-539-5p	0,078	1	Medium	microrna.org
FER1L4	let-7e-5p	0,078	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-98-5p	0,078	1	Medium	CoMeTa
TCAM1P	miR-7-5p	0,078	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-125a-5p	0,077	2	Medium	microrna.org mirCoX
ZNF826P	miR-302f	0,077	2	Medium	BCmicrO RepTar

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ESPNP	miR-122-5p	0,077	2	Medium	miRcode mirCoX
DUXAP10	miR-92a-3p	0,077	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-92b-3p	0,077	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-153-3p	0,077	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-155-5p	0,077	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-338-3p	0,077	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-1297	0,077	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-499a-5p	0,077	2	Medium	BCmicrO miRcode
MEIS3P1	let-7g-5p	0,077	1	Medium	CoMeTa
DUXAP10	miR-25-3p	0,077	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	let-7f-5p	0,077	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-1224-5p	0,077	3	Medium	BCmicrO PITA RepTar
DUXAP10	miR-363-3p	0,077	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-367-3p	0,077	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-205-5p	0,077	1	Medium	miRcode
TCAM1P	miR-455-5p	0,077	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	let-7a-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	let-7i-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-942-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
FER1L4	miR-212-3p	0,076	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MEIS3P1	let-7c-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
ALOX12P2	miR-182-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-7-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-10a-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
CCDC162P	let-7a-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	let-7c-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	let-7e-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	let-7i-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	let-7b-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-10b-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	let-7b-5p	0,076	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-675-3p	0,076	3	Medium	BCmicrO PITA RepTar
DUXAP10	miR-32-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-485-5p	0,076	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-1251-5p	0,075	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-140-5p	0,075	3	Medium	BCmicrO mirCoX RepTar
TCAM1P	miR-153-3p	0,075	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	let-7d-5p	0,075	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-609	0,075	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-27a-3p	0,075	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-187-3p	0,075	2	Medium	BCmicrO miRcode
TCAM1P	miR-421	0,075	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-106b-5p	0,075	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-1293	0,075	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-329-3p	0,075	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-31-5p	0,075	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-873-5p	0,075	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-362-3p	0,075	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-224-5p	0,075	1	Medium	microrna.org
GUCY1B2	miR-221-3p	0,074	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MEIS3P1	let-7e-5p	0,074	1	Medium	CoMeTa
GUCY1B2	miR-222-3p	0,074	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
DUXAP9	miR-433-3p	0,074	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-136-5p	0,074	2	Medium	BCmicrO RepTar
DUXAP9	miR-205-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-205-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-383-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-770-5p	0,074	2	Medium	BCmicrO RepTar
CCDC162P	miR-33a-3p	0,074	1	Medium	miRcode
ALOX12P2	miR-205-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-510-5p	0,074	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-548i	0,074	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-15a-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-371a-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-302e	0,074	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-623	0,074	1	Medium	CoMeTa
MROH3P	miR-15b-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-373-3p	0,074	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-520e	0,074	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-33a-3p	0,074	2	Medium	miRcode RepTar
DUXAP10	miR-519d-3p	0,074	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-199a-5p	0,074	1	Medium	microrna.org
MROH3P	miR-422a	0,074	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-1254	0,074	2	Medium	BCmicrO RepTar
DUXAP9	miR-302a-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-302b-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-302c-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-302d-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-372-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-520a-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-520b	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-520c-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-520d-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-486-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-204-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-132-3p	0,073	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
NMRAL2P	miR-497-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-27a-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-27b-3p	0,073	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-15a-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-421	0,073	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-544a	0,073	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-199b-5p	0,073	3	Medium	BCmicrO mirbase mirCoX
NMRAL2P	miR-424-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-509-5p	0,073	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-212-3p	0,073	3	Medium	BCmicrO mirCoX RepTar
NMRAL2P	miR-16-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-195-5p	0,073	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-665	0,073	2	Medium	BCmicrO RepTar
NMRAL2P	miR-346	0,073	1	Medium	microrna.org
FER1L4	miR-145-5p	0,073	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-25-3p	0,073	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-644a	0,073	2	Medium	BCmicrO RepTar
NMRAL2P	miR-18a-5p	0,072	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-18b-5p	0,072	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-573	0,072	2	Medium	BCmicrO RepTar
DGCR5	miR-496	0,072	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-15b-5p	0,072	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-433-3p	0,072	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-219a-2-3p	0,072	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-599	0,072	1	Medium	microrna.org
ESPNP	miR-141-3p	0,072	2	Medium	miRcode mirCoX
GUCY1B2	miR-873-5p	0,072	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MROH3P	miR-22-3p	0,072	2	Medium	miRcode mirCoX
TCAM1P	miR-425-5p	0,072	1	Medium	microrna.org
CCDC162P	miR-214-3p	0,071	1	Medium	miRcode
CCDC162P	miR-3619-5p	0,071	1	Medium	miRcode
CCDC162P	miR-761	0,071	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-338-3p	0,071	1	Medium	miRcode
MT1L	miR-507	0,071	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-222-3p	0,071	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
GBAP1	miR-149-5p	0,071	3	Medium	BCmicrO mirbase mirCoX
DUXAP9	miR-342-3p	0,071	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-542-3p	0,071	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	let-7g-5p	0,071	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	let-7i-5p	0,071	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-495-3p	0,071	2	Medium	BCmicrO microrna.org
MEIS3P1	miR-214-3p	0,070	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-548j-5p	0,070	2	Medium	BCmicrO RepTar

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
TCAM1P	miR-539-5p	0,070	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-214-3p	0,070	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-16-5p	0,070	2	Medium	BCmicrO RepTar
MEIS3P1	miR-1321	0,070	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-339-5p	0,070	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-631	0,070	2	Medium	BCmicrO RepTar
MT1JP	miR-150-3p	0,070	2	Medium	mirbase PITA
NMRAL2P	miR-653-5p	0,070	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-599	0,069	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-335-5p	0,069	2	Medium	BCmicrO microna.org
MT1L	miR-219a-5p	0,069	1	Medium	microna.org
ESPNP	miR-103a-3p	0,069	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-107	0,069	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-372-3p	0,069	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-93-5p	0,069	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-3619-5p	0,069	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-761	0,069	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-195-5p	0,069	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-23a-3p	0,069	1	Medium	microna.org
TCAM1P	miR-23b-3p	0,069	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-595	0,069	2	Medium	BCmicrO RepTar
MST1P2	miR-342-3p	0,069	1	Medium	microna.org
FER1L4	miR-221-3p	0,069	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-24-3p	0,069	1	Medium	CoMeTa
ZNF826P	miR-30d-5p	0,069	2	Medium	BCmicrO microna.org
DGCR5	miR-23a-3p	0,069	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-150-5p	0,069	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-30b-5p	0,069	2	Medium	BCmicrO microna.org
DGCR5	miR-143-3p	0,069	2	Medium	miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-1182	0,069	1	Medium	CoMeTa
MST1P2	miR-29b-3p	0,069	1	Medium	microna.org
MST1P2	miR-29c-3p	0,069	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-502-5p	0,069	2	Medium	BCmicrO RepTar
MEIS3P1	miR-1207-5p	0,068	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-541-3p	0,068	1	Medium	CoMeTa
GBAP1	miR-122-5p	0,068	2	Medium	miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-608	0,068	1	Medium	CoMeTa
MROH3P	miR-122-5p	0,068	2	Medium	miRcode mirCoX
MT1L	miR-31-5p	0,068	1	Medium	microna.org
CCDC162P	miR-150-5p	0,068	2	Medium	miRcode mirCoX
FER1L4	miR-301b-3p	0,068	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-454-3p	0,068	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-31-5p	0,068	2	Medium	BCmicrO miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GBAP1	miR-182-5p	0,068	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-200a-3p	0,068	2	Medium	BCmicrO miRcode
TCAM1P	miR-34c-5p	0,068	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-1254	0,068	1	Medium	CoMeTa
MROH3P	miR-216a-5p	0,068	2	Medium	miRcode mirCoX
ALOX12P2	miR-224-5p	0,068	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-328-3p	0,068	1	Medium	CoMeTa
MT1L	miR-224-5p	0,068	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-34a-5p	0,068	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-449a	0,068	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-449b-5p	0,068	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-101-3p	0,067	2	Medium	miRcode RepTar
FER1L4	miR-139-5p	0,067	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
DUXAP10	miR-382-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-511-5p	0,067	2	Medium	BCmicrO RepTar
MROH3P	miR-425-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-425-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-134-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-658	0,067	1	Medium	CoMeTa
CCDC162P	miR-4770	0,067	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-4465	0,067	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-4770	0,067	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-637	0,067	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-518a-5p	0,067	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-527	0,067	2	Medium	BCmicrO RepTar
NMRAL2P	miR-9-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-539-5p	0,067	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-544a	0,067	1	Medium	microrna.org
MST1P2	miR-371a-5p	0,066	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-124-3p	0,066	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-346	0,066	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-219a-5p	0,066	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-613	0,066	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-506-3p	0,066	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-143-3p	0,066	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-654-5p	0,066	1	Medium	CoMeTa
FER1L4	miR-141-3p	0,066	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-223-3p	0,066	3	Medium	BCmicrO miRcode mirCoX
MEIS3P1	miR-1-3p	0,066	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-139-3p	0,066	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-184	0,065	2	Medium	BCmicrO miRcode
MEIS3P1	miR-1225-3p	0,065	1	Medium	CoMeTa
TCAM1P	miR-590-5p	0,065	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DUXAP9	miR-485-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-661	0,065	1	Medium	CoMeTa
MEIS3P1	miR-637	0,065	1	Medium	CoMeTa
DUXAP10	miR-186-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-320a	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-320b	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-320c	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-320d	0,065	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-99a-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-99b-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-367-3p	0,065	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-494-3p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-744-5p	0,065	1	Medium	CoMeTa
DUXAP10	miR-433-3p	0,065	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-138-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-224-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-136-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-205-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-665	0,065	1	Medium	CoMeTa
TCAM1P	miR-100-5p	0,065	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-33a-5p	0,065	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-520f-3p	0,065	2	Medium	BCmicrO RepTar
CCDC162P	miR-155-5p	0,064	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-192-5p	0,064	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-338-3p	0,064	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-302e	0,064	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-181d-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
ECEL1P2	miR-206	0,064	2	Medium	miRcode mirCoX
CCDC162P	miR-153-3p	0,064	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-628-3p	0,064	2	Medium	BCmicrO RepTar
ESPNP	miR-146b-5p	0,064	2	Medium	miRcode mirCoX
MT1JP	miR-139-3p	0,064	2	Medium	mirbase PITA
ESPNP	miR-22-3p	0,064	2	Medium	miRcode mirCoX
MT1JP	miR-141-3p	0,064	2	Medium	miRcode mirCoX
CCDC162P	miR-152-3p	0,064	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-454-3p	0,064	2	Medium	BCmicrO RepTar
ALOX12P2	miR-98-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-1244	0,064	2	Medium	BCmicrO RepTar
DGCR5	miR-28-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-708-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-33b-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-33a-5p	0,064	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-873-5p	0,064	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DUXAP9	miR-128-3p	0,064	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-363-3p	0,064	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-526b-5p	0,063	2	Medium	BCmicrO RepTar
DUXAP10	miR-139-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-584-5p	0,063	2	Medium	BCmicrO RepTar
MT1JP	miR-455-3p	0,063	2	Medium	mirbase PITA
CCDC162P	miR-10b-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-33b-5p	0,063	2	Medium	BCmicrO RepTar
CCDC162P	miR-10a-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-491-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-135a-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-135b-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
NMRAL2P	miR-876-5p	0,063	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-15a-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-326	0,062	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-15b-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-30a-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-30d-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-27a-3p	0,062	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-27b-3p	0,062	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-885-3p	0,062	2	Medium	mirbase PITA
DGCR5	miR-338-3p	0,062	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-205-5p	0,062	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-32-5p	0,062	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-367-3p	0,062	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-33a-3p	0,062	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-125a-3p	0,062	1	Medium	microrna.org
GBAP1	miR-216a-5p	0,062	2	Medium	miRcode mirCoX
FER1L4	miR-216b-5p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-218-5p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-383-5p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-9-5p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-153-3p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-31-5p	0,062	2	Medium	BCmicrO miRcode
OR7E47P	miR-206	0,062	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-1-3p	0,062	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-214-3p	0,062	1	Medium	microrna.org
ALOX12P2	miR-330-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-30e-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-1234-3p	0,062	2	Medium	BCmicrO RepTar
DGCR5	miR-18a-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-18b-5p	0,062	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-410-3p	0,062	1	Medium	microrna.org

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-922	0,062	2	Medium	BCmicrO RepTar
MT1JP	miR-340-5p	0,061	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-613	0,061	1	Medium	microrna.org
MT1JP	miR-503-5p	0,061	2	Medium	mirbase PITA
ZNF826P	miR-367-3p	0,061	2	Medium	miRcode RepTar
MROH3P	miR-136-5p	0,061	1	Medium	microrna.org
MROH3P	miR-185-5p	0,061	1	Medium	microrna.org
MEIS3P1	miR-539-5p	0,061	1	Medium	microrna.org
DUXAP10	miR-214-3p	0,061	1	Medium	microrna.org
ESPNP	miR-216a-5p	0,061	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-1261	0,061	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-125b-5p	0,061	1	Medium	microrna.org
DUXAP9	miR-197-3p	0,061	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-25-3p	0,061	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-92a-3p	0,061	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-92b-3p	0,061	1	Medium	microrna.org
DGCR5	miR-20b-5p	0,061	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-1206	0,061	2	Medium	BCmicrO RepTar
DGCR5	miR-215-5p	0,061	2	Medium	miRcode mirCoX
MT1JP	miR-342-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-187-3p	0,060	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-32-5p	0,060	1	Medium	microrna.org
MROH3P	miR-135b-5p	0,060	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-505-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-627-5p	0,060	2	Medium	BCmicrO RepTar
OR7E47P	miR-29a-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-29b-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
OR7E47P	miR-29c-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
ECEL1P2	miR-214-3p	0,060	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-3619-5p	0,060	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-761	0,060	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-375	0,060	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-4319	0,060	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-670-5p	0,060	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-125a-5p	0,060	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-125b-5p	0,060	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-4319	0,060	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-670-5p	0,060	1	Medium	miRcode
TCAM1P	miR-27a-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
TCAM1P	miR-27b-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
MST1P2	miR-214-3p	0,060	1	Medium	microrna.org
ZNF826P	miR-92a-3p	0,060	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-92b-3p	0,059	2	Medium	BCmicrO RepTar

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GUCY1B2	miR-198	0,059	3	Medium	BCmicrO mirbase mirCoX
ZNF826P	miR-1225-5p	0,059	2	Medium	BCmicrO RepTar
TCAM1P	miR-758-3p	0,059	1	Medium	microna.org
GUCY1B2	miR-214-3p	0,059	1	Medium	microna.org
TCAM1P	miR-544a	0,059	1	Medium	microna.org
CCDC162P	miR-422a	0,059	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-590-3p	0,058	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-326	0,058	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-330-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-192-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DUXAP9	miR-215-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-212-3p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
MT1JP	miR-186-5p	0,058	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-30a-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-210-3p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DUXAP9	miR-7-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-146b-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
TCAM1P	miR-136-5p	0,058	1	Medium	microna.org
ECEL1P2	miR-140-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DGCR5	miR-150-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DGCR5	miR-216a-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DGCR5	miR-125a-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DGCR5	miR-22-3p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
DGCR5	miR-152-3p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
NMRAL2P	miR-300	0,058	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-381-3p	0,058	1	Medium	microna.org
MT1JP	miR-211-5p	0,058	2	Medium	miRcode mirCoX
MROH3P	miR-370-3p	0,058	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-134-5p	0,058	1	Medium	microna.org
MT1JP	miR-450a-5p	0,058	1	Medium	microna.org
DUXAP10	miR-138-5p	0,058	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-30e-5p	0,058	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-198	0,058	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1297	0,058	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-23b-3p	0,058	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-145-5p	0,058	2	Medium	BCmicrO miRcode
ALOX12P2	miR-133b	0,058	1	Medium	microna.org
ALOX12P2	miR-133a-3p	0,058	1	Medium	microna.org
ZNF826P	miR-9-5p	0,058	2	Medium	BCmicrO RepTar
MT1L	miR-15a-5p	0,058	1	Medium	microna.org
TCAM1P	miR-145-5p	0,058	1	Medium	microna.org
GBAP1	miR-519e-3p	0,058	2	Medium	BCmicrO mirbase
GUCY1B2	miR-760	0,058	2	Medium	BCmicrO mirbase

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GBAP1	miR-330-3p	0,058	2	Medium	BCmicrO mirbase
NMRAL2P	miR-193a-3p	0,058	1	Medium	microna.org
NMRAL2P	miR-193b-3p	0,058	1	Medium	microna.org
MT1L	miR-15b-5p	0,057	1	Medium	microna.org
FER1L4	miR-3666	0,057	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-4295	0,057	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-7-5p	0,057	1	Medium	miRcode
OR7E47P	miR-141-3p	0,057	1	Medium	microna.org
OR7E47P	miR-200a-3p	0,057	1	Medium	microna.org
TCAM1P	miR-422a	0,057	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-206	0,057	2	Medium	miRcode mirCoX
GBAP1	miR-331-3p	0,057	2	Medium	BCmicrO mirbase
DUXAP9	miR-653-5p	0,057	1	Medium	microna.org
MEIS3P1	miR-200c-3p	0,057	1	Medium	microna.org
MROH3P	miR-18a-5p	0,057	1	Medium	microna.org
TCAM1P	miR-30e-5p	0,057	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-144-3p	0,057	2	Medium	miRcode mirCoX
NMRAL2P	miR-376c-3p	0,057	1	Medium	microna.org
DGCR5	miR-382-5p	0,057	1	Medium	microna.org
ESPNP	miR-212-3p	0,057	2	Medium	miRcode mirCoX
GBAP1	miR-328-3p	0,057	2	Medium	BCmicrO mirbase
DGCR5	miR-21-5p	0,056	2	Medium	miRcode mirCoX
ESPNP	miR-152-3p	0,056	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-96-5p	0,056	2	Medium	BCmicrO miRcode
DGCR5	miR-141-3p	0,056	2	Medium	miRcode mirCoX
GBAP1	miR-637	0,056	2	Medium	BCmicrO mirbase
OR7E14P	miR-143-3p	0,056	2	Medium	miRcode mirCoX
ZNF826P	miR-2114-5p	0,056	2	Medium	mirCoX RepTar
ZNF826P	miR-605-5p	0,056	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-196a-5p	0,056	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-24-3p	0,056	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-1258	0,056	2	Medium	BCmicrO RepTar
GUCY1B2	miR-939-5p	0,055	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1321	0,055	2	Medium	BCmicrO RepTar
GBAP1	miR-185-5p	0,055	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-510-5p	0,055	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-221-5p	0,055	2	Medium	PITA RepTar
ESPNP	miR-138-5p	0,055	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-200a-3p	0,055	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-183-5p	0,055	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-128-3p	0,055	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-27a-3p	0,055	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-128-3p	0,055	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
HNRNPA1P27	miR-27a-3p	0,055	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-184	0,055	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-635	0,055	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-1256	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-1251-5p	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
GBAP1	miR-499a-5p	0,054	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-142-3p	0,054	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-202-3p	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
GBAP1	miR-551a	0,054	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1285-3p	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-588	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-199a-3p	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-199b-3p	0,054	2	Medium	BCmicrO RepTar
GBAP1	miR-515-3p	0,053	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1228-3p	0,053	2	Medium	mirCoX RepTar
GBAP1	miR-422a	0,052	2	Medium	BCmicrO mirbase
FER1L4	miR-296-5p	0,052	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
ZNF826P	miR-216a-5p	0,052	2	Medium	mirCoX RepTar
ZNF826P	miR-1306-3p	0,052	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-129-5p	0,052	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-503-5p	0,052	2	Medium	BCmicrO miRcode
GBAP1	miR-508-3p	0,052	2	Medium	BCmicrO miRcode
GUCY1B2	miR-24-3p	0,052	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-383-5p	0,052	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-2113	0,052	2	Medium	mirCoX RepTar
GUCY1B2	miR-127-3p	0,052	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
ZNF826P	miR-548k	0,051	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-570-3p	0,051	1	Medium	BCmicrO
GBAP1	miR-24-3p	0,051	2	Medium	BCmicrO mirbase
CCDC162P	miR-138-5p	0,051	1	Medium	miRcode
CCDC162P	miR-145-5p	0,051	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-145-5p	0,051	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4770	0,051	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-16-5p	0,051	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-195-5p	0,051	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-424-5p	0,051	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-497-5p	0,051	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-490-3p	0,051	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-216a-5p	0,051	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-216b-5p	0,051	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-124-3p	0,051	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-455-5p	0,051	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-506-3p	0,051	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MROH3P	miR-548a-3p	0,051	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-4770	0,051	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-581	0,051	2	Medium	BCmicrO mirbase
GUCY1B2	miR-625-5p	0,051	2	Medium	BCmicrO mirbase
GBAP1	miR-34c-5p	0,050	2	Medium	BCmicrO mirbase
CCDC162P	miR-141-3p	0,050	2	Medium	mirbase mirCoX
ZNF826P	miR-650	0,050	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-7-5p	0,050	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-548n	0,050	1	Medium	BCmicrO
GBAP1	miR-297	0,050	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1289	0,050	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-924	0,050	2	Medium	BCmicrO RepTar
GUCY1B2	miR-920	0,049	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1539	0,049	3	Medium	BCmicrO mirCoX RepTar
GBAP1	miR-34a-5p	0,049	2	Medium	BCmicrO mirbase
GUCY1B2	miR-548b-5p	0,049	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-491-3p	0,049	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-105-5p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-106a-5p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-200a-3p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-373-3p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
FER1L4	miR-519a-3p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-203a-3p	0,049	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-1278	0,048	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-203a-3p	0,048	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-129-5p	0,048	2	Medium	BCmicrO miRcode
ZNF826P	miR-380-3p	0,048	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-142-3p	0,048	2	Medium	BCmicrO RepTar
GUCY1B2	miR-1227-3p	0,047	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
FER1L4	miR-1227-3p	0,047	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
DGCR5	miR-214-3p	0,047	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-3619-5p	0,047	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-761	0,047	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-10a-5p	0,047	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-4262	0,047	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-613	0,047	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-132-3p	0,047	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-4465	0,047	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-449c-5p	0,047	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-214-3p	0,047	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-3619-5p	0,047	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-761	0,047	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-507	0,047	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
HNRNPA1P21	miR-219a-5p	0,047	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-4782-3p	0,047	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-508-3p	0,047	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-383-5p	0,047	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-200a-3p	0,047	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-4465	0,047	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-449c-5p	0,047	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-542-5p	0,047	2	Medium	BCmicrO mirbase
MT1JP	miR-486-3p	0,047	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-411-5p	0,047	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-106a-3p	0,047	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-27a-5p	0,047	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-210-3p	0,047	2	Medium	mirbase mirCoX
ZNF826P	miR-143-5p	0,047	2	Medium	PITA RepTar
KRT87P	miR-361-3p	0,047	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-185-3p	0,047	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-149-3p	0,047	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-744-5p	0,047	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-422a	0,047	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-141-5p	0,047	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-548c-5p	0,047	2	Medium	BCmicrO mirbase
KRT87P	miR-586	0,047	1	Medium	mirbase
FER1L4	miR-197-3p	0,047	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
KRT87P	miR-584-5p	0,046	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-29a-3p	0,046	2	Medium	mirbase mirCoX
FER1L4	miR-127-3p	0,046	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
MT1JP	miR-646	0,046	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-20b-5p	0,046	2	Medium	BCmicrO mirCoX
MT1JP	miR-564	0,046	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-623	0,046	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-96-5p	0,046	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-299-3p	0,046	2	Medium	mirbase mirCoX
KRT87P	miR-367-5p	0,046	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-515-5p	0,045	2	Medium	BCmicrO PITA
KRT87P	miR-432-5p	0,045	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-297	0,045	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-130a-5p	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-20a-3p	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-3140-3p	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-3179	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-335-3p	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4311	0,045	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4318	0,045	1	Medium	RepTar

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GUCY1B2	miR-491-5p	0,045	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-4296	0,045	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-888-5p	0,045	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-432-5p	0,045	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-4261	0,044	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-29a-5p	0,044	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3158-3p	0,044	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-581	0,044	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-188-3p	0,044	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-339-5p	0,044	2	Medium	BCmicrO RepTar
GUCY1B2	miR-618	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
GBAP1	miR-199a-5p	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
GBAP1	miR-516a-5p	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
GUCY1B2	miR-548b-3p	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1227-3p	0,044	3	Medium	BCmicrO mirCoX PITA
GUCY1B2	miR-943	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-1270	0,044	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-557	0,044	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-516b-3p	0,044	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-197-3p	0,044	2	Medium	mirCoX PITA
GBAP1	miR-551b-3p	0,044	2	Medium	BCmicrO mirbase
MT1JP	miR-1227-3p	0,044	2	Medium	mirCoX PITA
GBAP1	miR-628-5p	0,044	1	Medium	mirbase
DGCR5	miR-124-3p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-1297	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-138-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-142-3p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-17-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-190a-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-192-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-203a-3p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-375	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4465	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-506-3p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-519d-3p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-7-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-93-5p	0,044	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-518a-3p	0,044	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-128-3p	0,044	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-100-5p	0,044	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-216b-5p	0,044	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-503-5p	0,044	1	Medium	miRcode
GUCY1B2	miR-4262	0,044	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
HNRNPA1P21	miR-205-5p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-1271-5p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-144-3p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-182-5p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-192-5p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-215-5p	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-507	0,044	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-96-5p	0,044	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-145-5p	0,044	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-3619-5p	0,044	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-761	0,044	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-1292-5p	0,043	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-548d-3p	0,043	2	Medium	BCmicrO mirbase
CCDC162P	miR-27a-5p	0,043	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-586	0,043	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-512-5p	0,043	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-219a-1-3p	0,043	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4293	0,043	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-576-3p	0,043	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-371a-5p	0,043	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-498	0,043	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-1226-3p	0,043	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-193b-5p	0,043	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-3115	0,043	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-1275	0,043	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-3116	0,042	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-127-3p	0,042	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-1290	0,042	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-200a-5p	0,042	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-549a	0,042	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-92a-1-5p	0,042	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-518d-5p	0,042	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-3163	0,042	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-30b-3p	0,042	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1180-3p	0,042	2	Medium	BCmicrO RepTar
ZNF826P	miR-340-3p	0,042	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4302	0,042	1	Medium	RepTar
GBAP1	miR-514a-3p	0,042	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-877-3p	0,041	1	Medium	RepTar
ALOX12P2	miR-643	0,041	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-146a-3p	0,041	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-455-3p	0,041	1	Medium	mirbase

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GBAP1	miR-585-3p	0,041	2	Medium	BCmicrO mirbase
GBAP1	miR-99a-5p	0,041	2	Medium	BCmicrO mirbase
CCDC162P	miR-451a	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-125b-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-132-3p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-135a-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-16-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-182-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-195-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-218-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-24-3p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-33a-3p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-365a-3p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-383-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-424-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4262	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4319	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-449c-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4735-3p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-497-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-503-5p	0,041	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-670-5p	0,041	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-191-5p	0,041	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-4458	0,041	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-4500	0,041	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-98-5p	0,041	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-219a-5p	0,041	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-4782-3p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-9-5p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-155-5p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-194-5p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-33a-3p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-365a-3p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-7-5p	0,041	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P27	miR-9-5p	0,041	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-152-3p	0,041	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-219a-5p	0,041	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-204-5p	0,041	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-449c-5p	0,041	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-4782-3p	0,041	1	Medium	miRcode
MEIS3P1	miR-508-3p	0,041	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-184	0,041	1	Medium	miRcode
MT1JP	miR-204-5p	0,041	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
OR7E14P	miR-4458	0,041	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-4500	0,041	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-98-5p	0,041	1	Medium	miRcode
ALOX12P2	miR-331-3p	0,041	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-340-5p	0,041	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1208	0,041	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4323	0,041	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4325	0,041	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-323b-5p	0,041	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-199b-5p	0,041	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-367-3p	0,041	1	Medium	mirbase
MROH3P	miR-296-5p	0,041	2	Medium	mirCoX PITA
GUCY1B2	miR-579-3p	0,041	2	Medium	BCmicrO mirbase
KRT87P	miR-374a-5p	0,040	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-98-5p	0,040	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-545-3p	0,040	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-30d-3p	0,040	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3168	0,040	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-590-3p	0,040	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-191-5p	0,040	2	Medium	BCmicrO mirbase
MT1JP	miR-873-5p	0,040	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-192-3p	0,040	1	Medium	RepTar
GBAP1	miR-451a	0,040	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-452-3p	0,040	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4278	0,040	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-490-5p	0,040	2	Medium	BCmicrO mirbase
ZNF826P	miR-185-3p	0,040	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-339-5p	0,039	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-330-5p	0,039	1	Medium	mirbase
MROH3P	miR-1227-3p	0,039	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-135b-3p	0,039	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-196a-3p	0,039	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-132-3p	0,039	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-522-3p	0,039	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-100-5p	0,039	2	Medium	BCmicrO mirbase
DGCR5	miR-301b-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-101-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-128-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-129-5p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-193a-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-193b-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-200a-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-216b-5p	0,039	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DGCR5	miR-27a-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-3666	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-4295	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-454-3p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-499a-5p	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-551a	0,039	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-613	0,039	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-103a-3p	0,039	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-107	0,039	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-101-3p	0,039	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-129-5p	0,039	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-210-3p	0,039	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-183-5p	0,039	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-214-3p	0,039	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-3619-5p	0,039	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-4770	0,039	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-761	0,039	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-425-5p	0,039	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-214-5p	0,039	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-27b-5p	0,039	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1276	0,039	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-629-5p	0,039	1	Medium	mirbase
MT1L	miR-139-5p	0,039	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-548h-5p	0,039	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-3187-3p	0,039	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-600	0,039	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-3174	0,038	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-323a-5p	0,038	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-192-3p	0,038	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-20b-3p	0,038	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-454-5p	0,038	1	Medium	RepTar
KRT87P	let-7i-5p	0,038	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-374a-3p	0,038	1	Medium	mirbase
DGCR5	miR-31-5p	0,038	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-183-5p	0,038	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-217	0,038	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-590-5p	0,038	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-1244	0,038	1	Medium	miRcode
ECEL1P2	miR-876-3p	0,038	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-372-3p	0,038	1	Medium	miRcode
FER1L4	miR-93-5p	0,038	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-124-3p	0,038	1	Medium	miRcode
GBAP1	miR-506-3p	0,038	1	Medium	miRcode

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
HNRNPA1P21	miR-143-3p	0,038	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-4770	0,038	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-128-3p	0,038	1	Medium	miRcode
MROH3P	miR-190a-5p	0,038	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-425-5p	0,038	1	Medium	miRcode
OR7E14P	miR-489-3p	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-490-3p	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-183-5p	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-4735-3p	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-4770	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-507	0,038	1	Medium	miRcode
ZNF826P	miR-1287-5p	0,038	2	Medium	BCmicrO RepTar
CCDC162P	miR-296-5p	0,038	2	Medium	mirCoX PITA
KRT87P	miR-212-3p	0,038	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-622	0,038	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-19a-5p	0,038	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-574-5p	0,038	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-16-1-3p	0,038	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-139-5p	0,037	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-377-5p	0,037	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-1207-5p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-515-5p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-937-3p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-433-3p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-515-3p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-744-5p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
ALOX12P2	miR-493-3p	0,037	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3165	0,037	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-26b-5p	0,037	2	Medium	BCmicrO mirCoX
DGCR5	miR-187-3p	0,037	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-455-5p	0,037	1	Medium	miRcode
DGCR5	miR-9-5p	0,037	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-132-3p	0,037	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-194-5p	0,037	1	Medium	miRcode
ESPNP	miR-449c-5p	0,037	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-144-3p	0,037	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-204-5p	0,037	1	Medium	miRcode
HNRNPA1P21	miR-211-5p	0,037	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-425-5p	0,037	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-489-3p	0,037	1	Medium	miRcode
KRT87P	miR-526b-5p	0,037	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1912	0,037	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-122-5p	0,037	2	Medium	mirCoX PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-3128	0,037	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-505-5p	0,037	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-622	0,037	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-520g-3p	0,037	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-492	0,037	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-1227-3p	0,037	2	Medium	mirCoX PITA
FER1L4	miR-432-5p	0,037	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-1203	0,037	2	Medium	BCmicrO RepTar
FER1L4	miR-875-3p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
GUCY1B2	miR-671-3p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-548p	0,036	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-22-3p	0,036	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-744-5p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
GUCY1B2	miR-25-3p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
MROH3P	miR-127-3p	0,036	2	Medium	mirCoX PITA
KRT87P	miR-708-5p	0,036	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1249-3p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
CCDC162P	miR-200a-3p	0,036	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-4300	0,036	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-885-5p	0,036	2	Medium	BCmicrO PITA
MT1JP	miR-191-3p	0,036	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-30e-3p	0,036	1	Medium	mirbase
MROH3P	miR-210-3p	0,035	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-106a-3p	0,035	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-2114-3p	0,035	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-1178-3p	0,035	2	Medium	BCmicrO PITA
CCDC162P	miR-33a-5p	0,035	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3170	0,035	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4273	0,035	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-617	0,035	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-142-3p	0,035	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-555	0,035	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-326	0,035	1	Medium	BCmicrO
KRT87P	miR-433-3p	0,035	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-662	0,035	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3191-3p	0,034	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4309	0,034	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-579-3p	0,034	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-619-3p	0,034	1	Medium	BCmicrO
KRT87P	miR-362-5p	0,034	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1226-3p	0,034	2	Medium	mirCoX PITA
ALOX12P2	miR-638	0,034	1	Medium	mirbase
ALOX12P2	miR-892a	0,034	1	Medium	mirbase

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-3180-5p	0,034	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-548v	0,034	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4259	0,034	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4281	0,034	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-423-3p	0,034	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-1253	0,034	2	Medium	BCmicrO RepTar
KRT87P	miR-135a-3p	0,034	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-769-5p	0,033	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-1237-3p	0,033	2	Medium	BCmicrO PITA
KRT87P	miR-889-3p	0,033	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-224-3p	0,033	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-501-5p	0,033	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-96-3p	0,033	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-657	0,033	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-532-5p	0,033	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-148a-5p	0,033	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-597-5p	0,033	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-99a-3p	0,033	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-671-5p	0,033	2	Medium	BCmicrO PITA
KRT87P	miR-630	0,033	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-30a-3p	0,033	1	Medium	mirbase
MT1JP	miR-887-3p	0,033	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-197-3p	0,032	2	Medium	mirCoX PITA
ZNF826P	miR-3183	0,032	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-4314	0,032	1	Medium	RepTar
CCDC162P	miR-1227-3p	0,032	2	Medium	mirCoX PITA
KRT87P	miR-200a-3p	0,032	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-494-3p	0,032	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-4267	0,032	1	Medium	RepTar
GBAP1	miR-33b-3p	0,032	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-26b-5p	0,032	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-412-3p	0,032	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-432-3p	0,032	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-520d-5p	0,032	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-101-5p	0,032	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-1277-3p	0,032	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-143-3p	0,032	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-148b-3p	0,032	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-149-5p	0,032	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-548l	0,032	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-602	0,032	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-423-3p	0,032	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-1237-3p	0,032	2	Medium	BCmicrO PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
KRT87P	miR-543	0,032	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-331-5p	0,032	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-613	0,032	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-758-3p	0,032	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-548a-3p	0,032	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-33b-5p	0,032	1	Medium	mirbase
KRT87P	miR-571	0,032	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-30c-2-3p	0,031	1	Medium	RepTar
KRT87P	miR-411-5p	0,031	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-135b-3p	0,031	1	Medium	mirbase
FER1L4	miR-615-3p	0,031	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-615-5p	0,031	2	Medium	BCmicrO PITA
GUCY1B2	miR-937-3p	0,031	2	Medium	BCmicrO PITA
MT1JP	miR-602	0,031	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-323b-5p	0,031	1	Medium	mirbase
ESPNP	miR-1227-3p	0,031	2	Medium	mirCoX PITA
CCDC162P	miR-659-3p	0,031	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-1231	0,031	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-4253	0,031	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-486-3p	0,031	2	Medium	BCmicrO PITA
CCDC162P	miR-566	0,031	1	Medium	mirbase
GUCY1B2	miR-101-5p	0,031	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-21-5p	0,031	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-210-3p	0,031	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-643	0,031	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-125a-5p	0,031	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1469	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-222-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
MT1JP	miR-199a-3p	0,030	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-3144-3p	0,030	1	Medium	RepTar
GBAP1	miR-1272	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-152-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1229-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1471	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-148a-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-147b	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-556-3p	0,030	1	Medium	BCmicrO
GBAP1	miR-206	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-148a-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-376b-3p	0,030	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-1276	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-675-5p	0,030	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-199b-5p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FER1L4	miR-1539	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1537-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-937-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-767-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO PITA
ALOX12P2	miR-219a-2-3p	0,030	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-1278	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-210-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1249-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO PITA
ALOX12P2	miR-566	0,030	1	Medium	mirbase
FER1L4	miR-146b-5p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-30e-5p	0,030	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-30c-1-3p	0,030	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-1262	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-885-5p	0,030	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-198	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1229-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1537-3p	0,030	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-148b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-150-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-515-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-1231	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1265	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1469	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-139-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-19a-3p	0,029	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-19b-3p	0,029	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-1257	0,029	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-1272	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-149-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-126-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1538	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-660-5p	0,029	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-198	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1262	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1469	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1539	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-210-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-497-5p	0,029	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1471	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-152-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-126-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-26b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ALOX12P2	miR-219a-1-3p	0,029	1	Medium	mirbase

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FER1L4	miR-148b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-197-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
KRT87P	miR-591	0,029	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-208a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-29c-3p	0,029	1	Medium	mirbase
GBAP1	miR-1264	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1276	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-20b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-3157-5p	0,029	1	Medium	RepTar
GBAP1	miR-140-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-148a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1264	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1471	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-208b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-296-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-211-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-139-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1537-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-146b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1272	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-215-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-148b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-299-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1539	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-127-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-147a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1272	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-221-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-126-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-299-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-2115-5p	0,029	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-1265	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-296-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1469	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-152-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-210-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1231	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1275	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1278	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1538	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-208b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-125a-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-20b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FER1L4	miR-1278	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-296-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1277-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-147b	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-20b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-148a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1229-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-299-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1470	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-215-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-671-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-671-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-1470	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-146b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-197-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1227-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1265	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1275	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-26b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-26b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1260a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1470	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1537-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-147b	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1260a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1276	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-144-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1277-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-147a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1260a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-212-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-146a-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-141-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1264	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-147a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-1260a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1231	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-147a	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-208b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1471	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-215-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-223-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-208a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-208b-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-127-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-146a-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1538	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-147b	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-140-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1277-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-149-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-208a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
FER1L4	miR-21-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-1538	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1275	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1265	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-206	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
CCDC162P	miR-133b	0,029	1	Medium	mirbase
CCDC162P	miR-133a-3p	0,029	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-141-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-199b-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-211-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-144-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-126-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-146a-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1264	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1229-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-21-5p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-299-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-208a-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-1470	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GBAP1	miR-1262	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
GUCY1B2	miR-223-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO mirCoX
ZNF826P	miR-568	0,029	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-1225-3p	0,029	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-532-5p	0,029	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-585-3p	0,029	1	Medium	mirbase
ALOX12P2	miR-191-5p	0,028	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-15b-5p	0,028	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-539-5p	0,028	1	Medium	BCmicrO
KRT87P	miR-208a-3p	0,028	1	Medium	mirbase
ZNF826P	miR-19b-2-5p	0,028	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-17-5p	0,028	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-30b-3p	0,028	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-3188	0,028	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-328-3p	0,028	2	Medium	BCmicrO PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FER1L4	miR-28-5p	0,028	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-615-3p	0,028	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-615-5p	0,028	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-574-5p	0,027	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-4266	0,027	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-125a-3p	0,027	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-520h	0,027	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-424-5p	0,027	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-519b-3p	0,027	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1322	0,027	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-363-5p	0,027	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-515-3p	0,027	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-939-5p	0,027	2	Medium	BCmicrO PITA
FER1L4	miR-574-3p	0,027	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-620	0,027	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-3180-5p	0,026	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-675-3p	0,026	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-3180-3p	0,026	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-431-3p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-187-5p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-3180-5p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-339-5p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-887-5p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-339-3p	0,026	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-154-3p	0,026	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-204-3p	0,026	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-3180-5p	0,026	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-1-5p	0,026	1	Medium	PITA
GUCY1B2	miR-194-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-188-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-296-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-939-5p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1207-5p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1237-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1249-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-149-3p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-328-5p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-361-5p	0,026	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-188-5p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-1237-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-128-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-154-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-154-5p	0,026	1	Medium	PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MT1JP	miR-187-5p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-3180-5p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-425-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-515-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-1225-5p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-204-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-328-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-675-5p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-1224-3p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-219a-5p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-1249-5p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-541-5p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-1301-3p	0,026	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-383-3p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-617	0,026	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-1225-3p	0,026	2	Medium	BCmicrO PITA
MT1L	miR-1207-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-1178-3p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-134-3p	0,026	1	Medium	PITA
MT1L	miR-503-5p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-4265	0,026	1	Medium	RepTar
MROH3P	miR-504-3p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-596	0,026	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-519d-3p	0,026	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-939-5p	0,026	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-610	0,026	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-675-3p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-520c-3p	0,026	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-23b-5p	0,026	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-328-3p	0,026	2	Medium	BCmicrO PITA
GUCY1B2	miR-1237-3p	0,026	2	Medium	BCmicrO PITA
ZNF826P	miR-3147	0,026	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-423-3p	0,026	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-1249-5p	0,026	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-199a-5p	0,025	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-373-3p	0,025	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-369-3p	0,025	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1207-3p	0,025	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-503-5p	0,025	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-330-5p	0,025	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-425-3p	0,025	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-1207-3p	0,025	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-486-5p	0,025	1	Medium	PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-636	0,025	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1236-3p	0,025	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-26a-5p	0,025	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-202-3p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-202-5p	0,025	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-149-3p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-150-3p	0,025	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-378c	0,025	1	Medium	RepTar
FER1L4	miR-885-3p	0,025	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-185-3p	0,025	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-541-5p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-885-3p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-885-5p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-423-3p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-423-5p	0,025	1	Medium	PITA
MT1L	miR-194-3p	0,024	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-1237-3p	0,024	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-486-3p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-544a	0,024	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-486-5p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-762	0,024	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-127-5p	0,024	1	Medium	BCmicrO
ESPNP	miR-154-5p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-1225-3p	0,024	2	Medium	BCmicrO PITA
MROH3P	miR-1306-5p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-921	0,024	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-614	0,024	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-194-3p	0,024	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-204-3p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-649	0,024	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-937-3p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-504-3p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-302a-3p	0,024	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-612	0,024	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-2861	0,024	1	Medium	RepTar
MT1L	miR-1249-5p	0,024	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-520e	0,024	1	Medium	BCmicrO
DGCR5	miR-574-5p	0,023	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-486-5p	0,023	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-675-3p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-450b-5p	0,023	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-185-3p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-513c-5p	0,023	1	Medium	BCmicrO

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MT1JP	miR-1249-3p	0,023	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-598-5p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-4322	0,023	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-605-5p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-519a-3p	0,023	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-18a-5p	0,023	1	Medium	BCmicrO
DGCR5	miR-330-3p	0,023	1	Medium	PITA
GUCY1B2	miR-423-5p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-3137	0,023	1	Medium	RepTar
ESPNP	miR-363-3p	0,023	1	Medium	PITA
GUCY1B2	miR-370-5p	0,023	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-17-3p	0,023	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-504-3p	0,023	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-593-5p	0,023	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-483-5p	0,023	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-18b-5p	0,023	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-345-3p	0,022	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-154-3p	0,022	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-1225-5p	0,022	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-3135a	0,022	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-382-5p	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-483-3p	0,022	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-214-5p	0,022	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-325	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-634	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1238-3p	0,022	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-30c-1-3p	0,022	1	Medium	mirbase
DGCR5	miR-1249-5p	0,022	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-409-3p	0,022	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-139-3p	0,022	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-877-5p	0,022	1	Medium	PITA
MT1L	miR-615-3p	0,022	1	Medium	PITA
MT1L	miR-615-5p	0,022	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-224-5p	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-563	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-302d-3p	0,022	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-520d-3p	0,022	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-937-3p	0,022	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-17-3p	0,022	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-937-5p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-873-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-1207-3p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-1246	0,021	1	Medium	BCmicrO

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-549a	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-106b-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-1-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-3180-3p	0,021	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-210-5p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-548g-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-194-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ALOX12P2	miR-1228-3p	0,021	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-125a-5p	0,021	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-149-5p	0,021	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-198	0,021	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-148a-3p	0,021	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1260b	0,021	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-296-5p	0,021	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-149-5p	0,021	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-221-3p	0,021	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-298	0,021	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-211-5p	0,021	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-31-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
DGCR5	miR-1178-3p	0,021	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-221-5p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-513a-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
DGCR5	miR-188-3p	0,021	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-574-3p	0,021	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-1277-3p	0,021	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-383-3p	0,021	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-939-5p	0,021	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-423-5p	0,021	1	Medium	PITA
ECEL1P2	miR-1229-3p	0,021	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-298	0,021	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-369-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-34c-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-567	0,021	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-194-3p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-27b-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
MT1L	miR-1249-3p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-302c-3p	0,021	1	Medium	BCmicrO
ESPNP	miR-1207-5p	0,021	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-675-5p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-599	0,021	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-328-3p	0,021	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-490-5p	0,021	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-1207-3p	0,020	1	Medium	PITA

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-3194-5p	0,020	1	Medium	RepTar
ALOX12P2	miR-20b-5p	0,020	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-615-3p	0,020	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-615-5p	0,020	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-1249-3p	0,020	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-3143	0,020	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-211-5p	0,020	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-328-3p	0,020	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-939-5p	0,020	1	Medium	PITA
MST1P2	miR-1539	0,020	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-185-3p	0,020	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-581	0,020	1	Medium	BCmicrO
ECEL1P2	miR-1260a	0,020	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-297	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-302b-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-499a-5p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-597-5p	0,020	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-671-3p	0,020	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-20b-5p	0,020	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-198	0,020	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1207-3p	0,020	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-885-3p	0,020	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-885-5p	0,020	1	Medium	PITA
FER1L4	miR-2277-3p	0,020	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-208a-3p	0,020	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2277-3p	0,020	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-548o-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-3143	0,020	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1264	0,020	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-422a	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-556-5p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-130b-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
DGCR5	miR-2278	0,020	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-3180-5p	0,020	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1225-3p	0,020	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1272	0,020	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-21-5p	0,020	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-106a-5p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-654-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-522-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-523-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
ALOX12P2	miR-208b-3p	0,020	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-143-3p	0,020	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-449c-3p	0,020	1	Medium	RepTar
ZNF826P	miR-548f-3p	0,020	1	Medium	BCmicrO
GUCY1B2	miR-1249-5p	0,019	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-668-5p	0,019	1	Medium	PITA
ALOX12P2	miR-2110	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1260b	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-513b-5p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-598-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-499a-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-301b-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
FER1L4	miR-216a-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-301a-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
FAR2P1	miR-296-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-29a-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-146b-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1229-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-370-5p	0,019	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-208b-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-423-3p	0,019	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-370-3p	0,019	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-1284	0,019	1	Medium	BCmicrO
ALOX12P2	miR-29a-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1260b	0,019	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1537-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1469	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1297	0,019	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-885-5p	0,019	1	Medium	PITA
ALOX12P2	miR-1538	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-130a-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ALOX12P2	miR-2117	0,019	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1178-3p	0,019	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-615-3p	0,019	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-615-5p	0,019	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-541-3p	0,019	1	Medium	PITA
ALOX12P2	miR-1265	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-548d-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ESPNP	miR-215-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-148a-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-548m	0,019	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-2278	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-148b-3p	0,019	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-221-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2114-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2116-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-296-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1260b	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-147b	0,019	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-584-5p	0,019	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-885-3p	0,019	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-885-5p	0,019	1	Medium	PITA
GBAP1	miR-2116-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2110	0,019	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-148a-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-126-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-29a-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-129-2-3p	0,019	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-504-5p	0,019	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-3141	0,019	1	Medium	RepTar
GUCY1B2	miR-204-3p	0,019	1	Medium	PITA
MT1L	miR-505-3p	0,019	1	Medium	PITA
MST1P2	miR-3143	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-204-3p	0,019	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-937-3p	0,019	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-27a-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
MST1P2	miR-2278	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-633	0,019	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-579-3p	0,019	1	Medium	BCmicrO
ALOX12P2	miR-1260b	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-185-5p	0,019	1	Medium	BCmicrO
MEIS3P1	miR-1229-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-490-3p	0,019	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-490-5p	0,019	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-1266-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-196b-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2909	0,019	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1976	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-618	0,019	1	Medium	BCmicrO
CCDC162P	miR-1277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-147b	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-147a	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-299-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2909	0,019	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
GBAP1	miR-1260b	0,019	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-147a	0,019	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2113	0,019	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-486-5p	0,019	1	Medium	PITA
GUCY1B2	miR-885-3p	0,019	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-2277-3p	0,019	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1279	0,019	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2113	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2117	0,019	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-139-5p	0,019	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-935	0,018	1	Medium	BCmicrO
MST1P2	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-802	0,018	1	Medium	BCmicrO
MROH3P	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-194-3p	0,018	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-486-5p	0,018	1	Medium	PITA
NMRAL2P	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-664a-3p	0,018	1	Medium	BCmicrO
ZNF826P	miR-335-5p	0,018	1	Medium	BCmicrO
MST1P2	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1323	0,018	1	Medium	BCmicrO
MT1JP	miR-25-3p	0,018	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-210-5p	0,018	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
DGCR5	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1237-5p	0,018	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-541-3p	0,018	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ALOX12P2	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-598-5p	0,018	1	Medium	PITA
MST1P2	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ECEL1P2	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ALOX12P2	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ZNF826P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MST1P2	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
CCDC162P	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MST1P2	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
OR7E14P	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
NMRAL2P	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MT1L	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MST1P2	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
ECEL1P2	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GBAP1	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ALOX12P2	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
OR7E14P	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FER1L4	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-1469	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
MT1JP	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2110	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-148a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
OR7E14P	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1229-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-206	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2116-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
TCAM1P	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2117	0,018	1	Medium	mirCoX
CCDC162P	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1JP	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-211-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-215-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-198	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1468-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1537-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
FAR2P1	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1276	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-208a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-148b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-122-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-125a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1272	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ESPNP	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-20b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
GUCY1B2	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2909	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-143-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-296-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1265	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1278	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
TCAM1P	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1264	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-146b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-2276-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-22-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1260b	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-222-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
DGCR5	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-196b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1976	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1279	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-140-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-147b	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-210-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2114-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-298	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2113	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-21-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1538	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-212-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-150-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-127-3p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
TCAM1P	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-149-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1973	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-216a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1471	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-2054	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1228-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-126-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1470	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-139-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2278	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-147a	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-152-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-1277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-3143	0,018	1	Medium	mirCoX
MEIS3P1	miR-1227-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1231	0,018	1	Medium	mirCoX
FAR2P1	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1262	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-208b-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1266-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-1275	0,018	1	Medium	mirCoX
NMRAL2P	miR-199b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2277-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-1226-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1539	0,018	1	Medium	mirCoX
ECEL1P2	miR-29a-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-1260a	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-2053	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-221-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
TCAM1P	miR-26b-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-299-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MROH3P	miR-223-3p	0,018	1	Medium	mirCoX

Cont. Tabela suplementar 2

Pseudogene	miRNA	Score de interação	Fontes	Tipo de score	Fontes
TCAM1P	miR-144-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
OR7E14P	miR-146a-5p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-197-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
MT1L	miR-141-3p	0,018	1	Medium	mirCoX
ZNF826P	miR-1273d	0,018	1	Medium	RepTar
DGCR5	miR-149-3p	0,017	1	Medium	PITA
DGCR5	miR-1225-3p	0,017	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-654-3p	0,017	1	Medium	PITA
MT1L	miR-939-5p	0,017	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1249-5p	0,017	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-515-3p	0,017	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-28-3p	0,017	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-671-5p	0,017	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-566	0,017	1	Medium	RepTar
MT1JP	miR-1225-3p	0,017	1	Medium	PITA
MT1L	miR-1237-3p	0,017	1	Medium	PITA
MT1L	miR-25-3p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-423-3p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-423-5p	0,016	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-1207-5p	0,016	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-187-5p	0,016	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-129-2-3p	0,016	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-129-5p	0,016	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-486-5p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-877-5p	0,016	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-504-3p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-328-5p	0,016	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-1237-3p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-425-3p	0,016	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-671-3p	0,016	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-194-3p	0,016	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-654-5p	0,016	1	Medium	PITA
CCDC162P	miR-939-5p	0,016	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-1207-3p	0,016	1	Medium	PITA
MT1L	miR-185-5p	0,015	1	Medium	PITA
ESPNP	miR-1225-5p	0,015	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-3180-3p	0,015	1	Medium	PITA
MT1L	miR-149-3p	0,015	1	Medium	PITA
MT1JP	miR-1306-5p	0,015	1	Medium	PITA
MROH3P	miR-194-3p	0,014	1	Medium	PITA
GUCY1B2	miR-17-3p	0,014	1	Medium	PITA
ZNF826P	miR-3180-3p	0,014	1	Medium	PITA

Tabela suplementar 3

miRNA	logFC	logCPM	PValue	FDR
hsa-miR-490-3p	-2,5	6,934	0,000	0,00188
hsa-miR-4732-3p	-2,4	7,312	0,000	0,00012
hsa-miR-4532	-2,1	7,911	0,000	0,00054
hsa-miR-206	-2,0	6,388	0,006	0,01926
hsa-miR-218-1-3p	-2,0	8,627	0,000	0,00000
hsa-miR-516a-5p	-1,9	8,601	0,001	0,00385
hsa-miR-6502-5p	-1,9	7,470	0,000	0,00183
hsa-miR-133b	-1,8	8,491	0,000	0,00091
hsa-miR-4521	-1,8	6,167	0,003	0,00946
hsa-miR-1294	-1,6	6,711	0,008	0,02311
hsa-miR-1258	-1,6	7,590	0,004	0,01267
hsa-miR-887-5p	-1,6	6,502	0,010	0,02867
hsa-miR-486-3p	-1,5	7,515	0,003	0,01174
hsa-miR-6892-5p	-1,5	9,533	0,000	0,00000
hsa-miR-605-5p	-1,5	6,334	0,014	0,03773
hsa-miR-184	-1,5	9,289	0,000	0,00026
hsa-miR-103a-2-5p	1,4	8,123	0,012	0,03392
hsa-miR-4728-3p	1,4	9,235	0,004	0,01318
hsa-miR-769-3p	1,5	9,096	0,002	0,00880
hsa-miR-196a-5p	1,5	10,060	0,000	0,00006
hsa-miR-210-5p	1,5	8,691	0,007	0,02233
hsa-miR-629-3p	1,6	9,623	0,000	0,00000
hsa-miR-939-5p	1,6	8,011	0,013	0,03428
hsa-miR-323a-3p	1,7	8,864	0,005	0,01604
hsa-miR-550a-5p	1,7	9,950	0,000	0,00024
hsa-miR-561-5p	1,7	8,056	0,020	0,04831
hsa-miR-1287-3p	1,8	9,667	0,000	0,00000
hsa-miR-760	1,8	9,039	0,004	0,01285
hsa-miR-153-3p	1,9	8,900	0,004	0,01415
hsa-miR-29b-1-5p	1,9	10,314	0,000	0,00000
hsa-miR-296-3p	1,9	8,145	0,013	0,03428
hsa-miR-130a-5p	1,9	7,803	0,006	0,01849
hsa-miR-7705	2,0	8,457	0,003	0,01060
hsa-miR-345-3p	2,0	7,173	0,020	0,04935
hsa-miR-491-3p	2,0	7,647	0,007	0,02201
hsa-miR-4742-3p	2,0	7,976	0,003	0,00992
hsa-miR-3607-3p	2,0	11,229	0,000	0,00000
hsa-miR-219a-5p	2,0	7,937	0,003	0,00973
hsa-miR-589-3p	2,1	8,973	0,000	0,00002
hsa-miR-654-5p	2,1	8,283	0,008	0,02356
hsa-miR-3687	2,1	7,253	0,019	0,04710
hsa-miR-3691-5p	2,1	6,853	0,019	0,04670
hsa-miR-134-3p	2,2	7,634	0,010	0,02955
hsa-miR-539-5p	2,2	9,248	0,000	0,00001

Cont. Tabela suplementar 3

miRNA	logFC	logCPM	PValue	FDR
hsa-miR-376a-3p	2,3	7,589	0,020	0,04857
hsa-miR-323b-3p	2,3	8,634	0,000	0,00036
hsa-miR-1254	2,4	7,478	0,004	0,01216
hsa-miR-5001-3p	2,4	6,129	0,013	0,03539
hsa-miR-4791	2,4	7,248	0,004	0,01306
hsa-miR-615-3p	2,5	8,515	0,004	0,01335
hsa-miR-4443	2,5	7,903	0,004	0,01267
hsa-miR-4473	2,5	7,278	0,003	0,01073
hsa-miR-377-3p	2,6	7,717	0,003	0,01084
hsa-miR-5699-3p	2,6	5,925	0,016	0,04082
hsa-miR-503-3p	2,6	8,125	0,001	0,00412
hsa-miR-376b-3p	2,6	7,651	0,003	0,01147
hsa-miR-31-3p	2,7	9,749	0,000	0,00125
hsa-miR-487a-3p	2,7	6,747	0,015	0,03805
hsa-miR-34a-3p	2,8	8,339	0,000	0,00017
hsa-miR-1251-5p	2,8	7,300	0,013	0,03412
hsa-miR-376a-5p	2,8	7,381	0,004	0,01318
hsa-miR-376b-5p	2,9	6,674	0,008	0,02359
hsa-miR-376c-5p	2,9	6,696	0,007	0,02071
hsa-miR-556-3p	2,9	7,052	0,002	0,00836
hsa-miR-4638-3p	2,9	7,970	0,000	0,00072
hsa-miR-4668-3p	2,9	8,796	0,000	0,00000
hsa-miR-1269a	2,9	10,155	0,000	0,00011
hsa-miR-548v	3,0	9,218	0,000	0,00001
hsa-miR-579-5p	3,0	7,021	0,001	0,00513
hsa-miR-33b-5p	3,0	9,517	0,000	0,00000
hsa-miR-767-5p	3,0	9,202	0,012	0,03305
hsa-miR-616-3p	3,0	8,308	0,000	0,00014
hsa-miR-1277-3p	3,0	8,304	0,000	0,00014
hsa-miR-1229-3p	3,1	7,762	0,000	0,00139
hsa-miR-3664-5p	3,2	6,480	0,007	0,02071
hsa-miR-556-5p	3,2	6,499	0,004	0,01251
hsa-miR-409-5p	3,2	9,521	0,000	0,00000
hsa-miR-3170	3,2	8,049	0,000	0,00001
hsa-miR-3189-3p	3,3	7,297	0,001	0,00255
hsa-miR-4664-3p	3,3	6,542	0,002	0,00717
hsa-miR-135b-3p	3,3	8,708	0,000	0,00000
hsa-miR-639	3,4	6,447	0,000	0,00163
hsa-miR-31-5p	3,4	9,747	0,000	0,00001
hsa-miR-188-3p	3,6	8,223	0,000	0,00000
hsa-miR-581	3,6	6,002	0,001	0,00249
hsa-miR-548s	3,7	6,104	0,001	0,00408
hsa-miR-577	3,7	9,151	0,000	0,00000

Cont. Tabela suplementar 3

miRNA	logFC	logCPM	PValue	FDR
hsa-miR-616-5p	3,8	9,243	0,000	0,00000
hsa-miR-1248	3,8	6,510	0,002	0,00697
hsa-miR-570-3p	3,8	6,878	0,000	0,00164
hsa-miR-643	4,0	6,304	0,000	0,00072
hsa-miR-301a-5p	4,1	9,440	0,000	0,00000
hsa-miR-137-3p	4,1	8,298	0,000	0,00089
hsa-miR-9-3p	4,2	9,875	0,000	0,00000
hsa-miR-2277-5p	4,2	7,750	0,000	0,00000
hsa-miR-4724-5p	4,3	8,165	0,000	0,00001
hsa-miR-105-5p	4,4	10,415	0,000	0,00056
hsa-miR-301b-3p	4,5	8,341	0,000	0,00000
hsa-miR-20b-3p	4,7	8,233	0,000	0,00006
hsa-miR-155-3p	5,3	7,491	0,000	0,00000
hsa-miR-147b-3p	5,3	8,813	0,000	0,00000
hsa-miR-183-3p	5,7	8,932	0,000	0,00000
hsa-miR-3136-5p	5,7	7,479	0,000	0,00000
hsa-miR-4652-5p	5,7	8,166	0,000	0,00005
hsa-miR-545-5p	12,5	5,916	0,000	0,00000
hsa-miR-3127-3p	13,2	5,818	0,000	0,00000
hsa-miR-6728-5p	13,3	6,299	0,000	0,00000
hsa-miR-4466	13,3	6,428	0,000	0,00000
hsa-miR-548au-3p	13,5	6,427	0,000	0,00000
hsa-miR-3662	13,7	6,121	0,000	0,00000
hsa-miR-4766-3p	13,7	6,132	0,000	0,00000
hsa-miR-365a-5p	13,8	7,148	0,000	0,00000
hsa-miR-6815-3p	13,8	6,255	0,000	0,00000
hsa-miR-3617-3p	14,3	7,362	0,000	0,00000

FC: *fold change*

Tabela Suplementar 4. Vias moleculares identificadas em adenocarcinoma pulmonar.

Genes: indica vias moleculares contendo genes regulados pelos miRNAs identificados e que interagem com pseudogenes validados.

Pathway_ID	Name	Source	p-value	q-value Bonferroni	q-value FDR B&H	q-value FDR B&Y	Hit Count in Query List	Genes	Hit Count in Genome
M5889	Ensemble of genes encoding extracellular matrix and extracellular matrix-associated proteins	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	3,76E-45	1,06E-41	1,06E-41	8,99E-41	325	2	1028
M5885	Ensemble of genes encoding ECM-associated proteins including ECM-affiliated proteins, ECM regulators and secreted factors	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	2,93E-23	8,23E-20	4,11E-20	3,50E-19	219	2	753
M5884	Ensemble of genes encoding core extracellular matrix including ECM glycoproteins, collagens and proteoglycans	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	4,50E-20	1,26E-16	4,21E-17	3,58E-16	106	-	275
M3008	Genes encoding structural ECM glycoproteins	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	3,05E-15	8,55E-12	2,14E-12	1,82E-11	78	-	196
1270244	Extracellular matrix organization	BioSystems: REACTOME	9,56E-10	2,68E-06	5,37E-07	4,57E-06	91	2	298
M3468	Genes encoding enzymes and their regulators involved in the remodeling of the extracellular matrix	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	6,50E-09	1,82E-05	3,04E-06	2,59E-05	76	1	238
172847	Protein digestion and absorption	BioSystems: KEGG	3,92E-08	1,10E-04	1,57E-05	1,34E-04	39	1	90
M5880	Genes encoding proteins affiliated structurally or functionally to extracellular matrix proteins	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	1,48E-07	4,16E-04	5,19E-05	4,42E-04	58	1	171
1269544	GPCR ligand binding	BioSystems: REACTOME	1,58E-06	4,42E-03	4,91E-04	4,18E-03	114	1	455
83053	Neuroactive ligand-receptor interaction	BioSystems: KEGG	3,36E-06	9,42E-03	9,42E-04	8,02E-03	78	-	278
1269241	Complement cascade	BioSystems: REACTOME	4,60E-06	1,29E-02	1,17E-03	9,99E-03	26	-	54
1270257	Degradation of the extracellular matrix	BioSystems: REACTOME	5,88E-06	1,65E-02	1,38E-03	1,17E-02	41	-	112
1269010	Diseases of glycosylation	BioSystems: REACTOME	1,23E-05	3,44E-02	2,65E-03	2,25E-02	34	2	86
1383049	Diseases associated with O-glycosylation of proteins	BioSystems: REACTOME	1,47E-05	4,12E-02	2,95E-03	2,51E-02	27	1	60
83073	Complement and coagulation cascades	BioSystems: KEGG	1,64E-05	4,59E-02	3,06E-03	2,61E-02	32	-	79
1269340	Hemostasis	BioSystems: REACTOME	4,67E-05	1,31E-01	8,18E-03	6,97E-02	143	3	640
1268734	O-linked glycosylation	BioSystems: REACTOME	6,20E-05	1,74E-01	1,02E-02	8,71E-02	40	1	116
1270247	Assembly of collagen fibrils and other multimeric structures	BioSystems: REACTOME	3,14E-04	8,82E-01	4,90E-02	4,17E-01	25	-	60

Cont. Tabela Suplementar 4

Pathway_ID	Name	Source	p-value	q-value Bonferroni	q-value FDR B&H	q-value FDR B&Y	Hit Count in Query List	Genes	Hit Count in Genome
1269897	Binding and Uptake of Ligands by Scavenger Receptors	BioSystems: REACTOME	3,34E-04	9,38E-01	4,94E-02	4,20E-01	22	-	49
M5883	Genes encoding secreted soluble factors	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	3,72E-04	1,04E+00	5,22E-02	4,44E-01	85	-	344
1270245	Collagen formation	BioSystems: REACTOME	4,09E-04	1,15E+00	5,47E-02	4,66E-01	33	-	93
1269243	Creation of C4 and C2 activators	BioSystems: REACTOME	8,43E-04	2,36E+00	1,08E-01	9,15E-01	13	-	21
1269570	Class B/2 (Secretin family receptors)	BioSystems: REACTOME	1,34E-03	3,75E+00	1,57E-01	1,34E+00	32	-	93
1269242	Initial triggering of complement	BioSystems: REACTOME	1,35E-03	3,78E+00	1,57E-01	1,34E+00	16	-	31
1269373	Cell surface interactions at the vascular wall	BioSystems: REACTOME	1,53E-03	4,28E+00	1,71E-01	1,46E+00	43	2	143
1268763	Neuronal System	BioSystems: REACTOME	1,78E-03	5,00E+00	1,92E-01	1,64E+00	84	2	351
1270246	Collagen biosynthesis and modifying enzymes	BioSystems: REACTOME	2,55E-03	7,16E+00	2,65E-01	2,26E+00	26	-	70
1269868	Muscle contraction	BioSystems: REACTOME	2,67E-03	7,48E+00	2,67E-01	2,28E+00	55	-	204
1270258	Activation of Matrix Metalloproteinases	BioSystems: REACTOME	3,91E-03	1,10E+01	3,78E-01	3,22E+00	16	-	33
M3005	Genes encoding collagen proteins	MSigDB C2 BIOCARTA (v6.0)	4,33E-03	1,21E+01	4,05E-01	3,45E+00	19	-	44
1269545	Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)	BioSystems: REACTOME	4,92E-03	1,38E+01	4,41E-01	3,75E+00	77	-	322
1269546	Peptide ligand-binding receptors	BioSystems: REACTOME	5,03E-03	1,41E+01	4,41E-01	3,75E+00	51	1	188
1269246	Classical antibody-mediated complement activation	BioSystems: REACTOME	6,36E-03	1,78E+01	5,41E-01	4,60E+00	10	-	15
PW:0000244	Angiotensin II signaling	Pathway Ontology	6,93E-03	1,95E+01	5,41E-01	4,61E+00	8	-	10
1269571	Calcitonin-like ligand receptors	BioSystems: REACTOME	6,93E-03	1,95E+01	5,41E-01	4,61E+00	8	-	10
1383052	Defective GALNT12 causes colorectal cancer 1 (CRCS1)	BioSystems: REACTOME	7,33E-03	2,06E+01	5,41E-01	4,61E+00	11	-	18
1383051	Defective GALNT3 causes familial hyperphosphatemic tumoral calcinosis (HFTC)	BioSystems: REACTOME	7,33E-03	2,06E+01	5,41E-01	4,61E+00	11	-	18
1383050	Defective C1GALT1C1 causes Tn polyagglutination syndrome (TNPS)	BioSystems: REACTOME	7,33E-03	2,06E+01	5,41E-01	4,61E+00	11	-	18
1268821	Potassium Channels	BioSystems: REACTOME	7,80E-03	2,19E+01	5,61E-01	4,78E+00	32	2	100

Cont. Tabela Suplementar 4

Pathway_ID	Name	Source	p-value	q-value Bonferroni	q-value FDR B&H	q-value FDR B&Y	Hit Count in Query List	Genes	Hit Count in Genome
1269368	Formation of Fibrin Clot (Clotting Cascade)	BioSystems: REACTOME	1,19E-02	3,32E+01	8,31E-01	7,08E+00	17	-	39
1268736	O-linked glycosylation of mucins	BioSystems: REACTOME	1,26E-02	3,55E+01	8,65E-01	7,37E+00	24	-	67
1470926	Collagen chain trimerization	BioSystems: REACTOME	1,38E-02	3,88E+01	9,12E-01	7,77E+00	19	-	47
1269371	Common Pathway of Fibrin Clot Formation	BioSystems: REACTOME	1,40E-02	3,92E+01	9,12E-01	7,77E+00	12	-	22
1269898	Scavenging of heme from plasma	BioSystems: REACTOME	1,51E-02	4,24E+01	9,63E-01	8,20E+00	11	-	19
138007	PLK1 signaling events	BioSystems: Pathway Interaction Database	1,91E-02	5,36E+01	1,19E+00	1,01E+01	18	1	44
1268737	Termination of O-glycan biosynthesis	BioSystems: REACTOME	2,10E-02	5,90E+01	1,28E+00	1,09E+01	13	-	26
1270259	Collagen degradation	BioSystems: REACTOME	2,63E-02	7,39E+01	1,57E+00	1,34E+01	17	-	41
1270325	Interaction between L1 and Ankyrins	BioSystems: REACTOME	2,74E-02	7,69E+01	1,60E+00	1,36E+01	14	1	30
1269820	Mitotic Prometaphase	BioSystems: REACTOME	3,15E-02	8,83E+01	1,80E+00	1,53E+01	33	-	111
1269821	Resolution of Sister Chromatid Cohesion	BioSystems: REACTOME	4,16E-02	1,17E+02	2,34E+00	1,99E+01	31	-	103

