

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
FIBROTIČNI PROCESI V PLJUČIH – METAANALIZA
PODATKOV TRANSKRIPTOMA

NIKA TESTEN

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Fibrotični procesi v pljučih – metaanaliza podatkov
transkriptoma**

(Fibrotic Processes in Lungs – Meta-analysis of the Transcriptome Data)

Ime in priimek: Nika Testen

Študijski program: Bioinformatika

Mentor: doc. dr. Peter Juvan

Somentor: doc. dr. Katja Lakota

Koper, avgust 2019

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Nika TESTEN

Naslov zaključne naloge: Fibrotični procesi v pljučih – metaanaliza podatkov transkriptoma

Kraj: Koper

Leto: 2019

Število listov: 94

Število slik: 14

Število tabel: 20

Število prilog: 4

Št. strani prilog: 40

Število referenc: 39

Mentor: doc. dr. Peter Juvan

Somentorica: doc. dr. Katja Lakota

Ključne besede: pljučna fibroza, sistemska skleroza, idiopatska pljučna fibroza, sarkoidoza, ekspresija genov, primerjalna funkcijska genomika

Izvleček: V nalogi smo obravnavali gensko ekspresijo treh bolezni (sistemske skleroze z izraženo pljučno fibrozo (SSc-PF), idiopatske pljučne fibroze (IPF) in progresivne fibrotične sarkoidoze), katerih manifestacija obsega tudi pljučno fibrozo. S pomočjo bioinformatičnih orodij BRB-ArrayTools, String in BioVenn smo preučili podatke iz javno dostopnih podatkovnih baz. Opravili smo analizo tako na nivoju diferenčne izraženosti (DE) genov kot tudi na nivoju skupin genov, vnaprej določenih glede na biološke poti iz baz KEGG, BioCarta in eksperimentalno potrjenih transkripcijskih faktorjev. Z analizo DE genov smo našli 7 DE genov v preseku vseh treh bolezni, kar 541 v preseku med SSc-PF in IPF, 3 med SSc-PF in sarkoidozo ter prazen presek med IPF in sarkoidozo. Pri SSc-PF in IPF je bilo med DE geni veliko povišanih proteinov izvenceličnega matriksa, kolagenov in matriksnih metaloproteinaz, pri obogatenih poteh pa izstopa biosinteza steroidov. Na drugi strani smo pri sarkoidozi našli veliko DE genov iz družine HLA ter obogatenih poti, vezanih na T in B celice in pri analizi transkripcijskih faktorjev gene, povezane s SMAD, NF- κ B in STAT. Ugotovili smo (i) da si bolezni delijo nekatere skupne biološke mehanizme, (ii) da si SSc-PF in IPF delita veliko DE genov in obogatenih poti in (iii) da je število skupnih DE genov ter obogatenih genskih skupin med SSc-PF in IPF opazno večje kot med omenjenima v primerjavi s sarkoidozo. Zaključki se skladajo z znanjem o patogenezi bolezni, da gre pri IPF za pretežno fibrotično motnjo, pri sarkoidozi za sistemsko vnetno bolezen, SSc-PF pa se uvršča nekam med njiju.

Key words documentation

Name and SURNAME: Nika TESTEN

Title of the final project paper: Fibrotic Processes in Lungs – Meta-analysis of the Transcriptome Data

Place: Koper

Year: 2019

Number of pages: 94 Number of figures: 14 Number of tables: 20

Number of appendix: 4 Number of appendix pages: 40

Number of references: 39

Mentor: Assist. Prof. Peter Juvan, PhD

Co-Mentor: Assist. Prof. Katja Lakota, PhD

Keywords: pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, gene expression, comparative functional genomics

Abstract: This final paper discusses gene expression of three diseases (systemic sclerosis (SSc-PF), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive fibrotic sarcoidosis), which can all manifest as a pulmonary fibrosis. Using bioinformatics tools BRB-ArrayTools, String and BioVenn we studied data from publicly accessible databases. We performed an individual gene analysis as well as gene set analysis based on predetermined biological pathways from KEGG, BioCarta and experimentally verified transcription factors. The analysis of differentially expressed (DE) genes showed 7 DE genes that are shared by all three diseases, 541 genes shared by SSc-PF in IPF, 3 genes that can be found in SSc-PF and sarcoidosis, whereas IPF and sarcoidosis don't share any DE genes. The SSc-PF and IPF's DE genes contain a lot of upregulated extracellular matrix proteins, collagen genes and matrix metalloproteinases, and steroid biosynthesis stands out in enriched pathways. On the other hand, there were a lot of DE genes from the HLA family and pathways, that are linked to T and B cells, found in sarcoidosis. When analysing transcription factors in sarcoidosis genes connected to SMAD, NF- κ B and STAT were found. We concluded (i) that the diseases share some biological mechanisms, (ii) that SSc-PF and IPF share a significant amount of DE genes and enriched pathways, (iii) that the number of mutual DE genes and enriched pathways between SSc-PF and IPF is noticeably larger than if comparing them to sarcoidosis. The results are in accordance with known pathogenesis of

the diseases - IPF is mostly a fibrotic disease, sarcoidosis is a systemic inflammatory disease and SSc-PF falls in between both.

ZAHVALA

Na tem mestu se želim zahvaliti vsem, ki so pripomogli k izdelavi zaključne naloge:

mentorjema doc. dr. Petru Juvanu in doc. dr. Katji Lakota za strokovne usmeritve, potrpežljive razlage in izjemno odzivnost;

Simonu Gorencu, Katjuši Mrak Poljšak in Petri Potočar za tehnične nasvete;

mami, očiju in babi Veri za finančno pomoč in stalne opomnike, da je potrebno dokončati začetno;

Begovim za spodbudno študijsko okolje;

in Gašperju za vlivanje poguma, razumevanje in podporo.

Obkrožena s takimi ljudmi verjamem, da je vse mogoče.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD IN BIOLOŠKO OZADJE PROBLEMA	1
1.1	Pljučna fibroza	2
1.2	Sistemska skleroza	3
1.3	Idiopatska pljučna fibroza	4
1.4	Sarkoidoza	5
1.5	Povzetek značilnosti vseh treh bolezni	6
1.6	Namen naloge	7
1.7	Hipoteze	7
2	RAZISKOVALNA METODOLOGIJA	8
2.1	Študija GSE48149	8
2.2	Študija GSE19976	8
2.3	Uporabljeni orodja	9
2.3.1	BRB-ArrayTools	9
2.3.2	BioVenn	9
2.3.3	String	10
2.4	Izbira podatkov	10
2.5	Predprocesiranje in transformacija podatkov	11
2.6	Analiza podatkov	13
2.6.1	Primerjava razredov na nivoju diferencialno izraženih genov	13
2.6.2	Primerjava razredov na nivoju skupin	13
2.7	Vizualizacija rezultatov	14
3	REZULTATI	15
3.1	Diferenčno izraženi geni	16
3.2	Obogatene KEGG poti	22
3.3	Obogatene BioCarta poti	24
3.4	Transkripcijski faktorji	26
4	RAZPRAVA	29
5	ZAKLJUČEK	34
6	LITERATURA	35

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 1 Strnjen prikaz značilnosti IPF, SSc in sarkoidoze	6
Tabela 2 Strnjen prikaz poteka raziskave	10
Tabela 3 Število obogatenih genskih skupin pri KEGG analizi glede na posamezne statistike	22
Tabela 4 Število obogatenih genskih skupin pri BioCarta analizi glede na posamezne statistike	24
Tabela 5 Število obogatenih genskih skupin pri analizi transkripcijskih faktorjev glede na posamezne statistike	26

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1 Shema celjenja ran in fibroze	1
Slika 2 Zdrava in fibrotična pljuča	2
Slika 3 Vennov diagram presekov treh seznamov genov (oziroma skupin)	11
Slika 4 Škatle z brki pred in po normalizaciji	12
Slika 5 Razsevni grafikoni pri vseh treh kontrastih.....	15
Slika 6 Število DE genov in izraženost po posameznih kontrastih	16
Slika 7 Eulerjev diagram vseh DE genov	17
Slika 8 String analiza 25 najbolj diferenčno izraženih genov pri SSc-PF/zdravo.....	19
Slika 9 String analiza 25 najbolj diferenčno izraženih genov pri IPF/zdravo	20
Slika 10 String analiza 25 najbolj diferenčno izraženih genov pri FS/SLS	21
Slika 11 Eulerjev diagram obogatenih KEGG poti	22
Slika 12 Eulerjev diagram obogatenih BioCarta poti.....	25
Slika 13 Eulerjev diagram transkripcijskih faktorjev	27
Slika 14 KEGG shema biosinteze steroidov	31

KAZALO PRILOG

Priloga A – Diferenčno izraženi geni

Priloga B – KEGG poti

Priloga C – BioCarta poti

Priloga D – Transkripcijski faktorji

SEZNAM KRATIC

ang. – angleško

DE – (ang. *differentially expressed*); diferenčno izraženi geni

FC – (ang. *fold change*); razmerje spremembe intenzitete signala

FDR – (ang. *false discovery rate*); stopnja lažnega odkritja

FS – (ang. *fibrotic sarcoidosis*); fibrotična oblika sarkoidoze

HRCT – (ang. *high-resolution computed tomography*); visokoločljivostna računalniška tomografija

ILD – (ang. *interstitial lung disease*); intersticijske pljučne bolezni

IPAH – (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*); idiopatska pljučna arterijska hipertenzija

IPF – (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*); idiopatska pljučna fibroza

PF – (ang. *pulmonary fibrosis*); pljučna fibroza

SLS – (ang. *self-limiting sarcoidosis*); samoomejujoča oblika sarkoidoze

SSc – (ang. *systemic sclerosis*); sistemska skleroza

SSc-PAH – sistemska skleroza z izrazito izraženo pljučno arterijsko hipertenzijo

SSc-PF – sistemska skleroza z izrazito izraženo pljučno fibrozo

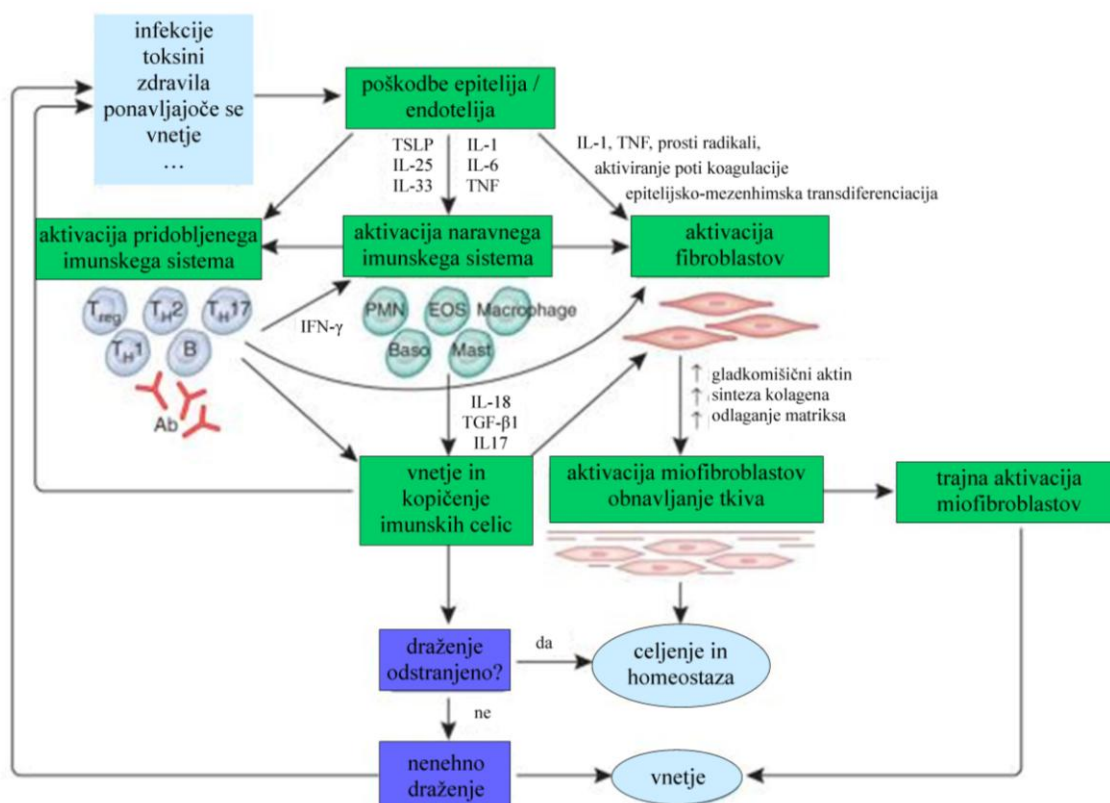
TF – transkripcijski faktorji

Th1 – (ang. *T helper cell type 1*); celica T pomagalka tipa 1

Th2 – (ang. *T helper cell type 2*); celica T pomagalka tipa 2

1 UVOD IN BIOLOŠKO OZADJE PROBLEMA

Fibroza se pojavi ob prekomernem celjenju poškodbe, kar vodi v zadebeljevanje in/ali brazgotinjenje različnih tkiv. Patofiziološko gre pri tem za prekomerno kopičenje proteinov izvenceličnega matriksa (vključno s kolagenom). Lahko se pojavi kot odgovor na kronične vnetne reakcije, ki so posledica raznih dražljajev – trajne okužbe, avtoimunske reakcije, alergije, draženje kemičnih snovi, radiacije in poškodbe tkiva. Shematičen prikaz procesa je prikazan na Slika 1. Čeprav se etiološke in klinične manifestacije med fibrotičnimi motnjami precej razlikujejo, je večini skupno proizvodnje rastnih faktorjev, proteolitičnih encimov, angiogenetskih faktorjev in fibrogenskih citokinov, ki stimulirajo odlaganje elementov vezivnega tkiva ter tako postopoma preoblikujejo in uničijo običajno strukturo tkiva (Wynn, 2008).



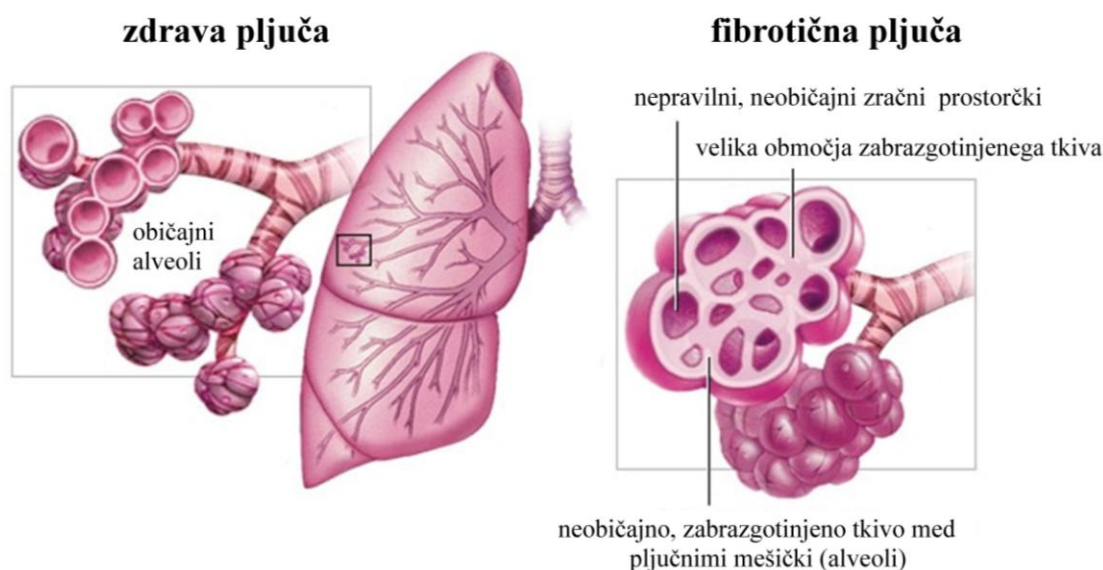
Slika 1 Shema celjenja ran in fibroze

Poškodba epitelijske in/ali endotelija, ki jo povzročajo različni dejavniki, sproži zapletene medsebojno povezane mehanizme celjenja ran, da se hitro obnovi homeostaza. Najprej se sproži koagulacijska pot, ki začne zaustavljati izgubo krvi, sledi ji akutno vnetje in aktivacija prirojenih imunskih mediatorjev (makrofagov, nevtrofilcev in dendritskih celic). Citokini prirojenega imunskega odziva in epitelijski citokini posledično vplivajo na aktivacijo pridobljenega imunskega sistema. Vnetni in imunski mediatorji (citokini, kemokini in prosti radikali) poskušajo odpraviti vzrok, tako da aktivirajo fibroblaste v miofibroblaste, ki aktivirajo angiogenezo in nastanek komponent izvenceličnega matriksa. Če so miofibroblasti trajno aktivirani, pride do prekomernega nabiranja izvenceličnega matriksa, končna faza tega pa je fibroza (Wynn & Ramalingam, 2012).

1.1 Pljučna fibroza

Intersticijske pljučne bolezni (ang. *interstitial lung disease*, v nadaljevanju ILD) so redke bolezni z mnogimi skupnimi kliničnimi in patofiziološkimi značilnostmi in različno etiologijo in prognozo. Idiopatska pljučna fibroza je prototipska ILD s progresivnim fibrotičnim potekom, medtem ko samo nekaj odstotkov bolnikov s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi (kot so revmatoidni artritis, sistemska skleroza, polimiozitis) razvije ILD. ILD s progresivnim fibrotičnim potekom se pojavi tudi pri nekaterih drugih boleznih, kot je sarkoidoza, ali po izpostavitvi določenim okoljskim dejavnikom (azbestoza, silikoza).

Pljučna fibroza (ang. *pulmonary fibrosis*, v nadaljevanju PF) je bolezen, ki se pojavi, ko sinteza izvenceličnega matriksa preseže hitrost njegove razgradnje, pri čemer fibrotično tkivo postopoma zamenjuje zdrav pljučni parenhim. To je ireverzibilen proces in znak trajne strukturne spremembe, ki vodi v disfunkcijo organa. Razlika med zdravimi in fibrotičnimi pljuči je predstavljena na Slika 2. Fibrotična pljuča imajo zmanjšano elastičnost in onemogočajo normalno oksigenacijo krvi.



Slika 2 Zdrava in fibrotična pljuča

Na levi strani so prikazana zdrava pljuča z običajnimi alveoli. Na desni je prikazano, kako je tkivo okrog in med alveoli zabrazgotinjeno, zadebeljeno (Mayo clinic).

Simptomi PF obsegajo zasoplost, dispnejo, bolečine v prsih, kronični suh kašelj, utrujenost in šibkost, izgubo apetita in hitro izgubo teže. Bolniki imajo močno zmanjšano toleranco za napor, kar posledično povzroča pomembno zmanjšanje kvalitete njihovega življenja.

Pri poslušanju pljuč s stetoskopom navadno zaznamo sklerofonijo - slišimo značilno pokanje na koncu vdih. Rentgenska slika prsnega koša lahko pokaže anomalije, čeprav ta preiskava včasih ne pokaže rezultatov. Visokoločljivostna računalniška tomografija (ang. *high-resolution computed tomography*, v nadaljevanju HRCT) pogosto poda značilne vzorce. Diagnoza je lahko potrjena tudi z biopsijo.

PF se lahko pojavi zaradi številnih dejavnikov. Velikokrat so vzrok dolgotrajna izpostavljenost določenim toksinom (silicijev prah, azbestna vlakna, ...), kronične bolezni (revmatoidni artritis, lupus, ...) ali sevanje. Pljučno tkivo lahko poškodujejo tudi nekatera zdravila, na primer citostatiki (med najbolj pulmotoksičnimi je bleomicin), zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa (amiodaron), nekateri antibiotiki (nitrofurantoin, etambutol, ...) ali kortikosteroidi (rituksimab, sulfasalazin, ...). Najpogosteje pa vzrok ni znan; takrat govorimo o idiopatski pljučni fibrozi (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, v nadaljevanju IPF).

Dejavniki, zaradi katerih so nekateri ljudje bolj dovzetni za PF, so naslednji:

- a. starost: čeprav so PF diagnosticirali tudi pri otrocih in dojenčkih, je bolj verjetno, da se bo motnja razvila pri starejših odraslih;
- b. kajenje: precej več kadilcev in bivših kadilcev razvije PF kot ljudje, ki nikoli niso kadili;
- c. nekateri poklici: povečano tveganje za razvoj PF je opaženo pri ljudeh, ki opravljajo poklice iz področij rudarstva, gradbeništva in kmetijstva;
- d. rak: zdravljenje s sevanjem ali uporaba določenih kemoterapevtskih zdravil lahko poveča tveganje za nastanek PF;
- e. genetska predispozicija: nekatere vrste PF se pogosteje pojavljajo v družinah (Wilson & Wynn, 2009).

V nadaljevanju so predstavljene tri bolezni – idiopatska pljučna fibroza, sistemska skleroza in sarkoidoza – katerih manifestacija obsega tudi pljučno fibrozo. Kljub temu, da gre v vseh primerih za kopičenje veziva, se bolezni in mehanizmi, ki vodijo v klinične znake, precej razlikujejo.

1.2 Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (ang. *systemic sclerosis*, v nadaljevanju SSc) je sistemska avtoimunska bolezen vezivnega tkiva z relativno redko pojavnostjo (v Sloveniji je letna incidenca vseh oblik SSc ocenjena na 26 primerov na milijon prebivalcev (Košnik, 2011)).

Bolezen etiološko ni opredeljena, opazen je patološki odziv žilja in imunskega sistema. Pojavlja se pretežno med 30. in 60. letom starosti in je devetkrat pogostejša pri ženskah kot pri moških. Opisani so tudi primeri pojavljanja znotraj družin, ki kažejo na mogoč vpliv dednosti pri nastanku bolezni.

Pri SSc je običajno klinično vidna fibrotična sprememba kože distalnih delov prstov oziroma okončin, okvarjeno je tudi žilje. Pri nekaterih bolnikih se pojavlja predvsem fibroza notranjih organov (pljuča, gastrointestinalni trakt). SSc ne poteka nujno progresivno – pri nekaterih bolnikih miruje ali pa celo pride do spontanega izboljšanja stanja. Pri difuzni kožni obliki je prognoza slabša (55 odstotno desetletno preživetje), pri omejeni kožni obliki pa boljša (71 odstotno). Slabšo prognozo imajo moški, starejše ženske ter bolniki z renealno krizo in hudo pljučno hipertenzijo (Košnik, 2011). Trenutno je pljučna prizadetost vodilni vzrok za obolevnost in smrtnost bolnikov s SSc (renalne krize namreč uspešno zdravijo z ACE (ang. *angiotensin-converting-enzyme*; angiotenzin pretvarjajoči encim) inhibitorji). Zdravila delimo na tista, s katerimi modificiramo potek bolezni ter tista, s katerimi lajšamo njene simptome. Pri zdravljenju vnetnih bolezni pljučnega intersticija uporabljamo ciklofosamid in mikofenolat mofetil.

1.3 Idiopatska pljučna fibroza

IPF je definirana kot kronična progresivna fibrotičnaILD (Bagnato & Harari, 2015). Čeprav je redka, je najpogostejša med tako imenovanimi difuznimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (Osolnik, 2017).

Že poimenovanje nam pove, da je etiologija neznana (*idiopatski* pomeni, da je vzrok neznan). Domnevajo, da je vzrok virusna okužba ali neznan zunanji faktor, ki sproži napredujoč fibrozirajoči alveolitis. Primarna je okvara alveolnih epitelnih celic. Njihovi citokini pritegnejo in aktivirajo fibroblaste, da se pretvorijo v miofibroblaste, ti pa izločajo izvencelični matriks. V procesu fibroziranja ima vlogo tudi povečana navzočnost oksidantov in proteaz ter pomanjkanje antioksidantov, zlasti glutationa (Košnik, 2011).

Prevalenca je okrog 10 do 15 na 100.000 prebivalcev (Košnik, 2011). Najpogosteje obolevajo moški med 60. in 75. letom starosti (Herzog, 2014).

Prognoza je izredno neugodna. Bolniki z IPF so nekdanj živeli največ 4 leta po postavitvi diagnoze, sedaj pa z zgodnjo diagnozo in agresivnim zdravljenjem preživijo nad 10 let. Mediana preživetja je 3 leta. Naravni potek bolezni se med posameznimi bolniki lahko precej razlikuje, predvsem pa je zelo nepredvidljiv (Košnik, 2011).

Manjši delež bolnikov utrpi akutne eksacerbacije – nepredvidljiva poslabšanja v toku poteka bolezni. Poslabša se dispneja, na rentgenski sliki so opazni novi infiltrati, histološko se vidi vzorec difuzne alveolarne okvare in kronične pljučnice. Poslabšanja zdravimo z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov in citostatikom.

Natančna postavitev diagnoze je zahtevna, nujno je sodelovanje več specialistov. Izvaja se rentgensko slikanje prsnega koša, biopsija pljučnega tkiva (ki je invaziven poseg in prinaša tudi določena tveganje za akutno poslabšanje po posegu (Osolnik, 2017)), ključno vlogo pa ima HRCT. V diferencialni diagnostiki se izloča intersticijske bolezni znane etiologije, sistemske bolezni veziva in kronično kongestijo (Košnik, 2011).

Glavni namen zdravljenja IPF je upočasnitev napredovanja bolezni oziroma upočasnitev slabšanja pljučne funkcije. Uspešno zdravljenje lahko dosežemo le, ko je bolezen še v zelo zgodnji fazi. Pri večini bolnikov je ob koncu življenja potrebno trajno zdravljenje s kisikom na domu in podporno zdravljenje kašlja ter spremljajočih bolezni (srčnega popuščanja). Za posamezne bolnike, mlajše od 65 let, je edina možnost podaljšanja preživetja presaditev pljuč (Košnik, 2011).

1.4 Sarkoidoza

Sarkoidoza (ang. *sarcoidosis*) je večorganska bolezen, za katero je značilen nastanek golih epiteliodnih granulomov. Bolezen se običajno pojavi v pljučih (slednja so prizadeta pri več kot devetdeset odstotkih bolnikov), hilusnih bezgavkah, očeh in koži, redkeje pa so prizadeta jetra, vranica, bezgavke, žleze slinavke, srce, živčni sistem, mišice in drugi organi.

Etiologija je neznana; najbolj verjetna je hipoteza, da gre za posledico izpostavljenosti genetsko občutljivih oseb specifičnim dejavnikom iz okolja. Gre za stanje, povzročeno zaradi kompleksnih genetskih dovzetnosti granulomogeneze, sprožene zaradi neznanega antigena preko vdihavanja. Proliferirajo T celice, ki izločajo Th1 citokine, posledica pa je razvoj granulomov (Košnik, 2011).

Pojavlja se po vsem svetu, pri obeh spolih, vseh rasah (čeprav je bila pri belcih v primerjavi z Afroameričani ugotovljena večja incidenca bolezni v I. fazi, je skupno število obolelih v III. in IV. fazi med obema rasama podobno (Patterson & Streck, 2013)) in v vseh starostih. Včasih se bolezen pojavlja v družini. Dvakrat do štirikrat je pogostejša med homozigotnimi kot heterozigotnimi dvojčki. Običajno zbole vajo mlajši odrasli med 20. in 29. letom, pogosteje ženske (Košnik, 2011).

V Sloveniji je vsako leto diagnosticiranih vsaj 60 novih bolnikov s sarkoidozo (Šuškovič, 2001). Pri skoraj polovici bolnikov bolezen poteka asimptomatsko in se odkrije z naključnim slikanjem pljuč. Natančna diagnoza je postavljena, ko se v tkivu, odvzetem z bronhoskopsko pljučno biopsijo, uspe histološko potrditi granulome. Ob tem je potrebno izključiti znane vzroke za nastanek granulomov in lokalno sarkoidno reakcijo (Košnik, 2011).

Najpomembnejša je odločitev, ali bolnika zdraviti ali ne. Ker lahko sarkoidoza spontano regresira, večina priporočil vsebuje začetno obdobje opazovanja brez zdravljenja, če je to le mogoče (Šuškovič, 2001).

Prognoza je dobra, umrljivost je manj kot enoodstotna (Košnik, 2011). Pri večini pacientov s pljučno sarkoidozo bolezen spontano preide v remisijo z minimalno škodo na preostalih organih in ugodnim dolgoročnim izidom. Kljub temu do 20 % bolnikov kot odgovor na vnetje dolgoročno razvije PF (Patterson & Strek, 2013).

1.5 Povzetek značilnosti vseh treh bolezni

V Tabela 1 so povzete značilnosti IPF, SSc in sarkoidoze glede na etiologijo, diagnostiko, karakteristike tipičnih bolnikov, prizadete organe, potek bolezni in prognozo.

Tabela 1 Strnjen prikaz značilnosti IPF, SSc in sarkoidoze

	SSc	IPF	sarkoidoza
Etiologija	neznana	neznana	neznana
Diagnostika	fibrotično spremenjena koža; spremembe pljučnega intersticija; spremembe žilja (Raynaudov fenomen, teleangiktazije, razjede); pristnost avtoprotiteles	RTG, biopsija, HRCT	biopsija; histološka potrditev granulomov
Bolniki	med 30. in 60. letom; pogosteje ženske	po 50. letu; pogosteje moški	med 20. in 29. letom; pogosteje ženske
Prizadeti organi	multiorganska bolezen; koža, prebavila, pljuča	pljuča	multiorganska bolezen; 90 % pljuča, tudi hilusne bezgavke, oči, koža
Potek	ne linearno progresiven	progresiven	80 % samoomejujoč, 20 % progresiven
Prognoza	srednje ugodna; difuzna kožna oblika je v primerjavi z omejeno kožno obliko slabša	slaba; mediana preživetja 3 leta	dobra; umrljivost manj kot enoodstotna

1.6 Namen naloge

Za vse tri opisane bolezni (IPF, SSc in sarkoidoza), ki se manifestirajo kot pljučna fibroza (t.j. prekomerno nabiranje izvenceličnega matriksa), želimo v tkivu pljuč pokazati:

- i. spremembe v izraženosti genov in obogatenosti bioloških poti, ki so skupne vsem trem boleznim
- ii. spremembe v izraženosti genov in obogatenosti bioloških poti, ki so specifične za posamezno bolezen.

Skupni faktorji, ki jih želimo najti, nam bodo namreč pomagali odkriti biološke mehanizme, vključene v razvoj PF, ne glede na primarni vzrok njenega nastanka. Različni faktorji pa bodo pokazatelji tistih mehanizmov, ki so specifični za posamezno bolezen in potencialno prispevajo k drugačnemu poteku bolezni.

1.7 Hipoteze

H1: Za nastanek pljučne fibroze obstajajo različni biološki mehanizmi, ki niso specifični za posamezno bolezen.

H2: Spremembe v izraženosti genov in obogatenosti genskih skupin pri sistemske sklerozi z izrazito izraženo pljučno fibrozo (SSc-PF) in idiopatski pljučni fibrozi (IPF) so med seboj podobne in specifične za fibroblaste.

H3: Spremembe v izraženosti genov in obogatenosti genskih skupin pri primerjavi med fibrotično (FS) in samoomejujočo obliko sarkoidoze (SLS) so nespecifične za fibroblaste in hkrati različne od sprememb pri sistemske sklerozi z izrazito izraženo pljučno fibrozo (SSc-PF) in idiopatski pljučni fibrozi (IPF).

2 RAZISKOVALNA METODOLOGIJA

Za analizo smo uporabili surove podatke iz študij Hsu (2011) in Lockstone (2010), ki so prosto dosegljivi na portalu NCBI. Surovi podatki iz študije Hsu (2011) so dostopni preko referenčne številke GSE19976, podatki iz študije Lockstone (2010) pa preko referenčne številke GSE19976.

2.1 Študija GSE48149

Raziskovalci so v študiji Hsu (2011) primerjali izražanje genov med petimi razredi vzorcev pljučnih tkiv, ki jim je bila predhodno določena ustrezna diagnoza. Tkiva s sistemsko sklerozo so razdelili v dve podskupini: tista z izrazito prevladujočim fenotipom pljučne fibroze (v nadaljevanju SSc-PF) in tista z močno izraženim fenotipom pljučne arterijske hipertenzije (ang. *pulmonary arterial hypertension*; v nadaljevanju SSc-PAH). Razreda tkiv so nato primerjali s tkivi z IPF, tkivi z idiopatsko pljučno arterijsko hipertenzijo (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*; v nadaljevanju IPAH) in zdravimi tkivi.

Avtorji so meritve izražanja genov opravili na platformi Illumina HumanRef-8v3.0 BeadChip. Za identifikacijo diferencialno izraženih (ang. *differentially expressed*, v nadaljevanju DE) genov so uporabili orodje AutoEA, za vizualizacijo podatkov pa programe Cluster 3.0, Java TreeView, Ingenuity Pathway Analysis in Gene Ontology Tree Machine.

S pomočjo analize mikromrež na skrbno fenotipiziranih bolnih tkivih in kontrolnih zdravih vzorcih so avtorji identificirali skupno 242 DE genov. Dobljene gene so nato analizirali z uporabo nenadzorovanega hierarhičnega gručenja, ki je pokazal veliko podobnosti med razredoma fibrotičnega tkiva (SSc-PF in IPF) ter med razredoma PAH (SSc-PAH in IPAH). Skupine genov, ki so bile nadizražene v SSc in IPF (ne pa tudi v IPAH in zdravih) tkivih, so vključevale mnogo genov kolagena, matriks metaloproteinazo MMP-7, osteopontin in proteine, ki vežejo inzulinu podoben rastni faktor (ang. *insulin-like growth factor binding protein*, IGFBT), za katere je znano, da so vpleteni v mehanizme fibroze. Geni, ki so bili diferencialno izraženi v SSc-PAH in IPAH tkivih, so vključevali kemokine in hemoglobine.

2.2 Študija GSE19976

V študiji Lockstone (2010) so avtorji želeli določiti profil DE genov pri dveh oblikah pljučne sarkoidoze in preučiti njihovo biološko relevantnost. Primerjali so izražanje genov med dvema vnaprej določenima razredoma vzorcev pljučnega tkiva. V prvi razred so bili

razvrščeni pacienti s progresivnim potekom sarkoidoze (ang. *progressive, fibrotic sarcoidosis*; v nadaljevanju FS), v drugega pa tisti s samoomejujočim potekom (ang. *nodular, self-limiting sarcoidosis*; v nadaljevanju SLS).

Avtorji so izvedli ekspresijsko profiliranje z DNA čipom Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array. Podatke so najprej obdelali s programsko opremo Affymetrix Power Tools, nadaljnje statistične analize pa so opravili z uporabo orodja R/BioConductor.

Od 26626 genov je analiza pokazala 334 DE genov med razredoma. Velika večina teh genov (279) je bila nadizraženih v FS razredu v primerjavi z SLS razredom. Analiza obogatnosti genskih skupin pa je pokazala čezmerno zastopanost skupin genov, ki so povezani z gostiteljevo imunsko aktivacijo, proliferacijo in obrambo celic.

2.3 Uporabljena orodja

V prvi fazi analize smo za iskanje DE genov, obogatenih KEGG in BioCarta poti ter transkripcijskih faktorjev uporabili orodje BRB-ArrayTools. V drugi fazi smo za vizualizacijo posameznih particij uporabili program BioVenn, pri iskanju interakcij med geni pa smo si pomagali s programom String. Vsa tri orodja so na kratko predstavljena v nadaljevanju.

2.3.1 BRB-ArrayTools

Za analizo in vizualizacijo podatkov smo uporabili program BRB-ArrayTools Version 4.6.0. – Stable (October 2018). Gre za brezplačen program, prosto dosegljiv na spletni strani ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje NCI (<https://brb.nci.nih.gov/BRB-ArrayTools/>), in vključuje vrsto močnih analitičnih in vizualizacijskih orodij, ustvarjenih posebej za analizo mikromrež. Orodja za analizo in vizualizacijo so razvita v programskem okolju R in v programskih jezikih C, Fortran in Java, vse skupaj pa povezuje Visual Basics for Applications VBA. Namestimo ga kot dodatek v program Microsoft Excel (Simon, 2007).

2.3.2 BioVenn

Posameznim analizam skupne (in različne) DE gene ter obogatene genske skupine smo v obliki Eulerjevih diagramov grafično predstavili s pomočjo aplikacije BioVenn (prosto dostopna na spletni strani <http://www.cmbi.ru.nl/cdd/biovenn>). Za delovanje spletne aplikacije potrebujemo le računalnik z internetno povezavo, zato jo lahko uporabljamo s katerim koli operacijskim sistemom in brez nameščanja programa. Uporabnik vnese dva ali

tri sezname podatkov, program pa vrne diagram v SVG ali PNG formatu in sezname pripadajočih particij. Aplikacija podpira mnoge biološke klasifikatorje (med njimi tudi 'EntrezID'), in je povezana z različnimi biološkimi podatkovnimi bazami (Hulsen, de Vlieg, & Alkema, 2008).

2.3.3 String

Orodje String (ang. *Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) Version 11.0 smo uporabili za iskanje proteinskih interakcij med DE geni in njihovo vizualizacijo v gruče. String je baza podatkov o znanih in predvidenih interakcijah med beljakovinami (prosto dostopna na spletu <https://string-db.org/>). Baza String trenutno zajema 24,6 milijonov proteinov iz 5090 organizmov. Podatke zbirajo iz različnih virov, vključno z eksperimentalnimi podatki, metodami računalniške napovedi in zbirkami javnih besedil (Szklarczyk, 2019).

2.4 Izbira podatkov

Podatke za prvi in drugi del metaanalize smo pridobili iz študije z referenčno številko GSE48149. V prvi analizi smo primerjali razred SSc-PF tkiv in zdrave skupine, v drugi pa razred IPF in zdravih tkiv. Podatkov o ostalih hibridizacijah iz študije GSE48149 (razreda SSc-PAH in IPAH pacientov) nismo uporabili. V tretjem delu analize smo primerjali paciente s FS in SLS oblikama sarkoidoze. Podatke smo pridobili iz študije z referenčno številko GSE19976. Strnjen prikaz poteka raziskave je prikazan v Tabela 2.

Tabela 2 Strnjen prikaz poteka raziskave

Stolpec z oznako 'n' predstavlja velikost vzorca v posameznem razredu; v stolpcu 'Kontrast' so navedena skrajšana imena primerjav, ki so uporabljena v nadaljevanju; barva v stolpcu 'Kontrast' se ujema z barvo, ki pripada posamezni primerjavi pri vizualizaciji v obliki Eulerjevih diagramov.

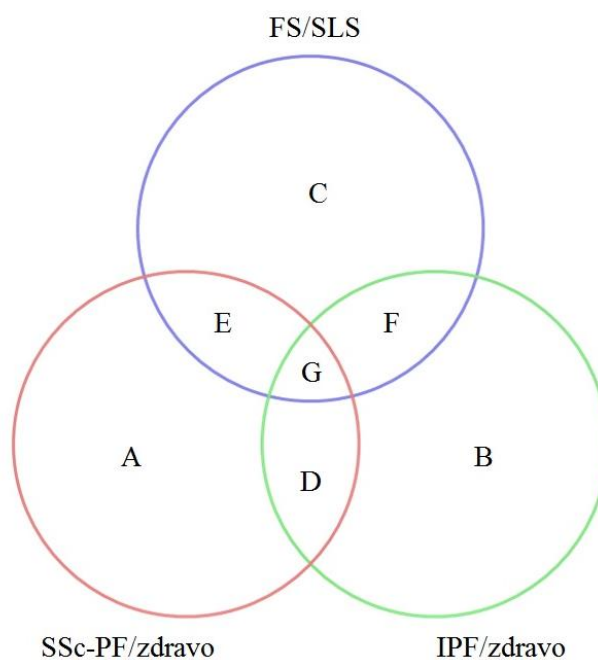
Študija	Kontrast	Zbirka podatkov	Platforma	Razred 1	n	Razred 2	n
Hsu, 2011	SSc-PF/zdravo	GSE48149	Illumina	SSc-PF	13	zdravo tkivo	9
Hsu, 2011	IPF/zdravo	GSE48149	Illumina	IPF	13	zdravo tkivo	9
Lockstone, 2010	FS/SLS	GSE19976	Affymetrix	FS	7	SLS	8

Najprej smo podatke iz vseh treh analiz primerjali na nivoju diferenčne izraženosti genov med razredi. Da bi ugotovili, če so dobljeni DE geni med seboj funkcionalno povezani, smo v nadaljevanju opravili primerjavo razredov na nivoju skupin genov. Izvedli smo primerjave na osnovi znanih KEGG poti, BioCarta poti in transkripcijskih faktorjev (v nadaljevanju TF).

Ker so nas zanimali biološki mehanizmi, ki so skupni vsem trem boleznim oziroma specifični za vsako izmed njih, smo dobljene sezname DE genov (oz. skupin genov) iz vsake izmed treh analiz primerjali med seboj in iskali njihove preseke. Iz presekov treh seznamov smo tako dobili sedem particij genov (oz. skupin):

- A. samo v SSc-PF/zdravo
- B. samo v IPF/zdravo
- C. samo v FS/SLS
- D. v SSc-PF/zdravo in v IPF/zdravo, a ne v FS/SLS
- E. v SSc-PF/zdravo in v FS/SLS, a ne v IPF/zdravo
- F. v IPF/zdravo in v FS/SLS, a ne v SSc-PF/zdravo
- G. skupni vsem trem

Delitev seznamov DE genov (oziroma skupin) na posamezne particije je vizualno predstavljena na Slika 3.



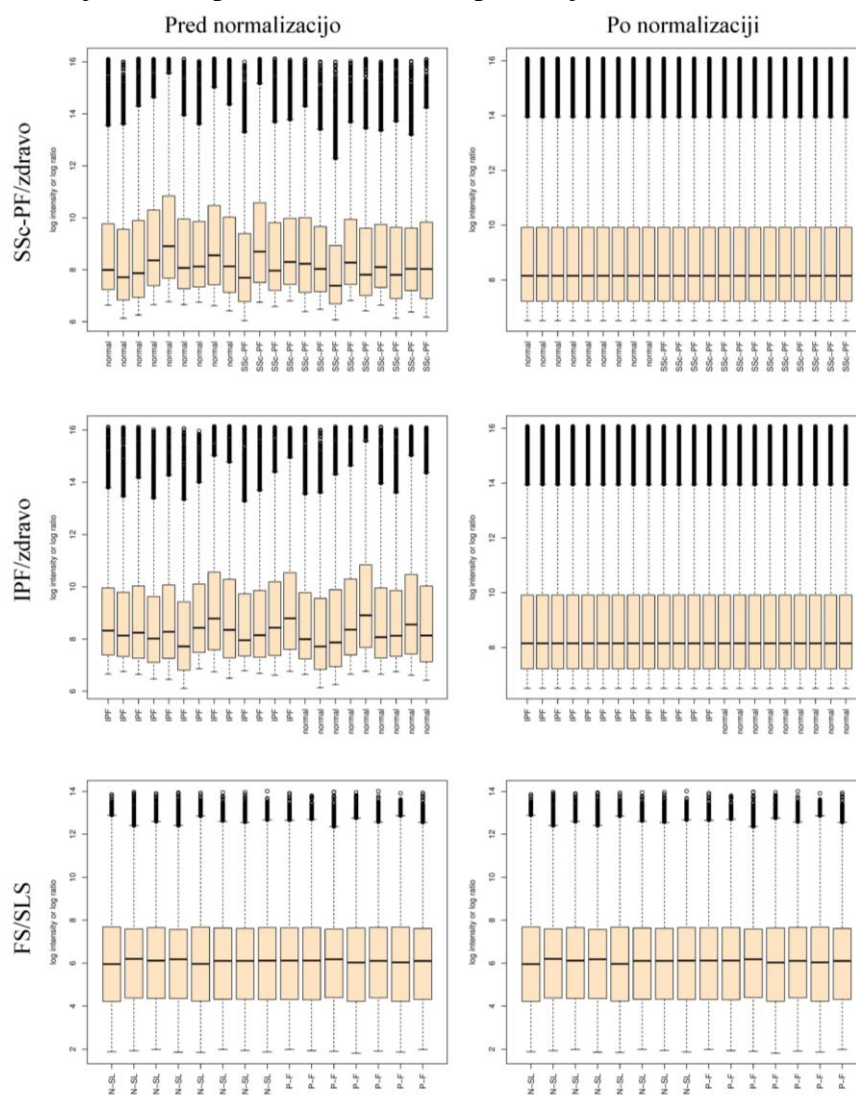
Slika 3 Vennov diagram presekov treh seznamov genov (oziroma skupin)

2.5 Predprocesiranje in transformacija podatkov

Podatke iz obeh študij smo pridobili preko spletnega repozitorija GEO (ang. *Gene Expression Omnibus* (Barrett 2013)) Nacionalnega centra za biotehnološke informacije (ang. *National Center for Biotechnology Information*, NCBI). Prenesli smo surove podatke in jih preko funkcije »Data Import Wizzard« uvozili v BRB-ArrayTools. Podatki so bili transformirani z dvojiškim logaritmom. Za prikaz variabilnosti genskega izražanja znotraj

vzorcev smo izrisali škatle z brki (ang. *boxplot*) in na ta način preverili porazdelitev izraženosti genov za posamezne vzorce in potencialno prisotnost tehničnih napak.

Pri filtriranju sond smo uporabili možnost filtra intenzitete (ang. *intensity filter*), ki nastavi minimalni prag (ang. *threshold*) intenzitete in tako v zavihku »1. Spot filters« izločili sonde z nizko intenziteto signala; slednjega smo nastavili na vrednost 10. Logaritmirane vrednosti smo nato normalizirali z uporabo algoritma kvantilne normalizacijske metode ter s tem popravili tehnične razlike v podatkih. V postopku filtriranja genov smo na osnovi vrednosti njihovega izražanja v zavihku »3. Gene filters« izključili tiste, ki so izpolnjevali enega od pogojev: (i) da ima manj kot 20 odstotkov podatkov o izražanju genov vsaj 1,5-kratno razmerje med intenziteto signala (ang. *fold change*; v nadaljevanju FC) v katero koli smer od mediane izražanja gena, ter (ii), da odstotek manjkajočih vrednosti presega 50 %. V zavihku »4. Gene subsets« smo izločili tudi tiste s praznimi 'EntrezID'. Po normalizaciji smo ponovili izris škatel z brki in tako preverili ustreznost normalizacije. Škatle z brki pred in po normalizaciji za vsak posamezen kontrast prikazuje Slika 4.



Slika 4 Škatle z brki pred in po normalizaciji

Preko funkcije za uvoz anotacij smo preko Bioconductor paketa `org.Hs.eg.db` (različica 3.7.0) na osnovi identifikatorja 'EntrezID' pri obeh študijah osvežili anotacije, da smo kasneje lahko posamezne gene primerjali med analizami. Razdelitev posameznih hibridizacij v razrede smo opravili v Excelovem listu 'Experiment descriptors'. Pri študiji GSE19976 smo razdelili v dve skupini vseh 15 hibridizacij; pri študiji GSE48149 pa 18 hibridizacij (SSc-PAH in IPAH pacientov) nismo vključili v nobeno od primerjav.

2.6 Analiza podatkov

Opravili smo analizo na nivoju posameznih genov (ang. *individual gene analysis*) in na nivoju skupin genov (ang. *gene set analysis*). Metode, uporabljene pri obeh nivojih analize, so podrobneje opisane v naslednjih dveh podpoglavjih.

2.6.1 Primerjava razredov na nivoju diferenčno izraženih genov

Primerjava razredov na nivoju DE genov je bila opravljena v programu BRB-ArrayTools preko funkcije »Class comparison – Between Groups of Arrays«, ki vrne rezultate v obliki HTML datoteke. Po filtriranju genov je za študijo GSE48149 (kontrasta SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo) ostalo 2590 genov, za študijo GSE19976 (kontrast FS/SLS) pa 5029 genov. Vrsta univariatnega testa, ki je bil uporabljen, je neparni t-test (ang. *two-sample t-test*), saj smo primerjali dva neodvisna razreda, pri katerih je bila porazdelitev podatkov normalna (Pasanen, 2003). Problem multiplih primerjav smo odpravili tako, da smo p-vrednosti popravili s postopkom FDR. Mejo za napako I. vrste α smo nastavili na vrednost 0,01. Preko funkcije »Use randomized variance model for univariate tests« smo se odločili za možnost stabilizacije ocene variance izražanja genov. Pri kontrastu SSc-PF/zdravo smo tako dobili 696, pri IPF/zdravo 771, pri FS/SLS pa 104 statistično značilno izraženih genov. Gene smo uredili po absolutni vrednosti dvojiškega logaritma FC ($\text{abs}(\log_2(\text{FC}))$), da smo dobili najbolj statistično značilne DE gene. Nato smo jih ločili na nadizražene ($\log_2(\text{FC}) > 0$) in podizražene ($\log_2(\text{FC}) < 0$) ter dobljene sezname predstavili v Prilogi A.

2.6.2 Primerjava razredov na nivoju skupin

Primerjava razredov na nivoju skupin genov je bila izvedena preko funkcije »Class comparison – Gene set expression comparison«. Uporabili smo vnaprej definirane skupine genov na podlagi bioloških poti iz baz KEGG, Biocarta in eksperimentalno potrjenih transkripcijskih faktorjev. Vsaka skupina genov predstavlja gene, ki so vključeni v določeno celično signalno pot oziroma celične procese. Obogatene genske skupine smo iskali z uporabo LS/KS permutacijskega testa in Efron-Tibshiranijevega 'maxmean' testa. S permutacijskima testoma LS in KS ugotavljamo, ali obstajajo genske skupine, ki imajo

med razredi izraženih več različnih genov, kot jih pričakujemo naključno. Statistika GSA pa uporablja 'maxmean' statistiko - povprečje absolutno večjega pozitivnega ali negativnega dela ocene genov v skupini genov (Efron & Tibshirani, 2007). Statistika je bila izvedena ob pogoju 200 permutacij, pri čemer smo postavili mejo na vrednost $p < 0,05$. Obogatene genske skupine smo razvrstili glede na absolutno vrednost GSA statistike in jih predstavili v Prilogi B (KEGG), Prilogi C (BioCarta) in Prilogi D (transkripcijski faktorji).

2.7 Vizualizacija rezultatov

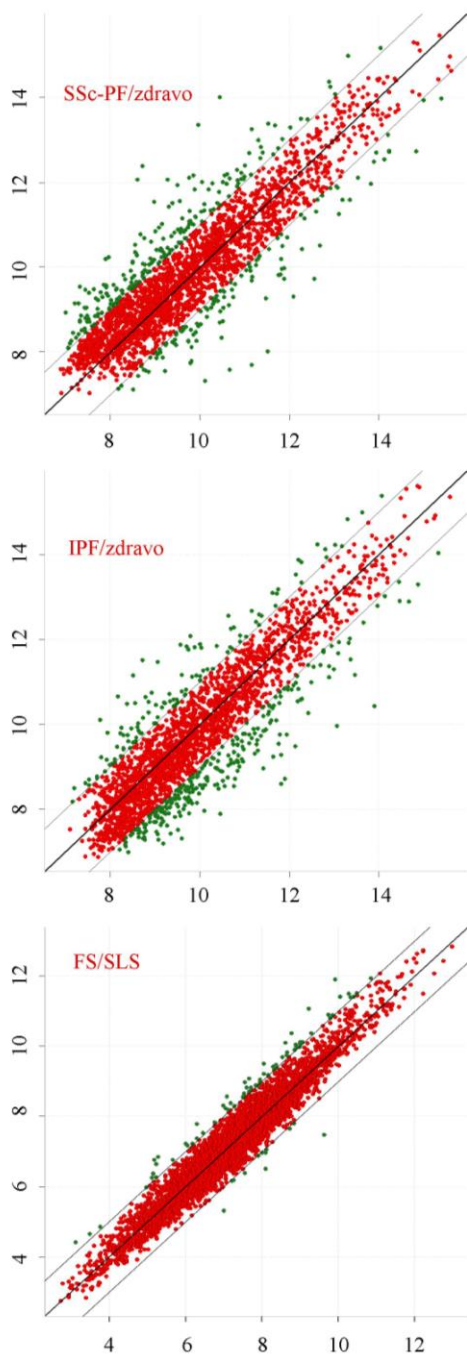
Sezname DE genov iz vseh treh kontrastov smo na podlagi identifikatorja 'EntrezID' primerjali med seboj in ugotavljali, koliko DE genov je skupnih vsem trem, koliko je skupnih dvema od treh seznamov, in koliko jih je prisotnih v zgolj enem izmed seznamov. Dobljene skupne in različne DE gene smo s pomočjo orodja BioVenn predstavili z Eulerjevim diagramom, ki s površino krogov in presekov med krogi ponazarja število DE genov, ki pripadajo posameznim particijam.

Za vizualizacijo potencialnih funkcijskih interakcij med DE geni smo si pomagali z orodjem String. Preučili smo interakcije med 25 DE geni z najvišjo absolutno vrednostjo $\log_2(\text{FC})$ znotraj posameznega kontrasta. Vozlišča grafa, ki predstavljajo posamezne gene, smo obarvali glede na različne biološke procese, v katerih sodelujejo ti geni, in za posamezne biološke procese podali statistično značilnost prekomerne zastopanosti obravnavanih genov, prilagojeno s postopkom FDR (Benjamini-Hochberg, 2000). Povezave na grafu prikazujejo, kako se proteini, ki jih kodirajo preučevani DE geni, med seboj povezujejo in sodelujejo, pri čemer smo za prikaz povezave uporabili vrednost za interakcijo 0,4 (ang. *minimal required interaction score*). Debelina črt je premo sorazmerna z močjo interakcije.

Podobno kot za gene smo se lotili primerjave tudi za obogatene genske skupine. Podatke smo primerjali med sabo na podlagi identifikatorjev 'Kegg Pathway', 'Biocarta Pathway' in 'TranscriptionFactor GeneSet' in tudi tu podatke vizualizirali z BioVennovimi Eulerjevimi diagrami.

3 REZULTATI

Pogledali smo, kako se pri posameznih kontrastih izražajo geni v razredih, ki vsebujejo obolele vzorce v primerjavi z razredi, kjer so vzorci zdravih kontrol, oziroma v primeru sarkoidoze, kako se izražajo geni v razredu samoomejujoče oblike v primerjavi s progresivno fibrotično obliko. Primerjave smo vizualizirali v obliki razsevnih grafikonov, prikazanih na Slika 5.



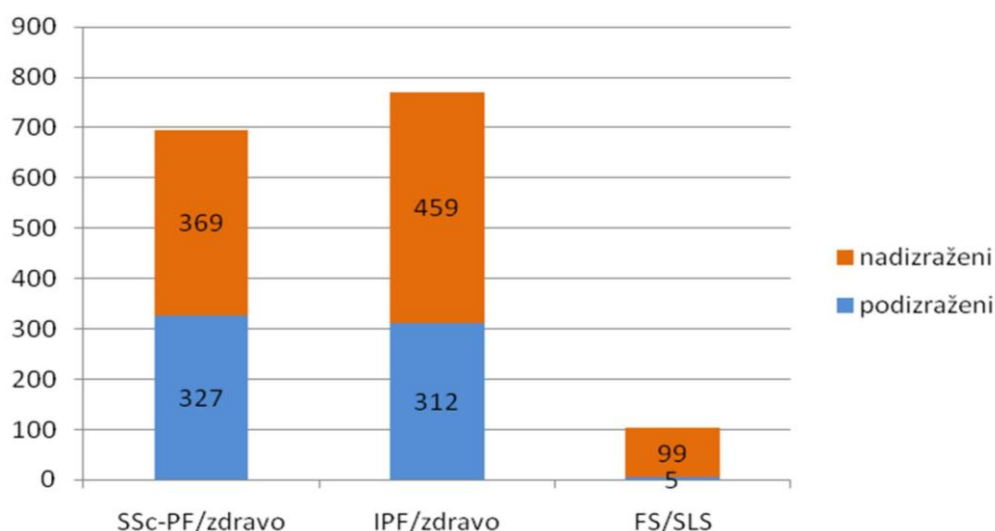
Slika 5 Razsevni grafikoni pri vseh treh kontrastih

Razsevni grafikoni (ang. *scatter plots*) pri posameznih kontrastih prikazujejo, kako so geni izraženi v razredih 'zdravo' oziroma 'SLS' (abscise) v primerjavi z razredi 'SSc-PF', 'IPF' oziroma 'FS' (ordinate).

Vzporednice ob simetralah lihih kvadrantov določajo mejo dvakratnega razmerja spremembe ($FC = 2$). Geni so na grafikoni prikazani v obliki pik, strnjenih ob simetralah, pri čemer so geni s $FC > 2$ označeni z zeleno, ostali pa z rdečo barvo. Že na prvi pogled opazimo, da ima kontrast FS/SLS gene precej bolj strnjene ob simetralo, iz česar lahko vidimo, da so DE geni v tem kontrastu manj spremenjeni.

3.1 Diferenčno izraženi geni

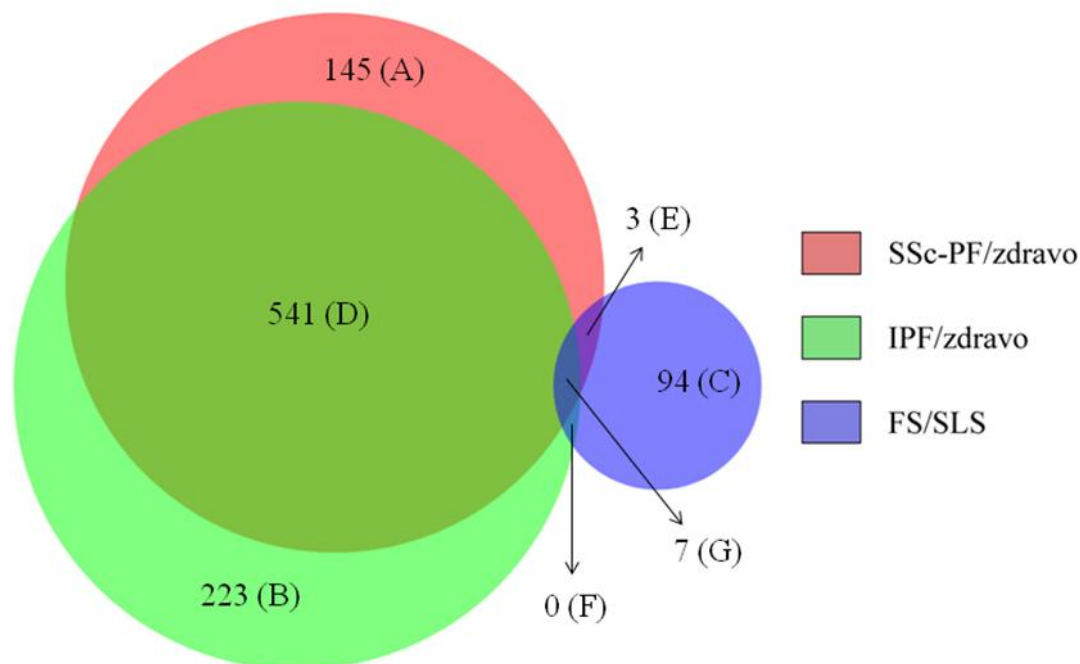
Pri kontrastu SSc-PF/zdravo smo dobili 696 statistično značilno izraženih genov (Slika 6); 327 (47 %) je bilo podizraženih, 369 (53 %) pa nadizraženih. Pri IPF/zdravo je bilo DE genov 771, od tega podizraženih 312 (40 %), nadizraženih pa 459 (60 %). Kontrast FS/SLS je pokazal 104 DE gene; manjši delež (5 genov oziroma 5 %) je bilo podizraženih, velika večina genov (99 genov oziroma 95 %) pa nadizraženih. Seznime DE genov, ločenih glede na nadizraženost oziroma podizraženost, vsebuje Priloga A.



Slika 6 Število DE genov in izraženost po posameznih kontrastih

Od 696 DE genov pri kontrastu SSc-PF/zdravo je 327 (47 %) podizraženih, 369 (53 %) pa je nadizraženih. Pri IPF/zdravo je od skupno 771 DE genov podizraženih 312 (40 %) in nadizraženih 459 (60 %). Pri kontrastu od skupno 104 DE genov močno prevladuje število nadizraženih (99 DE genov oziroma 95 %), manjši delež (5 DE genov oziroma 5%) pa je podizraženih. Nadizraženi geni so na grafu prikazani z oranžno barvo, podizraženi pa z modro.

Genov, ki so lastni samo kontrastu SSc-PF/zdravo, je 145 oziroma 14,31 % (od vseh identificiranih 1013 genov, ki predstavljajo 100 %). Pri IPF/zdravo je takšnih 223 (22,01 %), pri FS/SLS pa jih najdemo 94 (9,28 %). Največ (kar 541, oziroma 53,41 % vseh identificiranih genov) jih najdemo v particiji SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo (brez FS/SLS). V preseku med SSc-PF/zdravo in FS/SLS (brez IPF/zdravo) najdemo 3 (0,29 %) DE gene, presek IPF/zdravo in v FS/SLS (brez SSc-PF/zdravo) pa je prazen. Vsem trem skupaj pripada 7 (0,69 %) DE genov (Slika 7). **Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.**



Slika 7 Eulerjev diagram vseh DE genov

V vseh treh analizah je bilo skupno identificiranih 1013 DE genov. Največ izmed njih pripada superdružini SLC (ang. *solute-carrier gene superfamily*) – družini genov, ki kodira transmembranske transporterje (He, Vasiliou, & Nebert, 2009). Kontrast SSc-PF/zdravo vsebuje 13 genov iz družine SLC, IPF/zdravo pa 15 (od tega jih 12 vsebuje njun presek). Kontrast FS/SLS vsebuje tri gene iz družine SLC, izmed katerih si nobenega ne deli z ostalima kontrastoma.

Analiza je pokazala naslednje:

- Pregled genov, ki jih najdemo samo v SSc-PF/zdravo, je odkril nekaj transmembranskih proteinov (TMEM204, TMEM37), katepsin CTSL in dva gena matriksnih metaloproteinaz (MMP10, MMP24).
- Med geni, značilnimi samo za IPF/zdravo, je nekaj dineinov (DNAH1, DNAH7, DNALI1), genov, povezanih s kromosomskimi odprtimi bralnimi okvirji (C11orf74, C1orf116, C22orf15, C2orf40, C9orf152), in proteinov s strukturo ovitih α vijačnic (CC2D2A, CCDC114, CCDC191, CCDC24, CCDC60, CCDC74A, CCDC81).
- V particiji genov, lastnih samo FS/SLS, se pogosto pojavljajo geni iz družine HLA proteinov (HLA-DPB1, HLA-DRA, HLA-DRB5, HLA-F), kolonije-stimulirajočih faktorjev (CSF1R, CSF2RA, CSF2RB), nevtrofilnih citosolnih faktorjev (NCF1, NCF1B, NCF4), opazili pa smo tudi nekaj genov iz družine SLC (SLC15A3, SLC16A6, SLC2A6) in CD molekul (CD3G, CD5).
- V največji particiji, torej v preseku kontrastov SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo, izstopajo velike družine kolagenov (COL10A1, COL15A1, COL16A1, COL17A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A2, COL6A3, COL7A1, COL9A2), matriksnih

metaloproteinaz (MMP11, MMP19, MMP25, MMP28, MMP7), C-C motiv kemokinskih ligandov (CCL13, CCL18, CCL19, CCL2, CCL22, CCL3L3), proteinov s strukturo ovitih α vijačnic (ang. *coiled-coil domain proteins*) (CCDC146, CCDC3, CCDC85A), kromosomskih odprtih bralnih okvirjev (C12orf49, C15orf48, C1orf115, C1orf198, C1orf54), transmembranskih proteinov (TMEM100, TMEM125, TMEM139, TMEM158, TMEM163, TMEM45A, TMEM59L, TMEM97) in že prej omenjenih članov družine SLC (SLC19A3, SLC1A1, SLC22A23, SLC22A3, SLC27A3, SLC2A5, SLC44A4, SLC46A2, SLC4A11, SLC52A1, SLCO4A1, SLCO4C1).

- E. Med kontrastoma SSc-PF/zdravo in FS/SLS najdemo le tri skupne DE gene: interferon regulirajoči faktor 1 IRF1, C-C kemokinski receptor CCR7 in PILRA (ang. *paired immunoglobulin like type 2 receptor alpha*). Le gen PILRA se v SSc-PF/zdravo izraža znižano, ostali so povsod izraženi povišano.
- F. V preseku IPF/zdravo in FS/SLS nismo našli nobenega skupnega DE gena.
- G. V preseku vseh treh bolezni smo odkrili sedem statistično značilno spremenjenih genov, ki so se - z izjemo gena S100A9 v primerjavah SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo - vsi povsod izrazili povišano. Poleg S100A9 smo odkrili še RGS1 (ang. *regulator of G protein signaling 1*), TTYH3 (ang. *tweety family member 3*), CTSZ (ang. *cathepsin Z*), TYMP (ang. *thymidine phosphorylase*) PTGDS (ang. *prostaglandin D2 synthase*) in GPR183 (ang. *G-protein-coupled receptor 183*).

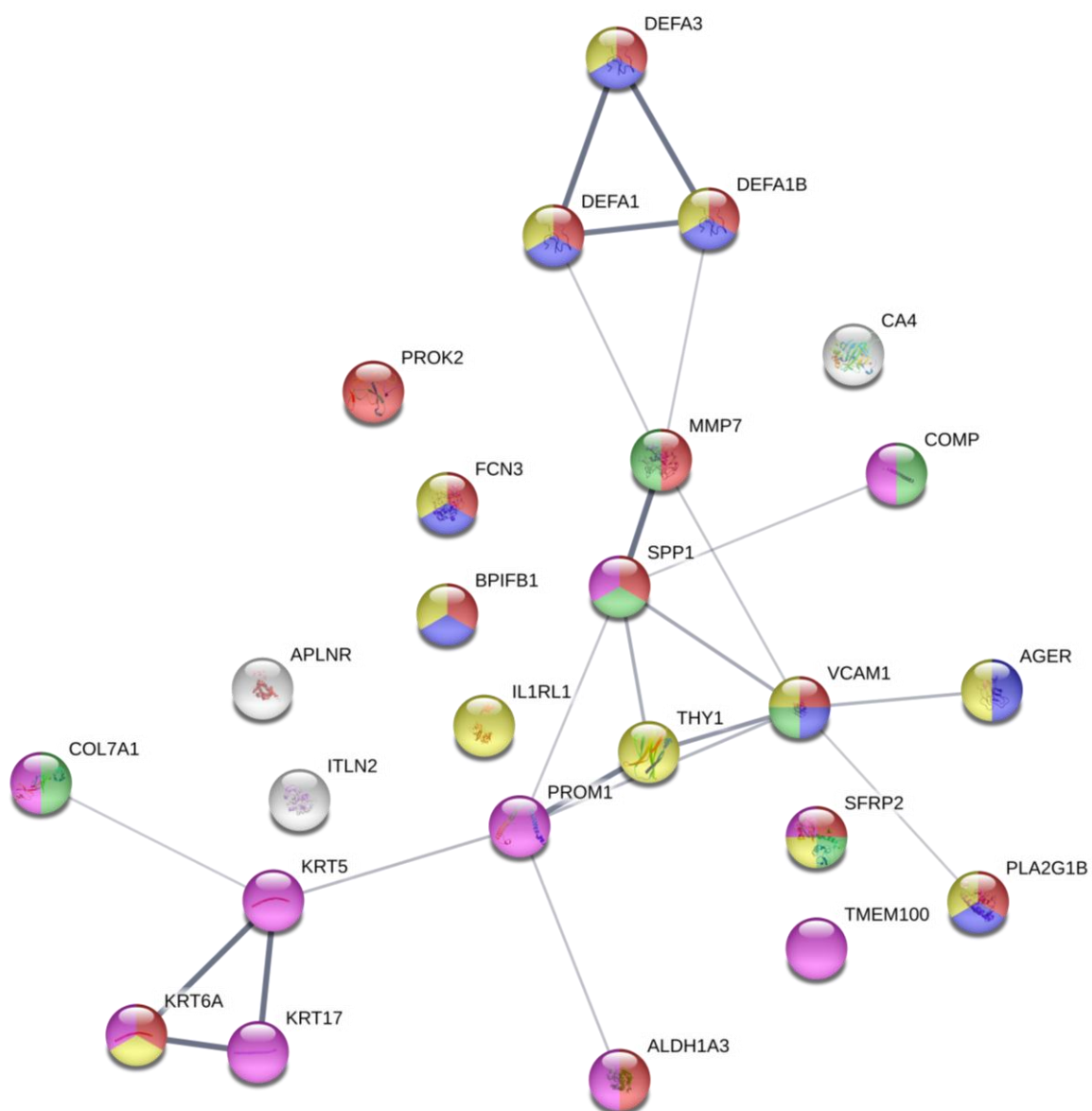
Pogledali smo še 25 DE genov z najvišjo absolutno vrednostjo $\log_2(\text{FC})$ pri posameznih kontrastih in programu String generirali grafe za vse tri kontraste.

Pri SSc-PF/zdravo (Slika 8) je med 25 najbolj DE geni 13 rdeče obarvanih genov vpletenih v odziv na zunanji dražljaj (FDR $1,97e-05$), 8 modrih je vpletenih v prirojen imunski odziv (FDR $0,00016$), 6 zelenih je povezanih z organizacijo izvenceličnega matriksa (FDR $0,00019$), 12 rumenih sodeluje pri procesih imunskega sistema (FDR $0,00055$) in 10 vijoličnih pri razvoju tkiv (FDR $0,00063$).

Pri IPF/zdravo (Slika 9) je med 25 najbolj DE geni 7 modro obarvanih vozlišč povezanih z migracijo levkocitov (FDR $2,00e-05$), 13 vijoličnih je vpletenih v odziv na zunanji dražljaj (FDR $2,02e-05$), 14 rumenih je povezanih s procesi imunskega sistema (FDR $2,68e-05$), 11 rdečih vpliva na obrambni odziv (FDR $2,16e-05$) in 6 zelenih na organizacijo izvenceličnega matriksa (FDR $0,00012$).

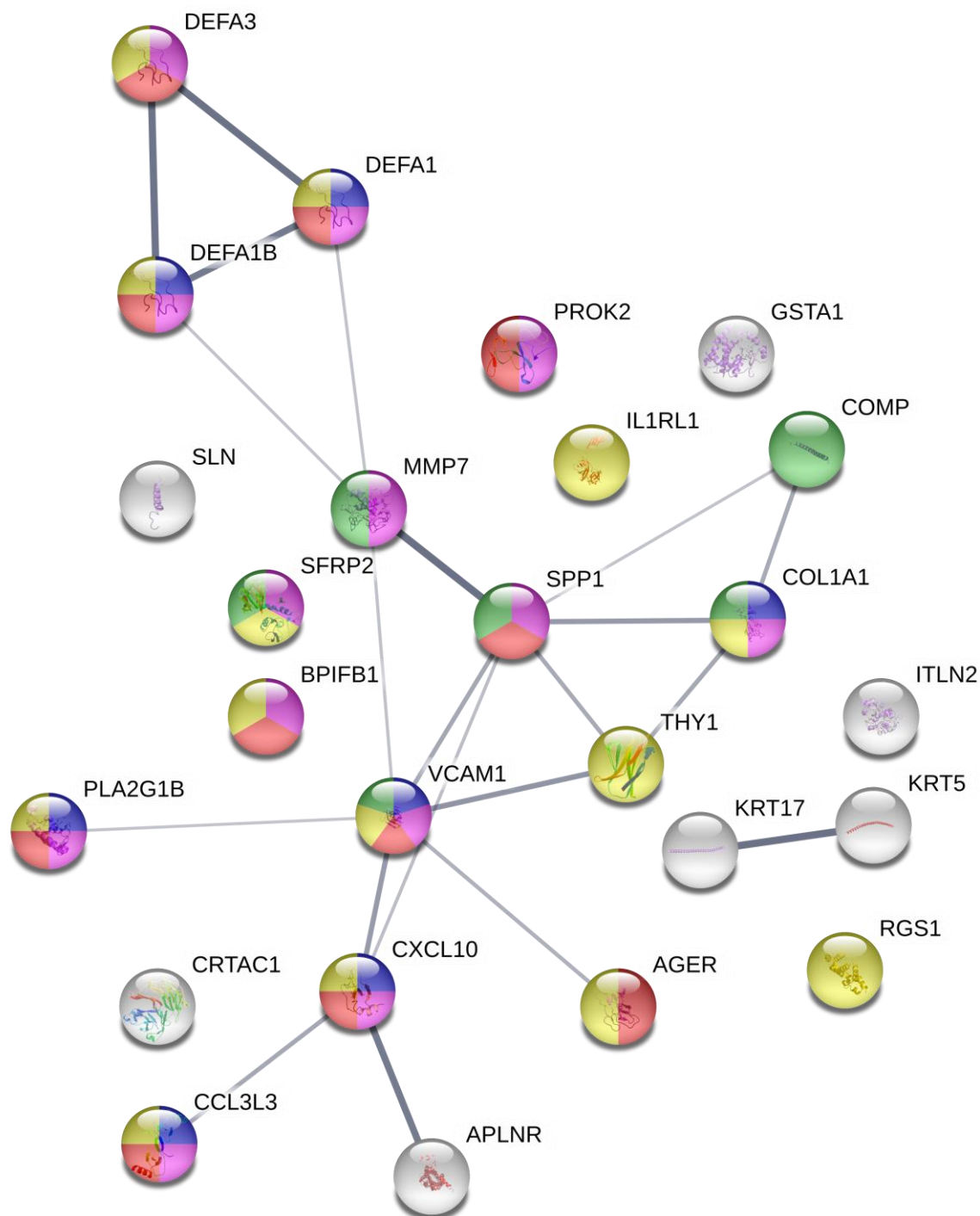
Pri FS/SLS (Slika 10) med 25 najbolj DE geni 10 zelenih vozlišč prikazuje gene, vpletene v citokinske signalne poti (FDR $1,81e-06$), 15 modrih predstavlja gene v signalnih poteh površinskih celičnih receptorjev (FDR $1,81e-06$), v 5 rumenih so geni, vključeni v

interferon gama IFN- γ signalne poti (FDR 6,70e-06), 14 rdečih je vključenih v procese imunskega sistema (FDR 1,37e-05), 19 vijoličnih pa je vpletenih v odziv na dražljaje (FDR 0,0027).



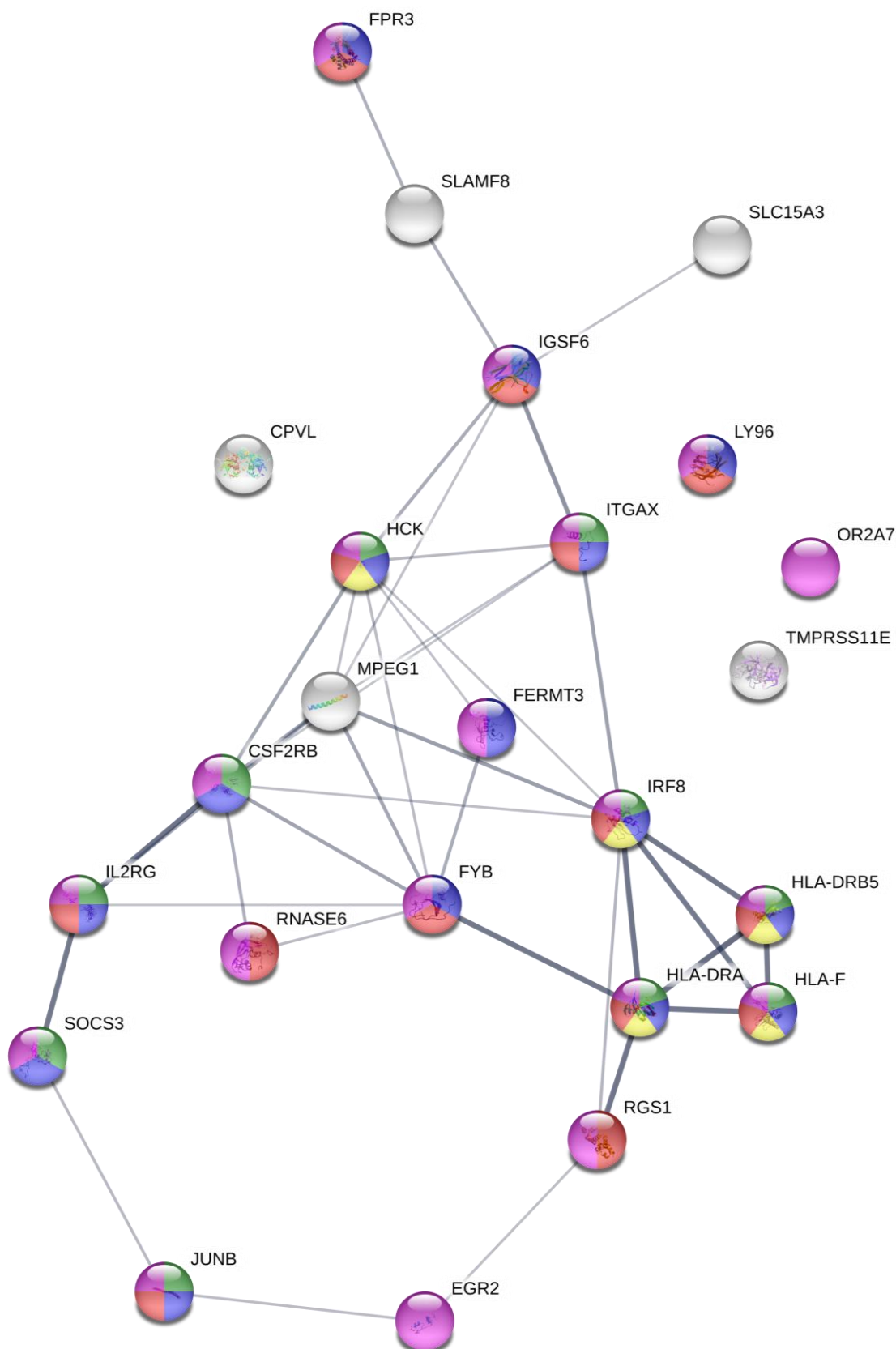
Slika 8 String analiza 25 najbolj diferencialno izraženih genov pri SSc-PF/zdravo

Vozlišča prikazujejo 25 DE genov z najvišjo vrednostjo $\text{abs}(\log_2(\text{FC}))$ pri kontrastu SSc-PF/zdravo.



Slika 9 String analiza 25 najbolj diferencno izraženih genov pri IPF/zdravo

Na grafu z 21 povezavami so prikazane proteinske interakcije med 25 DE geni (vozlišča) z najvišjo vrednostjo $\text{abs}(\log_2(\text{FC}))$ pri kontrastu IPF/zdravo.



Slika 10 String analiza 25 najbolj diferencno izraženih genov pri FS/SLS

Vozlišča prikazujejo 25 DE genov z najvišjo vrednostjo $\text{abs}(\log_2(\text{FC}))$ pri kontrastu FS/SLS.

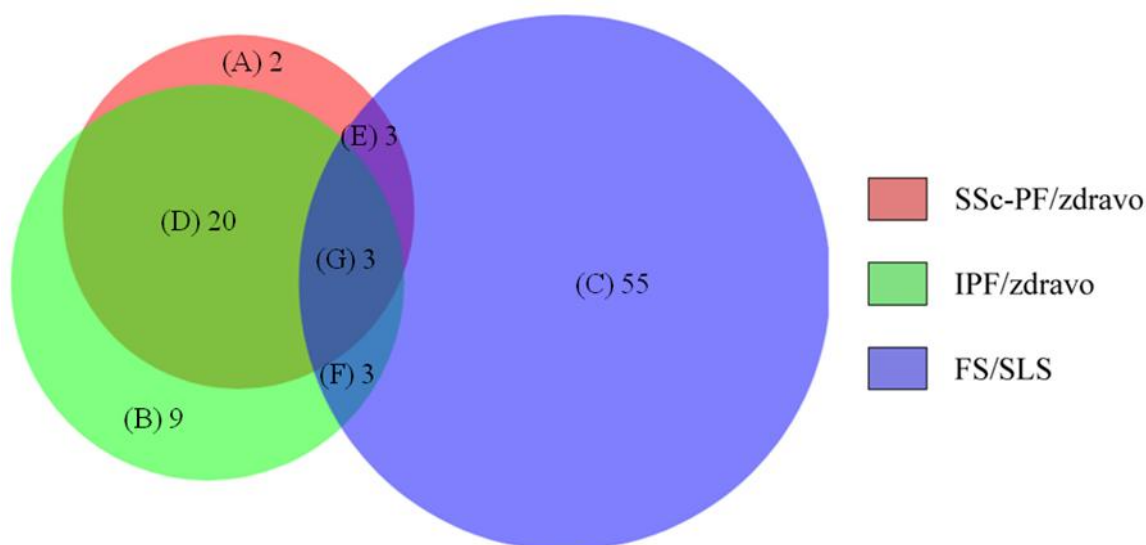
3.2 Obogatene KEGG poti

Pri kontrastu SSc-PF/zdravo smo med 148 KEGG potmi odkrili 28 obogatenih, pri IPF/zdravo pa 35. Pri kontrastu FS/SLS smo od 191 preiskanih KEGG poti našli 64 obogatenih. Število identificiranih KEGG poti po posameznih statistikah je predstavljeno v Tabela 3; tabela prikazuje tudi skupno število obogatenih poti glede na statistike LS, KS in GSA.

Tabela 3 Število obogatenih genskih skupin pri KEGG analizi glede na posamezne statistike

Kontrast	LS test	KS test	GSA test	Skupno
SSc-PF/zdravo	14	9	18	28
IPF/zdravo	12	12	23	35
FS/SLS	55	38	41	64

Na Slika 11 je prikazano, koliko izmed obogatenih poti je skupnih in koliko različnih med vsemi tremi kontrasti.



Slika 11 Eulerjev diagram obogatenih KEGG poti

Z analizo smo skupno našli 95 različnih obogatenih KEGG poti. Največ, kar 55, jih vsebuje particija 'samo FS/SLS', sledi ji presek med SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo z 20 obogatenimi potmi. V particiji poti, ki so lastne samo IPF/zdravo, najdemo 9 KEGG poti. Po tri jih vsebujejo: presek med SSc-PF/zdravo in FS/SLS, presek med IPF/zdravo in FS/SLS, ter presek vseh treh bolezni. V particiji 'samo SSc-PF/zdravo' pa sta se znašli 2 obogateni KEGG poti.

Analiza je pokazala naslednje:

- A. V particiji 'samo SSc-PF/zdravo' najdemo dve obogateni poti – izločanje sline (ang. *salivary secretion*) in pot, povezano s prebavo in absorpcijo maščob (ang. *fat digestion and absorption*).

- B. V particiji poti, lastnih samo IPF/zdravo, najdemo pozitivno obogateni VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*, žilni endotelijski rastni dejavnik) signalno pot in signalno pot Hedgehog. Študije povezujejo povišano koncentracijo VEGF v krvi zILD boleznimi, saj pri teh boleznih pride do izrazitega povečanja angiogeneze, VEGF pa je ravno glavni modulator teh procesov. Anti-VEGF terapija je eden od možnih sestavnih delov terapije pri IPF, v prihodnosti pa lahko postane del terapevtske strategije tudi pri drugihILD (Barratt, 2018). Obete za nove terapevtske možnosti kažejo tudi študije signalne poti Hedgehog – ta ima ključno vlogo pri embriogenezi in regeneraciji tkiva. Aktivacija Hedgehog poti je namreč vključena v epiteljsko-mezenhimski transdiferenciaciji in v prekomerno odlaganje izvenseličnega matriksa, kar vodi v fibrogenozo tkiv, inhibicija pa ima antifibrotične učinke in jo zato raziskujejo za terapevtske namene (Hu, 2014). Obogatene najdemo tudi metabolne poti, (ang. *metabolic pathways*), v katere je vpletenih kar 168 genov.
- C. V največji particiji s potmi, lastnimi samo FS/SLS, KEGG poroča o 55 obogatenih poteh. V njej najdemo pot interakcije citokin – citokinski receptor (ang. *cytokine – cytokine receptor interaction*), v katero je vključenih 105 genov, pomembno je spremenjena tudi Jak-STAT signalna pot (ang. *Jak-STAT signaling pathway*), ki pripada citokinskemu signaliziranju.
- D. Pozitivno obogatena pot biosinteze steroidov (ang. *steroid biosynthesis*) se pojavi na prvem mestu glede na vse tri statistike (LS, KS in GSA) tako v kontrastu SSc-PF/zdravo kot tudi v IPF/zdravo. Našli smo tudi signalno pot kontrakcije gladkomišičnih celic (ang. *vascular smooth muscle contraction*, VSMC) s 25 vpletenimi geni, in pomembno spremenjeno signalno pot fokalne adhezije (ang. *focal adhesion*), v katero je bilo vključenih 45 genov. V tej particiji se pojavljajo tudi histidinski metabolizem (ang. *histidine metabolism*) in pot, povezana z razgradnjo valina, levcina in izolevcina (ang. *valine, leucine and isoleucine degradation*), obe s po 7 vključenimi geni, prav tako so spremenjene metabolne poti za maščobne kisline – arahidonska kislina (ang. *arachidonic acid metabolism*) z 22 geni in linoleinska (ang. *linoleic acid metabolism*) s 7 geni, najdena pa je bila tudi inzulinska signalna pot (ang. *insulin signaling pathway*).
- E. Presek kontrastov SSc-PF in FS/SLS vsebuje tri obogatene KEGG poti: Hepatitis C, endocitozo in Wnt signalno pot (ang. *Wnt signaling pathway*) – ta je tesno povezana s profibrotičnimi procesi, saj posreduje signal in tako aktivira celično proliferacijo in migracijo. V študijah so dokazali povečano aktivnost te signalne poti pri SSc, IPF in sarkoidozi. Inhibitorje Wnt poti razvijajo kot zdravila proti raku in kroničnim vnetnim boleznim. Ker so študije pokazale, da je ta pot na več mestih vpletena v patogenezo IPF (Baarsma & Königshoff, 2017), nas čudi, da je nismo našli v preseku vseh treh kontrastov.

- F. IPF/zdravo in FS/SLS si delita 3 obogatene poti, med katerimi s 44 oziroma 79 udeleženi geni in statistično značilno obogatenostjo glede na vse tri statistike izstopa kemokinska signalna pot (ang. *chemokine signaling pathway*). Našli smo še pot amebiaze (ang. *amoebiasis*) in primarne imunske pomanjkljivosti (ang. *primary immunodeficiency*).
- G. V preseku vseh treh bolezni KEGG poroča o statistično značilno spremenjenih bioloških poteh malarije, Fc epsilon RI signalne poti in transendotelijske migracije levkocitov (ang. *leukocyte transendothelial migration*).

Pripadajoče sezname obogatenih KEGG poti po posameznih kontrastih najdemo v Prilogi B.

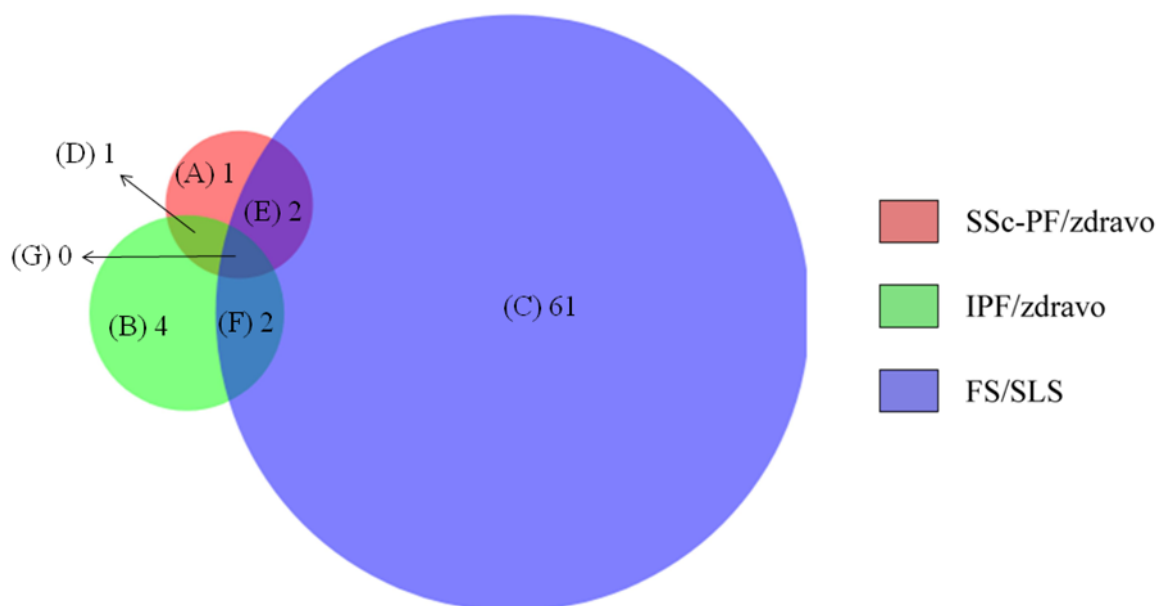
3.3 Obogatene BioCarta poti

Podobne analize smo se lotili tudi na nivoju BioCarta skupin. Tu kontrast FS/SLS še bolj kot pri KEGG analizi prednjači v številu obogatenih poti – našli smo jih kar 65. Kontrast SSc-PF/zdravo vsebuje 4, IPF/zdravo pa 7 obogatenih BioCarta poti. Število obogatenih BioCarta poti glede na statistike LS, KS in GSA je navedeno v Tabela 4; v zadnjem stolpcu tabele je navedeno skupno število obogatenih poti glede na vse tri statistike. Vse štiri poti, ki jih najdemo v kontrastu SSc-PF/zdravo, so pomembno spremenjene le glede na GSA statistiko.

Tabela 4 Število obogatenih genskih skupin pri BioCarta analizi glede na posamezne statistike

Kontrast	LS test	KS test	GSA test	Skupno
SSc-PF/zdravo	0	0	4	4
IPF/zdravo	3	1	6	7
FS/SLS	54	51	20	65

Število obogatenih BioCarta poti po posameznih statistikah je predstavljeno na Slika 12, celotni sezname obogatenih poti pa so priloženi v Prilogi C.



Slika 12 Eulerjev diagram obogatenih BioCarta poti

Po eno obogateno BioCarta pot najdemo v particijah 'samo SSc-PF/zdravo' ter preseku med SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo. Dve sta vsebovani v presekih med FS/SLS in med IPF/zdravo oziroma med SSc-PF/zdravo. Particija 'samo IPF/zdravo' vsebuje 4 obogatene poti, 'samo FS/SLS' pa kar 61. Presek med vsemi tremi boleznimi je prazen.

Z analizo smo prišlo do naslednjega:

- A. V particiji 'samo SSc-PF/zdravo' najdemo eno obogateno pot – hipoksijo in p53 v kardiovaskularnem sistemu (ang. *hypoxia and p53 in the cardiovascular system*).
- B. S po 5 vpletenimi geni se v particiji 'samo IPF/zdravo' pojavita obogatene poti inhibicije matriks metaloproteinaz in pot s citokini regulirane hematopoeze (ang. *regulation of hematopoiesis by cytokines*).
- C. V particiji 'samo FS/SLS' najdemo kar 61 poti, kar predstavlja 85 % od vseh obogatenih BioCarta poti. Ogromno je takih, ki so povezane s T in B celicami. Na prvem mestu glede na vse tri statistike se znajde pot dendritskih celic pri uravnavanju razvoja Th1 in Th2 (ang. *dendritic cells in regulating TH1 and TH2 development*). Precej je tudi citokinskih poti: signalna pot interlevkinov IL-2, IL-5, IL-6 in IL-17, prenos signala IL-7 in od NO₂ odvisna pot IL-12 v naravnih celicah ubijalkah (ang. *NO₂-dependent IL-12 pathway in NK cells*). Najdemo tudi monocitne in granulocitne površinske in adhezijske molekule ter njihovo adhezijo in diapedezo.
- D. V SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo najdemo eno pot, to je pot G1/S kontrolne točke celičnega cikla (ang. *cell cycle: G1/S check point*).
- E. V preseku SSc-PF/zdravo in FS/SLS BioCarta najde 6 genov, ki so spremenjeni v poti adhezije in diapedeze limfocitov (ang. *adhesion and diapedesis of lymphocytes*). Prav tako najdemo 11 genov, ki sodelujejo pri poteh celic in molekul, sodelujočih pri lokalnem akutnem vnetnem odzivu (ang. *cells and molecules involved in local acute inflammatory response*).

- F. Presek IPF/zdravo in FS/SLS vsebuje dve poti – pot diferenciacije eritrocitov (ang. *erythrocyte differentiation pathway*), ki poteka v kostnem mozgu in zato v kontekstu naših vzorcev pljučnega tkiva ni relevantna, ter za naš vidik pomembnejša selektivna ekspresija kemokinskih receptorjev med T celično polarizacijo (ang. *selective expression of chemokine receptors during T-cell polarization*), v katero je vključenih 15 genov. Za celice Th1 in Th17 so ugotovili, da spodbujajo fibrozo, medtem ko jo Th1 citokini (IFN- γ in IL-12) slabijo (Kolahian, 2016). Na drugi strani pa so za sarkoidozo ugotovili, da so Th1 celice ključne za vnetni proces pri sarkoidozi in da je interferon gama IFN- γ , izločen iz njih, ključen za značilno tvorbo granuloma (Grunewald & Eklund, 2007).
- G. Presek med vsemi tremi boleznimi je prazen.

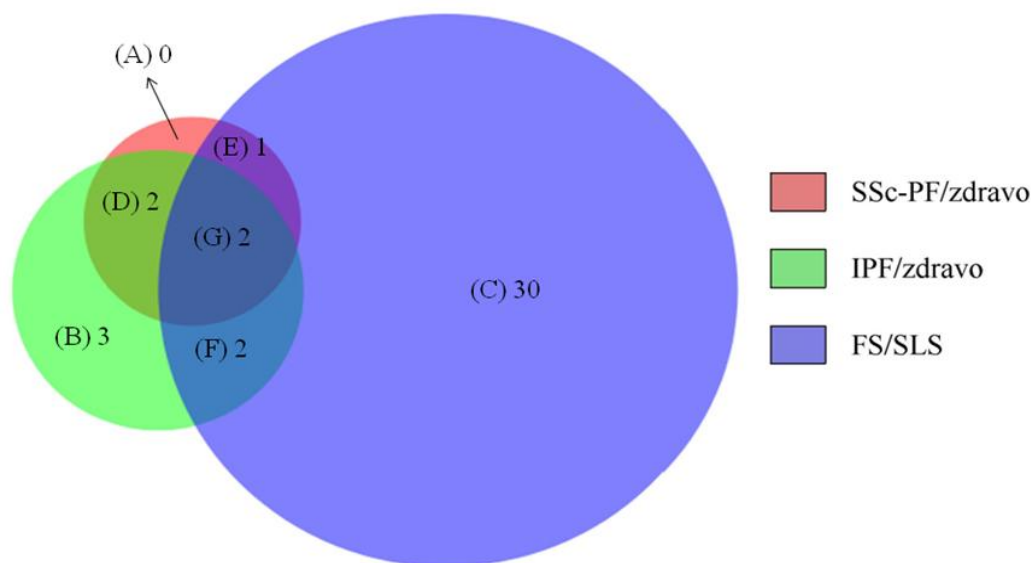
3.4 Transkripcijski faktorji

Pri kontrastu SSc-PF/zdravo smo z analizo ugotovili, da so spremenjeno izraženi geni, povezani s 5 transkripcijskimi faktorji. Pri IPF/zdravo je bilo takšnih 9, pri kontrastu FS/SLS pa kar 35. Število obogatenih poti glede na posamezne statistike prikazuje Tabela 5, sezname obogatenih TF pa so navedeni v Prilogi D.

Tabela 5 Število obogatenih genskih skupin pri analizi transkripcijskih faktorjev glede na posamezne statistike

Kontrast	LS test	KS test	GSA test	Skupno
SSc-PF/zdravo	3	2	4	5
IPF/zdravo	2	2	7	9
FS/SLS	30	25	12	35

Zanimalo nas je, koliko odkritih TF je skupnih in koliko specifičnih za vsako od bolezni – rezultate analize smo vizualizirali z Eulerjevim diagramom na Slika 13.



Slika 13 Eulerjev diagram transkripcijskih faktorjev

Rdeč krog predstavlja particijo SSc-PF/zdravo; skupno je bilo najdenih 5 statistično značilno izraženih TF. Izmed teh si dva deli s kontrastom IPF/zdravo, enega s FS/SLS, še dva pa sta skupna vsem trem. Zelen krog pripada particiji IPF/zdravo, njegova površina pa ustreza 9 najdenim TF. Samo v IPF/zdravo najdemo 3 TF, takšna, ki sta skupna FS/SLS, pa sta še 2. Največ pa se je izrazilo v kontrastu FS/SLS; ta vsebuje skupno 35 TF (od tega je samo FS/SLS lastnih 30), prikazani pa so z modro obarvanim krogom.

Analiza je pokazala sledeče:

- A. Particija, ki vsebuje samo SSc-PF/zdravo, je prazna.
- B. Particija samo IPF/zdravo vsebuje 3 TF. Pri HIFA1 smo našli največ (28) vpletenih genov – ugotovljeno je bilo, da HIF1A inhibitorji lahko zmanjšajo učinek TGF- β (Goodwin, 2018), saj HIFA1 prispeva k razvoju in napredovanju pljučne fibroze (Philip, 2017). Tudi za najden aktivacijski transkripcijski faktor 3 ATF3 so dokazali, da se izraža pod vplivom TGF- β /Smad3 poti. Kompleks, ki ga tvorita Smad3 in ATF3, zavre izražanje Id3 – proteina, ki je inhibitor različnih transkripcijskih faktorjev, vezanih na celični cikel in diferenciacijo celic (Kang, 2003). Tako ATF3 kot Id3 sta vpletena v transdiferenciacijo endotelija v mezenhim, ki pripomore k razvoju fibroze. Za TAL1 pa nimamo takih podatkov, saj ga dosedanje raziskave v glavnem povezujejo z diferenciacijo hematopoetskih celic.
- C. V particiji FS/SLS najdemo kar 30 statistično značilno spremenjeno izraženih transkripcijskih faktorjev. Z analizo smo našli gene, povezane s transkripcijskimi faktorji SMAD3 in SMAD4, ki sta zelo pomembna pri translaciji signala TGF- β . Kar 109 genov pripada tudi družini jedrnih faktorjev NF- κ B (NF- κ B1, RELA, REL, RELB), ki imajo pomembno vlogo pri vnetju in imunosti ter proliferaciji, diferenciaciji in preživetju celic. Motnje v regulaciji NF- κ B so povezali z rakom, vnetnimi in avtoimunskimi boleznimi, septičnim šokom, virusnimi okužbami in nepravilnim imunskim odzivom (Oeckinghaus & Ghosh, 2009). Prav tako so glede na vse tri statistike spremenjeni geni, ki kažejo na zmanjšano aktivacijo STAT1,

STAT3 in STAT6 - to so pomembni TF, ki uravnavajo apoptozo in odziv na vnetne citokine, na osnovi njihovih inhibitorjev pa raziskujejo potencialna zdravila. Med nižjimi TF najdemo tudi FLI1, čigar izbitje (ang. *knockdown*) pri miših prispeva k fibrozi podobni SSc (Noda, 2014).

- D. Zanimivo je, da je v preseku kontrastov SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo povišano izražen TF receptor retinojske kisline (ang. *retinoic acid receptor*) RARG, medtem ko particija 'samo FS/SLS' vsebuje povišan RARA. Okoli retinojske poti in retinoidov ter njihovih vplivov na razvoj fibroze obstajajo številne zelo nasprotujoče raziskave. Vzroke je morda moč najti v tem, da so v različnih študijah uporabili različne odmerke, vrste tkiv in izoforme retinojske kisline. Zagotovo pa drži, da retinojska kislina učinkovito zavira izražanje različnih tipov kolagena (vključno s kolagenom III, kolagenom 1A1 in prokolagenom I), pa tudi ogromno drugih biomolekul, kot na primer α -SMA, TNF- α in IL-6, zato bi lahko imela zaščitno vlogo pri fibrotičnih boleznih. Zdravljenje z retinojsko kislino je bilo nedavno predlagano za kožne manifestacije SSc (Rankin, 2013).
- E. V preseku SSc-PF/zdravo in FS/SLS najdemo z 32 oziroma 44 vpletenimi geni POU2F1, imenovan tudi Oct1. POU2F1 je edini gen te družine, ki je izražen v večini. Za razliko od drugih POU faktorjev ne nadzoruje specifičnih organskih ali razvojnih sistemov. Prvotno so mislili, da deluje na tarčne gene, povezane s proliferacijo in imunsko modulacijo, vendar so zadnje raziskave odkrile povezavo z oksidativno in citotoksično odpornostjo na stres, metabolno regulacijo, delovanjem matičnih celic in ostalimi nepričakovanimi procesi. POU2F1/Oct1 ima zato prognostično in terapevtsko vlogo pri epiteljskih tumorjih (Vázquez-Arreguín & Tantin, 2016) in s tem v zvezi epiteljsko-mezenhimski transdiferenciaciji, ki ima morda pomembno vlogo tudi za razvoj fibroze v pljučih.
- F. Transkripcijska faktorja POU2F2 in MYBL2 sta tista, ki ju najdemo v preseku med IPF/zdravo in FS/SLS.
- G. Transkripcijski faktor CEBPA iz družine CEBP najdemo pri vseh treh kontrastih; glede na GSA statistiko se pri SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo pojavi povišano, pri FS/SLS pa znižano. Poleg omenjenega ta particija vsebuje še JUN.

4 RAZPRAVA

Kot najbolj informativne so se izkazale particije, lastne le posameznim boleznim, saj se geni v njih močno razlikujejo. Analiza DE genov nam razkrije, da je med sistemsko sklerozo in idiopatsko pljučno fibrozo precej ujemanja (bolezni si delita več kot polovico vseh najdenih DE genov), med omenjenima v primerjavi s sarkoidozo pa je skupnih DE genov malo. Le sedem identificiranih DE genov je takšnih, da se pojavijo v vseh treh kontrastih; tri najdemo v preseku med SSc in sarkoidozo, particija IPF in sarkoidoze pa sploh ne vsebuje nobenega. Razliko lahko delno pojasnujemo z dejstvom, da pri sarkoidozi ne primerjamo razreda obolelih s kontrolnim razredom vzorcev, ampak primerjamo progresivno obliko sarkoidoze s samoomejujočo. DE geni so zato manj statistično značilno spremenjeni, kar prikazuje tudi Slika 5. Delno pa lahko razlog za (ne)ujemanje pripišemo zasnovi metaanalize; za SSc in IPF smo namreč podatke pridobili iz ene študije, opravljene na platformi Illumina, za sarkoidozo pa iz druge, kjer so raziskovalci uporabili Affymetrixove mikromreže in posledično uporabili različni tip protokolov za hibridizacijo in odčitavanje mikromrež.

Glavni razlog za (ne)ujemanje DE genov in obogatitvi poti med vsemi tremi boleznimi pa gotovo najdemo v podobnostih in razlikah patofizioloških mehanizmov. Rottoli in sod. so z analizo pretočne citometrije znotrajceličnih citokinov ugotovili, da pri IPF in SSc prevladujejo Th2 citokini, v sarkoidozi pa Th1 (Rottoli, 2005). Pri tem so bile razlike v količini bolj očitne med sarkoidozo in IPF, SSc pa je bila umeščena vmes. Th1 in Th2 citokini veljajo za glavne dejavnike, ki določajo različne oblike intersticijskih pljučnih bolezni oziroma napredovanje proti fibrozi, saj naj bi vplivali na aktivacijo in proliferacijo fibroblastov, odlaganje izvenceličnega matriksa (kar pomeni nepopravljivo okvarjen pljučni parenhim) ali imajo regulativno in antifibrotično delovanje. Th1 citokini, povezani z interferonom IFN- γ , inhibirajo razvoj fibroze, medtem ko Th2, povezani z interleukinom IL-4, podpirajo rast fibroblastov in odlaganje kolagena. Te ugotovitve so v skladu z različno patogenezo teh bolezni – IPF velja za pretežno fibrotično motnjo, omejeno na pljuča, z intenzivno lokalno proizvodnjo funkcionalno različnih proteinov, medtem ko sta SSc in sarkoidoza sistemski bolezni z vnetno komponento.

V načrtu sta bili na začetku poleg analize vseh DE genov še analiza tistih DE genov, ki so pri vseh treh kontrastih nadizraženi ($\text{abs}(\log_2(\text{FC})) > 0$), ter tistih, ki so pri vseh treh kontrastih podizraženi ($\text{abs}(\log_2(\text{FC})) < 0$). Razmerje med številom nadizraženih in podizraženih DE genov v sarkoidozi je izrazito neuravnovešeno - 99 oziroma 95 % nadizraženih DE genov ter 5 oziroma 5 % podizraženih. Pri analizi vseh podizraženih DE genov so bili tako vsi preseki s FS/SLS prazni; pri analizi vseh nadizraženih DE genov pa sta ostala 2 gena v particiji med SSc in FS/SLS ter 6 genov v preseku vseh treh. Omenjene

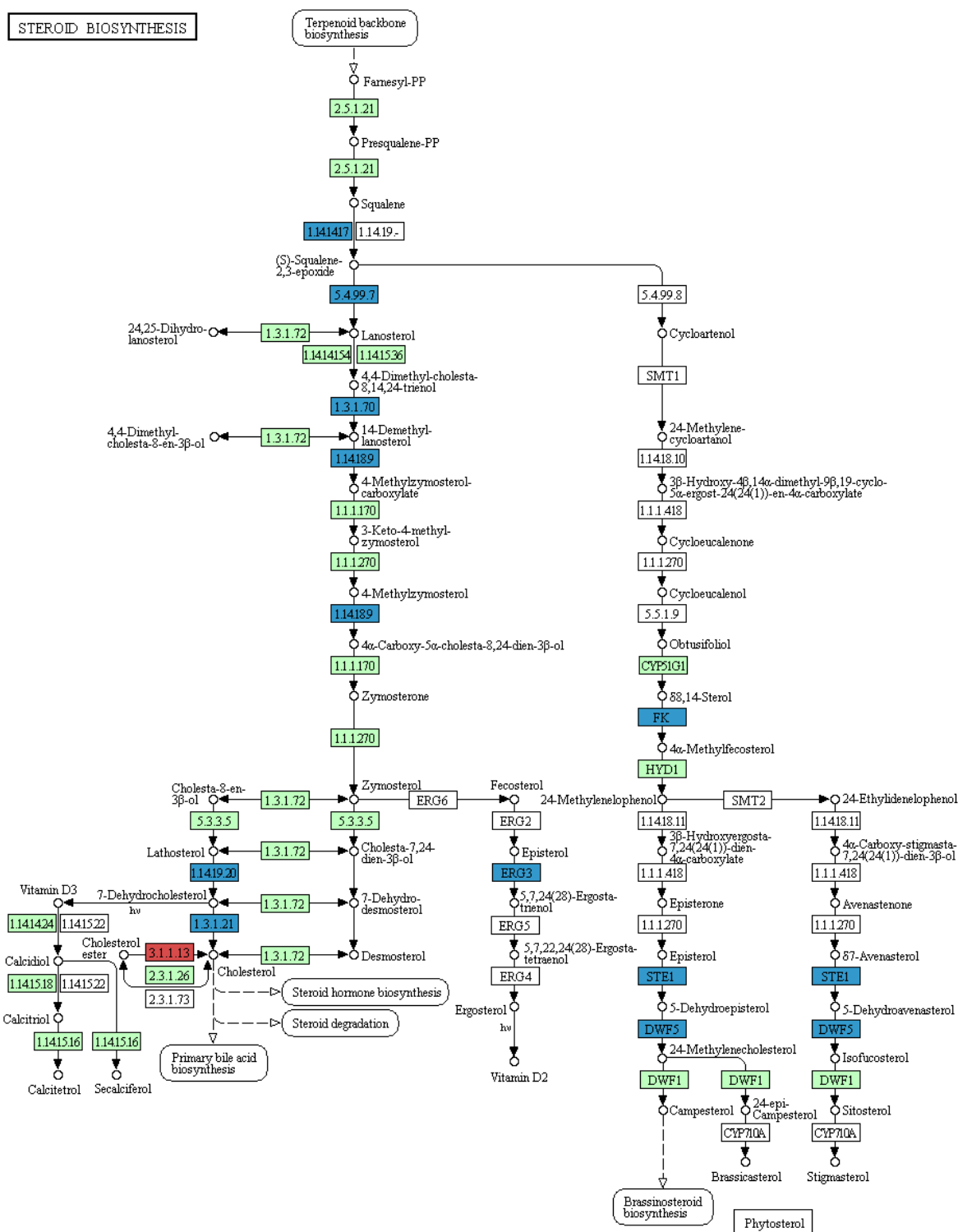
DE gene smo z ozirom na predznake predstavili v poglavju Rezultati; ostalih v nadaljni analizi nismo podrobneje obravnavali.

Analiza SSc genov je pokazala 12 različnih tipov kolagena, pri IPF jih je bilo 13, v sarkoidozi pa – nasprotno od pričakovanj – genov iz te družine nismo zaznali. Ko govorimo o fibrozi, namreč vedno govorimo o prekomernem odlaganju izvenceličnega matriksa s katerim je kolagen nerazdružljivo povezan, saj je ena njegovih glavnih komponent.

V preseku vseh treh bolezni smo odkrili sedem statistično značilno spremenjenih genov. Eden izmed njih, S100A9, je pogosto omenjan v povezavi z intersticijskimi pljučnimi boleznimi - v študiji Bonham, 2016 so ugotovili, da S100A9 spodbuja proliferacijo fibroblastov in odlaganje kolagena tipa III. Znano je, da je S100 družina proteinov vpletena v celični cikel in diferenciacijo, pa tudi, da S100A9 nadzira imunski in vnetni odziv, kemotakso makrofagov, nevtrofilcev v vnetnih boleznih in deluje kot organizmu lastna, z nevarnostjo povezana molekula, ki stimulira prirojen imunski sistem. Najbolj povišan je bil pri vseh treh primerjavah regulator signalizacije G-proteinov RGS1 (ang. *regulator of G-protein signaling 1*). To je protein, ki negativno regulira (inhibira) aktivacijo z G proteinom povezanih receptorjev, ki so zadolženi za prenos signala v celico. Celotno družino RGS proteinov povezujejo z razvojem srčnožilnih in malignih obolenj (Dai, 2011). RGS1 so v asociacijskih študijah na celotnem genomu (ang. *genom-wide association study*, GWAS) povezali zILD pri pacientih s polimiozitisom (Ha, 2018). V vseh treh je bil izražen tudi katepsin Z (CSTZ), ki je lizosomska cisteinska proteaza. Lizosomski cisteinski katepsini so vključeni v razgradnjo znotrajceličnih proteinov, degradacijo izvenceličnega matriksa in preoblikovanje tkiva. CSTZ izražanje je povišano v tumorjih in je povezano z invazijo in migracijo. Čeprav povezava CSTZ s pljučno fibrozo še ni znana, so za določene proteine iz družine katepsinov (CTSB, CTSL, CTSS) že dokazali povezavo s pljučno fibrozo (Manchanda, 2017). Ni nas presenetila nadizraženost timidin fosforilaze TYMP, saj je znano, da je povečana sinteza nukleotidov, povezana s proliferacijo celic.

Analiza KEGG poti nam je v preseku kontrastov SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo kot najbolj pozitivno obogateno pot glede na vse tri statistike vrnila pot biosinteze steroidov (ang. *steroid biosynthesis*). V pot je vpletenih 9 genov: LSS, SC5D, DHCR7, SQLE, TM7SF2, MSMO1, LIPA, CEL in FAXDC2. V procesu biosinteze steroidov nastanejo različni produkti, kot na primer spolni hormoni, vitamin D in holesterol (Slika 14), in v nastanek je vpletenih vseh 9 genov. Kot je omenjeno že v uvodu, je prevalenca SSc večja pri ženskah (pri slednjih se pojavlja kar devetkrat pogosteje), IPF pa pri moških, kar nakazuje na možno vpletenost spolnih hormonov v patogenezo bolezni. V študijah so raziskovali, da

imajo bolniki z SSc nižjo raven vitamina D v primerjavi z zdravimi kontrolami (An, 2017), prav tako pa so raziskovali povezavo z IPF.



Slika 14 KEGG shema biosinteze steroidov

V preseku kontrastov SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo kot najbolj pozitivno obogateno pot glede na vse tri statistike (p-vrednost pri LS statistiki 0,0009, p-vrednost pri KS statistiki 0,00344, p-vrednost pri GSA statistiki 0,005) vrnila pot biosinteze steroidov.

Pri sarkoidozi vpletenosti steroidne biosinteze z našo analizo nismo zaznali, čeprav so v študijah pokazali, da so spremembe v koncentracijah in sestavi različnih frakcij holesterola v serumu (HLD, LDL) povezane z aktivno sarkoidozo in pljučno vpletenostjo (Salazar, 1998). Tudi za pomanjkanje vitamina D so pokazali, da negativno korelira s potekom sarkoidoze (Kiani, 2018).

String analiza je pokazala, da sodeluje pri procesih imunskega sistema v SSc 12, v IPF 14 in v sarkoidozi 14 od 25 najbolj statistično značilno izraženih genov. Prav tako se pri vseh treh pojavljajo procesi, povezani z odzivi na zunanje dražljaje (SSc in IPF imata v teh procesih 13 vpletenih genov, pri sarkoidozi pa jih najdemo 19). Pri SSc in IPF najdemo povezavo med membranskim glikoproteinom THY1, vaskularnim adhezijskim proteinom VCAM1 in izločajočim se fosfoproteinom SPP1. Pri IPF vidimo povezana KRT5 in KRT61 (oba keratina tipa I), pri SSc pa se poleg omenjenih povezuje še KRT17 (keratin tipa I). V SSc opazimo še močno povezavo med geni iz družine defensinov DEF (DEF1A, DEFA3, DEFA1B) - družine protimikrobnih in citotoksičnih peptidov, ki sodelujejo pri gostiteljevi obrambi, veliko jih najdemo v granulah nevtrofilcev. Sarkoidoza ima povezane 3 gene iz družine HLA (HLADRA, HLADRB5 in HLA-F), pa tudi dva transkripcijska faktorja (JUNB, ERG2) in dva inhibitorja znotrajceličnega signaliziranja (RGS1, SOC3).

Čeprav se na prvi pogled zdi, da analiza KEGG poti v primerjavi z BioCarto ni dala podobnih rezultatov, pa se poti pri obeh v resnici precej prekrivajo. KEGG je namreč bolj osredotočen na diagnoze, BioCarta pa je bolj usmerjena k biokemijskim procesom. Za primer pogledimo particijo poti, lastnih samo kontrastu FS/SLS: BioCarta najde obogateno signalno pot interleukina-6; KEGG te poti ne vsebuje, pokaže pa na primer revmatoidni artritis, sistemski lupus in diabetes, ki vse zajemajo mehanizem IL-6.

Analiza izražanja genskih skupin ima v primerjavi z analizo diferenčno izraženih genov mnogo prednosti. Rezultate je načeloma lažje interpretirati, saj so bolj pregledni, velikokrat pa je tudi 'močnejša', saj zazna manjše spremembe, ki bi jih DE analiza spregledala. Vendar ko imamo opravka z manj raziskanimi procesi in mehanizmi in je na voljo manj javnih podatkovnih zbirk, velikokrat spregledamo poti, pomembne za bolezni, ki jih preiskujemo. Tudi v našem primeru smo zaznali največ DE genov pri SSc in IPF, po drugi strani pa ravno tu najmanj KEGG in BioCarta poti. Sklepamo, da so mehanizmi, ki so vpisani v te biološke podatkovne baze manj raziskani in zato mnogih analiza ne zazna, čeprav so nekatere poti v povezavi s temi boleznimi obširno raziskane.

Podobno lahko sklepamo tudi iz analize transkripcijskih faktorjev, saj smo kljub najmanjšemu številu DE genov v FS/SLS ravno tu ugotovili, da so ti geni povezani z največ transkripcijskimi faktorji. Pri FS/SLS smo našli TF iz skupine glavnih pro-vnetnih

TF (NF- κ B, STAT) in presenetljivo tudi Smad (ki je povezan s TGF- β), medtem ko smo pri kontrastih IPF/zdravo in SSc-PF/zdravo našli precej drugih TF (HIF, RAR, ...), ki so manj raziskani in bolj posredno vezani na fibrotični proces.

5 ZAKLJUČEK

V nalogi smo preučevali diferencialno izražene gene in obogatene genske skupine pri treh pljučnih boleznih (SSc, IPF in sarkoidoza), katerih manifestacija obsega pljučno fibrozo.

Z rezultati opravljene analize na nivoju diferencialne izraženosti genov smo pokazali, da obstaja nekaj skupnih točk med boleznimi – v preseku vseh treh smo odkrili 7 genov, 3 med SSc-PF in sarkoidozo ter 541 med SSc-PF in IPF. Tudi z analizo na nivoju skupin genov, določenih glede na biološke poti iz baze KEGG ter skupin genov, na katere vplivajo eksperimentalno potrjeni transkripcijski faktorji smo našli obogatene poti, skupne v vsem trem boleznim. Zastavljeno hipotezo, da za nastanek pljučne fibroze obstajajo različni biološki mehanizmi, ki niso specifični za vsako bolezen, smo tako potrdili.

Z analizo DE genov pokazali, da je med SSc-PF in IPF ogromno ujemanja, skupno si delita kar 53 % vseh identificiranih diferencialno izraženih genov. Pri obeh smo našli ogromno povišanih proteinov izvenceličnega matriksa, kolagenov in matriks metaloproteinaz – genov, ki jih pri sarkoidozi ni bilo zaznati. Analiza KEGG poti je pokazala 20 obogatenih poti, ki si jih delita obe bolezni (kar predstavlja največji presek); med njimi je pomembno obogatena pot biosinteze steroidov. S tem smo potrdili postavljeno hipotezo, da so spremembe v izraženosti genov in obogatenosti genskih skupin pri SSc-PF in IPF med seboj podobne in specifične za fibroblaste.

Med sarkoidozo in SSc smo odkrili le 3 DE gene, presek med sarkoidozo in IPF pa je prazen. Pri sarkoidozi so rezultati analiz vseh genskih skupin izstopali po kvantiteti najdenih obogatenih poti oziroma transkripcijskih faktorjev. Z BioCarta analizo smo odkrili ogromno poti, vezanih na T in B celice, pri transkripcijskih faktorjih pa gene, povezane s SMAD, NF- κ B in STAT. Pri analizi DE genov smo ugotovili, da se pri sarkoidozi pogosto pojavljajo geni iz družine HLA, ki jih ne najdemo v drugih particijah. Upošteva vse to lahko potrdimo, da so spremembe v izraženosti genov in obogatenosti genskih skupin pri primerjavi med FS in SLS večinoma vnetne in hkrati različne od sprememb pri SSc-PF in IPF.

Z ugotovitvami smo potrdili vse tri hipoteze. Z opravljeno metaanalizo smo dobili globlji vpogled v patofiziologijo preučevanih boleznih.

6 LITERATURA

An, L., Sun, M., Chen, F., & Li, J. (2017). Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: A meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*.

Baarsma, H., & Königshoff, M. (2017). 'WNT-er is coming': WNT signalling in chronic lung diseases. *Thorax*.

Bagnato, G., & Harari, S. (2015). Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*, 24 (135), 102-114. European Respiratory Society.

Barratt, S., Flower, V., Pauling, J., & Millar, A. (1. 5 2018). VEGF (Vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (5). MDPI AG.

Barrett, T., Wilhite, S., Ledoux, P., Evangelista, C., Kim, I., Tomashevsky, M., in drugi. (2013). NCBI GEO: Archive for functional genomics data sets - Update. *Nucleic Acids Research*, 41 (D1).

Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (2000). On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing With Independent Statistics. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*.

Bonham, C., Streck, M., & Patterson, K. (1. 9 2016). From granuloma to fibrosis: Sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 22 (5), 484-491. Lippincott Williams and Wilkins.

Dai, J., Gu, J., Lu, C., Lin, J., Stewart, D., Chang, D., in drugi. (2011). Genetic variations in the regulator of G-protein signaling genes are associated with survival in late-stage non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*.

Efron, B., & Tibshirani, R. (2007). On testing the significance of sets of genes. *The Annals of Applied Statistics*.

Goodwin, J., Choi, H., Hsieh, M., Neugent, M., Ahn, J., Hayenga, H., in drugi. (2018). Targeting hypoxia-inducible factor-1 α /pyruvate dehydrogenase kinase 1 axis by dichloroacetate suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.

Grunewald, J., & Eklund, A. (2007). Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*.

Ha, Y., Lee, Y., & Kang, E. (2018). Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *BioMed Research International*.

He, L., Vasiliou, K., & Nebert, D. (2009). Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. *Human genomics*, 3 (2), 195-206.

Herzog, E. L., Mathur, A., Tager, A. M., Feghali-Bostwick, C., Schneider, F., & Varga, J. (Avgust 2014). Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis - How Similar and Distinct? *Arthritis Rheumatol.*, str. 1967-1978.

Hsu, E., Shi, H., Jordan, R., Lyons-Weiler, J., Pilewski, J., & Feghali-Bostwick, C. (2011). Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis and Rheumatism*, 63 (3), 783-794.

Hu, L., Lin, X., Lu, H., Chen, B., & Bai, Y. (2014). An Overview of Hedgehog Signaling in Fibrosis. *Molecular Pharmacology*.

Hulsen, T., de Vlieg, J., & Alkema, W. (2008). BioVenn - A web application for the comparison and visualization of biological lists using area-proportional Venn diagrams. *BMC Genomics*, 9.

Kang, Y., Chen, C., & Massagué, J. (2003). A self-enabling TGF β response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Molecular Cell*.

Kiani, A., Abedini, A., Adcock, I., Mirenayat, M., Taghavi, K., Mortaz, E., in drugi. (2018). Association Between Vitamin D Deficiencies in Sarcoidosis with Disease Activity, Course of Disease and Stages of Lung Involvements. *Journal of Medical Biochemistry*.

Kolahian, S., Fernandez, I., Eickelberg, O., & Hartl, D. (2016). Immune mechanisms in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.

Košnik, M., Mrevlje, F., & Štajer, D. (2011). *Interna medicina*. Littera picta, Slovensko medicinsko društvo.

Lockstone, H., Sanderson, S., Kulakova, N., Baban, D., Leonard, A., Kok, W., in drugi. (2010). Gene set analysis of lung samples provides insight into pathogenesis of progressive, fibrotic pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Manchanda, M., Das, P., Gahlot, G., Singh, R., Roeb, E., Roderfeld, M., in drugi. (2017). Cathepsin L and B as Potential Markers for Liver Fibrosis: Insights From Patients and Experimental Models. *Clinical and Translational Gastroenterology*.

Mayo clinic. Prevezeto 6. avgust 2019 iz <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pulmonary-fibrosis/multimedia/img-20234945>

Noda, S., Asano, Y., Nishimura, S., Taniguchi, T., Fujiu, K., Manabe, I., in drugi. (2014). Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nature Communications*.

Oeckinghaus, A., & Ghosh, S. (2009). The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 1 (4).

Osolnik, K. (6-7. Oktober 2017). *Zbornik Golniški simpozij 2017*. Prevezeto 26. April 2019 iz Klinika Golnik: <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/golniski-simpozij-2017-zbornik-6-in-7-oktober-200.pdf>

Pasanen, T., Saarela, J., Saarikko, I., Toivanen, T., Tolvanen, M., Vihinen, M., in drugi. (2003). *DNA Microarray Data Analysis*. (J. Tuimala, & M. M. Laine, Ured.) Helsinki: CSC, the Finnish IT center for Science.

Patterson, K., & Streck, M. (8 2013). Pulmonary fibrosis in sarcoidosis clinical features and outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, 10 (4), 362-370.

Philip, K., Mills, T., Davies, J., Chen, N., Karmouty-Quintana, H., Luo, F., in drugi. (2017). HIF1A up-regulates the ADORA2B receptor on alternatively activated macrophages and contributes to pulmonary fibrosis. *FASEB Journal*.

Rankin, A., Hendry, B., Corcoran, J., & Xu, Q. (2013). An in vitro model for the pro-fibrotic effects of retinoids: Mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology*, 170 (6), 1177-1189.

Rottoli, P., Magi, B., Perari, M., Liberatori, S., Nikiforakis, N., Bargagli, E., in drugi. (2005). Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics*, 5 (5), 1423-1430.

Salazar A, M. J. (1998). Low levels of high density lipoprotein cholesterol in patients with active sarcoidosis. *Atherosclerosis*.

Simon, R., Lam, A., Li, M., Ngan, M., Menezes, S., & Zhao, Y. (2007). Analysis of gene expression data using BRB-array tools. *Cancer Informatics*, 3, 11-17.

Szklarczyk, D., Gable, A., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., in drugi. (2019). STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*.

Šuškovič, S., Košnik, M., Osolnik, K., Debeljak, A., Fležar, M., Kern, I., in drugi. (volume 70, issue 7/8 2001). Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo. *Zdravniški vestnik*, str. 419-424.

Vázquez-Arreguín, K., & Tantin, D. (2016). The Oct1 transcription factor and epithelial malignancies: Old protein learns new tricks. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*.

Wilson, M., & Wynn, T. (2009). Pulmonary fibrosis: Pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunology*, 2 (2), 103-121.

Wynn, T. (1 2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *Journal of Pathology*, 214 (2), 199-210.

Wynn, T., & Ramalingam, T. (2012). Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature Medicine*.

PRILOGA A – DIFERENČNO IZRAŽENI GENI

Seznami statistično značilno diferenčno izraženih genov pri posameznih kontrastih pri $\alpha = 0,01$, ločeni na pozitivno in negativno izražene. Geni so urejeni glede na spremembo v izraženosti od največje proti najmanjši (t.j. vrednost $\text{abs}(\log_2(\text{FC}))$).

Pozitivno diferenčno izraženi geni pri kontrastu SSc-PF/zdravo

	Simbol	Parametrična p vrednost	$\text{Log}_2(\text{FC})$	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferenčno izražen
1	SPP1	0,0000064	3,662	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	BPIFB1	0,00164	3,569	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	KRT17	0,0000001	3,471	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
4	MMP7	0,0000029	3,391	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	THY1	0,0000003	2,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	COMP	0,0000149	2,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	SFRP2	< 0,0000001	2,446	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	VCAM1	0,0000503	2,356	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	APLNR	0,0000044	2,313	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
10	ALDH1A3	0,0000006	2,307	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
11	KRT6A	0,00191	2,284	samo SSc-PF/zdravo
12	KRT5	0,000295	2,236	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
13	COL7A1	0,0000019	2,138	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
14	PROM1	0,00437	2,121	samo SSc-PF/zdravo
15	CDH3	< 0,0000001	2,108	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
16	COL1A1	0,0000427	2,094	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
17	COL17A1	0,0000004	2,036	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
18	PROM2	0,000027	1,989	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
19	CLDN1	0,0000006	1,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
20	COL15A1	0,0000157	1,96	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
21	LGALS7B	0,000547	1,956	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
22	KRT15	0,00264	1,945	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
23	CLDN2	0,0000074	1,934	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
24	SERPINB5	0,000119	1,88	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
25	MMP11	0,000505	1,876	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
26	CAPN13	0,000594	1,876	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	LAMP5	0,0000005	1,86	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
28	FHL2	< 0,0000001	1,852	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
29	COL3A1	0,000443	1,848	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
30	DNAAF1	0,00287	1,844	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
31	GSTA1	0,0044	1,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
32	UBD	0,000298	1,744	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
33	TP63	0,0015	1,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
34	PLCH2	0,0000431	1,709	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
35	CCL19	0,00484	1,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
36	RGS1	0,000775	1,7	skupno vsem trem
37	COL1A2	0,000149	1,687	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
38	CPXM1	0,0000164	1,683	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
39	SCGB3A1	0,00821	1,678	samo SSc-PF/zdravo
40	CCL2	0,00293	1,674	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
41	MDK	< 0,0000001	1,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
42	LGALS7	0,000386	1,637	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
43	DUSP5	0,0000105	1,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
44	SCG5	< 0,0000001	1,628	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
45	PLEKHS1	0,0039	1,623	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

46	ALDH3A1	0,00365	1,618	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
47	IL6	0,00749	1,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
48	CCL22	0,0000008	1,59	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
49	DIO2	< 0,0000001	1,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
50	MXRA5	0,000045	1,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
51	CXCL8	0,00239	1,58	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
52	HDC	0,00262	1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
53	SULF1	0,0000062	1,551	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
54	SLC4A11	0,0005	1,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
55	IL13RA2	0,0000089	1,526	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
56	CDH2	0,0000156	1,521	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
57	IGFBP2	0,0000096	1,506	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
58	CD1A	0,0000255	1,506	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
59	ACTG2	0,00123	1,491	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
60	LRRC26	0,0024	1,491	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
61	CRABP2	0,0000017	1,485	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
62	APOLD1	0,00419	1,48	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
63	NSG1	0,000156	1,47	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
64	GEM	0,0000005	1,465	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
65	VTCN1	0,00259	1,444	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
66	THBS2	0,000994	1,433	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
67	PHLDA1	0,0000621	1,406	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
68	PLA2G7	0,000383	1,406	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
69	PCP4	0,00338	1,401	samo SSc-PF/zdravo
70	CTSK	0,0000009	1,401	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
71	TUBB3	0,0000058	1,395	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
72	TSHZ2	< 0,0000001	1,384	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
73	CPXM2	0,000164	1,384	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
74	SERPIND1	0,00463	1,384	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
75	TSPAN1	0,00873	1,379	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
76	TNFAIP3	0,000599	1,373	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
77	PLPPR4	0,000169	1,367	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
78	IL1RN	0,000782	1,356	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
79	CXCL14	0,000196	1,35	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
80	GDF15	0,00132	1,35	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
81	SPATA18	0,00755	1,35	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
82	MEG3	0,0000215	1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
83	TGFB3	0,0000555	1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
84	CCL3L3	0,00647	1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
85	SUGCT	0,0000018	1,31	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
86	FLNC	0,00054	1,305	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
87	CLIC6	0,00219	1,305	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
88	PTGS2	0,00132	1,299	samo SSc-PF/zdravo
89	NREP	0,0000707	1,299	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
90	MMP10	0,00605	1,293	samo SSc-PF/zdravo
91	COL10A1	0,000115	1,293	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
92	PTGDS	0,0000458	1,287	skupno vsem trem
93	RAB7B	0,0000171	1,287	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
94	UGCG	0,0000093	1,281	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
95	CNN1	0,00114	1,281	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
96	FCGBP	0,000684	1,275	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
97	ZNF385D	0,00354	1,275	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
98	SIX4	0,00075	1,269	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
99	DES	0,00429	1,263	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
100	ACKR1	0,00259	1,245	samo SSc-PF/zdravo
101	CX3CL1	0,00392	1,22	samo SSc-PF/zdravo
102	C2CD4B	0,00359	1,214	samo SSc-PF/zdravo

103	TUBB2B	0,000389	1,214	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
104	FOXC1	0,00127	1,208	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
105	CDCA7	0,0000126	1,202	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
106	HMGB3	0,000542	1,195	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
107	TM4SF19	0,000699	1,189	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
108	ST6GALNAC1	0,00501	1,189	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
109	CCDC146	0,00846	1,189	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
110	TNFRSF21	< 0,0000001	1,176	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
111	TMEM59L	0,0000319	1,176	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
112	BHLHE22	0,000982	1,17	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
113	CBLN4	0,000822	1,163	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
114	TENT5C	0,000882	1,157	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
115	CST2	0,000296	1,151	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
116	EGFL6	0,00342	1,151	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
117	LRRC17	0,0000391	1,144	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
118	SDS	0,000305	1,144	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
119	THBS4	0,0000258	1,138	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
120	FNDC1	0,0000294	1,138	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
121	COL5A2	0,00458	1,131	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
122	BAAT	0,0000331	1,124	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
123	PIM2	0,00179	1,124	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
124	MMP19	0,00127	1,118	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
125	UGT1A6	0,00137	1,118	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
126	COL9A2	0,0000108	1,111	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
127	PDLIM3	0,000014	1,104	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
128	HAPLN3	0,00152	1,104	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
129	CH25H	0,00331	1,104	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
130	RGS5	0,00386	1,104	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
131	CFAP69	0,0000503	1,098	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
132	ECM2	0,00167	1,084	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
133	C1orf54	0,0000341	1,077	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
134	MUC20	0,000251	1,077	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
135	FHOD3	0,00266	1,077	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
136	MYOM1	0,000119	1,07	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
137	EFNB3	0,00062	1,07	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
138	FAM83D	0,0016	1,07	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
139	CFB	0,0000395	1,064	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
140	MYH11	0,000384	1,064	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
141	IRF1	0,00836	1,057	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
142	FBLN2	0,000166	1,057	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
143	IGFL2	0,000195	1,057	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
144	CST1	0,00198	1,05	samo SSc-PF/zdravo
145	PER2	0,0000079	1,05	samo SSc-PF/zdravo
146	GJB2	0,000609	1,05	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
147	SNCAIP	0,0000544	1,043	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
148	CNKSR3	0,00178	1,036	samo SSc-PF/zdravo
149	DEFB124	0,0000181	1,036	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
150	FBXO32	0,000644	1,036	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
151	SMOC2	0,00196	1,036	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
152	FILIP1L	0,0000039	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
153	MEOX1	0,000189	1,029	samo SSc-PF/zdravo
154	SYTL2	0,000005	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
155	GCNT3	0,0000369	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
156	ARID5B	0,0000408	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
157	CXCL12	0,000472	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
158	IFI44L	0,000771	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
159	POU2AF1	0,00387	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

160	CAPN5	0,0000013	1,021	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
161	PDE7B	0,0000005	1,014	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
162	ARHGAP39	0,00169	1,014	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
163	TMEM158	0,00609	1,014	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
164	ATF3	0,00989	1,014	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
165	RCAN1	0,000638	1,007	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
166	LIF	0,0051	0,986	samo SSc-PF/zdravo
167	WEE1	0,0000069	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
168	ANKRD20A5P	0,0000546	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
169	ANTXR1	0,00035	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
170	PAMR1	0,000463	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
171	C15orf48	0,00135	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
172	ADAMTS1	0,00721	0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
173	CDKN1A	0,000169	0,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
174	COL16A1	0,000249	0,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
175	GSDME	0,000372	0,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
176	OLFML2B	0,000611	0,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
177	CCR7	0,00253	0,956	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
178	ITM2C	0,000018	0,956	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
179	IGFBP4	0,00015	0,956	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
180	DPYS	0,000027	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
181	SERPINF1	0,0000531	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
182	CERCAM	0,0000656	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
183	TYMS	0,00268	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
184	TPPP3	0,00877	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
185	IER3	0,00544	0,941	samo SSc-PF/zdravo
186	GPR183	0,00191	0,941	skupno vsem trem
187	CCDC3	0,00113	0,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
188	SLC2A5	0,00279	0,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
189	TMEM45A	0,00892	0,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
190	TRIM2	0,00114	0,934	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
191	RGS4	0,00165	0,934	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
192	ATP12A	0,00255	0,926	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
193	ABCC3	0,000115	0,918	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
194	CORIN	0,00113	0,918	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
195	WDR86	0,0013	0,911	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
196	PRRT2	0,0000038	0,903	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
197	SSPN	0,000991	0,903	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
198	VMP1	0,0000033	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
199	EYA2	0,00244	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
200	INAVA	0,00284	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
201	CCL18	0,00053	0,888	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
202	VWCE	0,000755	0,888	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
203	LRRN1	0,0000216	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
204	NCOA7	0,000252	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
205	TCIM	0,000397	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
206	ANKRD37	0,000565	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
207	RRAD	0,000741	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
208	GADD45A	0,00111	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
209	FAT1	0,000662	0,864	samo SSc-PF/zdravo
210	OAF	0,000206	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
211	SPSB1	0,00261	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
212	KCNA5	0,00431	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
213	SYT8	0,00779	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
214	NOTCH3	0,0000821	0,856	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
215	PCSK1N	0,00011	0,856	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
216	FRZB	0,00373	0,856	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

217	PLTP	0,0000129	0,848	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
218	HRC	0,00138	0,848	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
219	RNF150	0,000013	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
220	CHN1	0,0000349	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
221	LEF1	0,000116	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
222	FMO1	0,000534	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
223	MUC4	0,00121	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
224	CRACR2B	0,00131	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
225	CFH	0,0014	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
226	COL6A3	0,00933	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
227	ERN2	0,00491	0,832	samo SSc-PF/zdravo
228	BCL3	0,00963	0,824	samo SSc-PF/zdravo
229	RCAN2	0,00008	0,824	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
230	SPDEF	0,00841	0,824	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
231	BDKRB1	0,00278	0,816	samo SSc-PF/zdravo
232	NOCT	0,0099	0,816	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
233	RGS17	0,000152	0,807	samo SSc-PF/zdravo
234	SCARA3	0,0000054	0,807	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
235	MARCKSL1	0,00124	0,807	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
236	SPATA20	0,00142	0,799	samo SSc-PF/zdravo
237	EBF3	0,00738	0,799	samo SSc-PF/zdravo
238	FERMT1	0,000858	0,799	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
239	S100A2	0,0022	0,799	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
240	IGFBP5	0,00249	0,791	samo SSc-PF/zdravo
241	H2AFY2	0,0000433	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
242	KCNMA1	0,0000975	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
243	SLC52A1	0,00162	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
244	MLLT11	0,00173	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
245	MX2	0,000007	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
246	CCL13	0,00146	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
247	NCS1	0,0028	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
248	SBNO2	0,00761	0,774	samo SSc-PF/zdravo
249	WDR27	0,000208	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
250	CD207	0,000269	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
251	DCLK1	0,000304	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
252	CRIP1	0,00223	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
253	ITGB4	0,00687	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
254	TNC	0,00776	0,766	samo SSc-PF/zdravo
255	KLHL3	0,000197	0,766	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
256	HTRA1	0,0000356	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
257	STAB2	0,0047	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
258	PRSS12	0,00663	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
259	MAP1B	0,00636	0,748	samo SSc-PF/zdravo
260	ENTPD1	0,0000852	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
261	ABCC5	0,000479	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
262	DACT3	0,000508	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
263	TF	0,000634	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
264	FAM43B	0,00318	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
265	SNAP25	0,00241	0,74	samo SSc-PF/zdravo
266	STEAP2	0,00442	0,74	samo SSc-PF/zdravo
267	SDK2	0,00019	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
268	PLN	0,000375	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
269	GSDMC	0,000531	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
270	RHOD	0,000704	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
271	MAP1A	0,00877	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
272	RELB	0,00811	0,731	samo SSc-PF/zdravo
273	GOLM1	0,0000006	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

274	XAF1	0,0000012	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
275	PELI1	0,0015	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
276	KCNMB1	0,00403	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
277	CD1C	0,00362	0,722	samo SSc-PF/zdravo
278	DUSP14	0,00162	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
279	LOXL4	0,00769	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
280	AGR2	0,00441	0,714	samo SSc-PF/zdravo
281	PLEKHG2	0,00326	0,714	samo SSc-PF/zdravo
282	TNFRSF19	0,000732	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
283	MT1F	0,00319	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
284	LXN	0,00298	0,705	samo SSc-PF/zdravo
285	CDC14B	0,00215	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
286	SLC22A23	0,00308	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
287	PGM5	0,00513	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
288	TIPARP	0,00533	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
289	SPRY1	0,000307	0,696	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
290	MRVI1	0,000446	0,696	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
291	SPOCD1	0,00439	0,696	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
292	MAT2A	0,00269	0,687	samo SSc-PF/zdravo
293	SCG2	0,00404	0,687	samo SSc-PF/zdravo
294	FST	0,00741	0,687	samo SSc-PF/zdravo
295	ENC1	0,00495	0,678	samo SSc-PF/zdravo
296	BACE2	0,00709	0,678	samo SSc-PF/zdravo
297	SLC44A4	0,000676	0,678	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
298	ZSWIM4	0,000351	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
299	ADGRA2	0,00123	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
300	BIRC3	0,00154	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
301	CLEC11A	0,00394	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
302	HES2	0,00419	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
303	AEBP1	0,00464	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
304	DTWD2	0,0082	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
305	TNFRSF4	0,00333	0,66	samo SSc-PF/zdravo
306	CP	0,000255	0,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
307	CTSZ	0,000474	0,66	skupno vsem trem
308	KRT14	0,00864	0,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
309	ACTN1	0,00469	0,651	samo SSc-PF/zdravo
310	ADAM23	0,00116	0,651	samo SSc-PF/zdravo
311	PRRX1	0,000963	0,651	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
312	CAP2	0,0014	0,651	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
313	SIX1	0,00973	0,651	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
314	CROT	0,000225	0,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
315	DTX2	0,00115	0,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
316	ATP1A2	0,00167	0,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
317	SYTL1	0,00357	0,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
318	SOX4	0,00179	0,632	samo SSc-PF/zdravo
319	DLX5	0,00162	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
320	NBL1	0,00339	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
321	CFI	0,00443	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
322	ALDH3B2	0,0055	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
323	IGDCC4	0,0083	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
324	PDE4B	0,00882	0,623	samo SSc-PF/zdravo
325	HABP2	0,00863	0,614	samo SSc-PF/zdravo
326	RRAS2	0,00299	0,614	samo SSc-PF/zdravo
327	EPHA2	0,00012	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
328	TMPRSS4	0,00117	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
329	RNF165	0,00411	0,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
330	CPT1C	0,0042	0,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

331	DAPP1	0,00593	0,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
332	EDNRA	0,00758	0,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
333	CTSL	0,00606	0,595	samo SSc-PF/zdravo
334	CMAHP	0,00942	0,595	samo SSc-PF/zdravo
335	ZMIZ2	0,000315	0,595	samo SSc-PF/zdravo
336	TYMP	0,000997	0,595	skupno vsem trem
337	CD72	0,00268	0,595	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
338	TTYH3	0,000177	0,585	skupno vsem trem
339	GPT2	0,0088	0,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
340	NOL12	0,000347	0,575	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
341	ANGPTL2	0,00626	0,575	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
342	DUSP2	0,0083	0,575	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
343	IFNA8	0,00232	0,566	samo SSc-PF/zdravo
344	RUNDC3B	0,0027	0,566	samo SSc-PF/zdravo
345	CKMT1A	0,00125	0,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
346	APOC2	0,0041	0,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
347	EFHC2	0,00575	0,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
348	MAP3K7CL	0,00614	0,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
349	PLEKHA4	0,00908	0,546	samo SSc-PF/zdravo
350	SDSL	0,00998	0,546	samo SSc-PF/zdravo
351	TSKU	0,00228	0,546	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
352	AEN	0,00923	0,546	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
353	PLAUR	0,00435	0,536	samo SSc-PF/zdravo
354	SPRR1A	0,00122	0,536	samo SSc-PF/zdravo
355	OLFM1	0,00835	0,536	samo SSc-PF/zdravo
356	PLPP2	0,00515	0,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
357	WNT7B	0,00756	0,526	samo SSc-PF/zdravo
358	INTU	0,0078	0,526	samo SSc-PF/zdravo
359	PDE5A	0,00499	0,526	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
360	CST5	0,00225	0,516	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
361	CEL	0,000596	0,506	samo SSc-PF/zdravo
362	THBS3	0,00758	0,506	samo SSc-PF/zdravo
363	ST6GAL1	0,00244	0,496	samo SSc-PF/zdravo
364	MAGT1	0,00965	0,496	samo SSc-PF/zdravo
365	HSD3B7	0,00488	0,485	samo SSc-PF/zdravo
366	GOLGA8A	0,00901	0,475	samo SSc-PF/zdravo
367	DDX51	0,00801	0,454	samo SSc-PF/zdravo
368	WDR63	0,00827	0,401	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
369	PFN2	0,00937	0,379	samo SSc-PF/zdravo

Negativno diferencno izraženi geni pri kontrastu SSc-PF/zdravo

	Simbol	Parametrična p vrednost	Log₂(FC)	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferencno izražen
1	DEFA1	0,0000001	-3,49	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	ITLN2	< 0,0000001	-3,442	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	DEFA3	0,0000001	-3,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
4	DEFA1B	< 0,0000001	-2,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	CA4	0,0000129	-2,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	AGER	< 0,0000001	-2,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	PLA2G1B	0,0000201	-2,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	TMEM100	0,000305	-2,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	FCN3	0,00005	-2,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
10	PROK2	0,000107	-2,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
11	IL1RL1	0,00252	-2,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
12	ZBED2	0,0000026	-2,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
13	PLLP	0,0000001	-2	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

14	BTNL9	0,0000003	-2	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
15	PEBP4	0,0000245	-1,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
16	CRTAC1	0,0000096	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
17	HSD17B6	0,0000452	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
18	VIPR1	0,000137	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
19	CLDN18	0,00236	-1,837	samo SSc-PF/zdravo
20	SMAD6	0,0000735	-1,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
21	NFE2	0,0000145	-1,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
22	SLC6A4	0,00942	-1,737	samo SSc-PF/zdravo
23	SPOCK2	0,0000389	-1,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
24	FOLR3	0,00272	-1,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
25	MYRF	< 0,0000001	-1,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
26	ZNF385B	0,0000564	-1,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	RNASE2	0,000294	-1,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
28	GKN2	0,000295	-1,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
29	S100A8	0,00155	-1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
30	S100A9	0,000985	-1,515	skupno vsem trem
31	FMO5	0,00107	-1,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
32	GPRIN2	< 0,0000001	-1,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
33	CHI3L2	0,000008	-1,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
34	LAMP3	0,0000185	-1,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
35	TNNC1	0,000141	-1,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
36	FAM167A	< 0,0000001	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
37	GATA2	0,0000088	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
38	CCDC85A	0,0000218	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
39	GPX3	0,0000002	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
40	FASN	0,0000065	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
41	SFTA2	0,0000188	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
42	PLA2G4F	0,000434	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
43	CLEC1B	0,00109	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
44	NDRG4	0,000915	-1,358	samo SSc-PF/zdravo
45	PLA2G3	0,0000209	-1,358	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
46	FGFBP2	0,0000336	-1,322	samo SSc-PF/zdravo
47	TMEM97	< 0,0000001	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
48	LINC02538	0,00648	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
49	HMGCS1	0,0000025	-1,286	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
50	SLCO4C1	0,0000044	-1,286	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
51	MS4A15	0,00102	-1,286	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
52	KCTD14	0,0000005	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
53	ADRA1B	0,0000118	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
54	VNN2	0,0000886	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
55	CEBPA	0,000235	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
56	LMO7	0,000353	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
57	ACADL	0,000958	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
58	HOPX	0,0000005	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
59	CPB2	0,0000372	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
60	SCD	0,0000943	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
61	SLCO4A1	0,00523	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
62	GDF10	0,00703	-1,184	samo SSc-PF/zdravo
63	HPCAL1	< 0,0000001	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
64	MARC1	0,0000016	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
65	PNMT	0,000029	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
66	PTPRB	0,000103	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
67	CBS	0,000127	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
68	PRX	0,000194	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
69	CAMP	0,0000749	-1,152	samo SSc-PF/zdravo
70	HEY1	0,000085	-1,152	samo SSc-PF/zdravo

71	HSD11B1	0,000011	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
72	VGLL3	0,000042	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
73	SLC1A1	0,000075	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
74	KCNS1	0,000242	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
75	TOX2	0,000307	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
76	NKG7	0,000959	-1,12	samo SSc-PF/zdravo
77	MME	0,000003	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
78	WNT3A	0,0000452	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
79	KCNMB4	0,0000649	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
80	ADRB2	0,000107	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
81	CACNA2D2	0,000415	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
82	TLR8	0,0000031	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
83	TRIB3	0,0000035	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
84	MAOA	0,0000089	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
85	GGTLC2	0,0000752	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
86	GPM6B	0,0000761	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
87	EDNRB	0,0000949	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
88	HYAL1	0,0000959	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
89	LRRN4	0,000208	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
90	DUOX1	0,000221	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
91	FGFR4	0,000268	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
92	SCEL	0,000594	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
93	CLIC3	0,000736	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
94	SPSB2	0,000018	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
95	GGT1	0,0000193	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
96	CSF3R	0,000047	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
97	ACVRL1	0,0000602	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
98	MMP28	0,000068	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
99	SLC19A3	0,000246	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
100	DAPK2	0,000341	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
101	SVEP1	0,00129	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
102	PGC	0,00381	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
103	AGRP	0,00012	-1,029	samo SSc-PF/zdravo
104	TEK	0,00127	-1,029	samo SSc-PF/zdravo
105	LSS	0,0000002	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
106	NECAB1	0,0000039	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
107	EFNB2	0,0000098	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
108	CSPG5	0,000492	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
109	GP9	0,000573	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
110	HOXA5	0,00108	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
111	VEPH1	0,00181	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
112	MMP25	0,00211	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
113	GNLY	0,000335	-1	samo SSc-PF/zdravo
114	CDH13	0,0000032	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
115	VSIR	0,000048	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
116	RGCC	0,0000821	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
117	TMEM139	0,000139	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
118	MFSD2A	0,000296	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
119	PKDCC	0,000305	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
120	MPO	0,00152	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
121	INMT	0,00439	-0,971	samo SSc-PF/zdravo
122	PADI4	0,00495	-0,971	samo SSc-PF/zdravo
123	MCEMP1	0,00602	-0,971	samo SSc-PF/zdravo
124	PPARGC1B	0,0000179	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
125	ECHDC3	0,000018	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
126	FHDC1	0,0000381	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
127	SH3GL2	0,0000425	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

128	CSF2	0,000053	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
129	ID1	0,000971	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
130	P3H2	0,00169	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
131	PRKCE	0,00224	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
132	TIMP4	0,00282	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
133	BRINP1	0,00919	-0,943	samo SSc-PF/zdravo
134	GPER1	0,00317	-0,943	samo SSc-PF/zdravo
135	LAMC3	0,00945	-0,943	samo SSc-PF/zdravo
136	LRP2	< 0,0000001	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
137	RPS6KA2	0,0000722	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
138	RAB11FIP1	0,000189	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
139	STX11	0,00092	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
140	GPR4	0,00298	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
141	NUPR1	0,0000078	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
142	SERTM1	0,0000006	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
143	TBXAS1	0,000009	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
144	TIMP3	0,0000723	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
145	CAV2	0,0000799	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
146	NKD1	0,00013	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
147	CXCR2	0,000236	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
148	SH2D3C	0,000648	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
149	ADAMTS8	0,000774	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
150	IL18RAP	0,00342	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
151	FPR1	0,00428	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
152	SDR16C5	0,00446	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
153	MACROD2	0,00762	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
154	KIR2DL3	0,0000403	-0,889	samo SSc-PF/zdravo
155	TMEM204	0,00366	-0,889	samo SSc-PF/zdravo
156	MAF	0,0000001	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
157	GIMAP6	0,0000003	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
158	FZD5	0,0000008	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
159	EPAS1	0,0000211	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
160	DCXR	0,0000237	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
161	IP6K3	0,0000485	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
162	SH3GL3	0,0000859	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
163	PGLYRP1	0,000286	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
164	PRR15L	0,000343	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
165	SNX25	0,00118	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
166	PAPSS2	0,0017	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
167	CYP3A5	0,00925	-0,862	samo SSc-PF/zdravo
168	FZD8	0,0000008	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
169	PCSK9	0,0000047	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
170	SC5D	0,0000158	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
171	ICAM2	0,0000477	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
172	ESAM	0,0000677	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
173	TFPI	0,000133	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
174	FAM174B	0,000372	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
175	KANK3	0,000404	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
176	MGST1	0,000477	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
177	RAB17	0,000592	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
178	ANKRD29	0,00081	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
179	FBLN5	0,00499	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
180	SEC14L4	0,00521	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
181	VEGFD	0,000591	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
182	GPC3	0,00838	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
183	S100A4	0,0000147	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
184	TCF21	0,00275	-0,837	samo SSc-PF/zdravo

185	IRS2	0,00143	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
186	HYAL2	0,00508	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
187	RIPOR2	0,00162	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
188	GCOM1	0,000304	-0,837	samo SSc-PF/zdravo
189	INKA1	0,0000097	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
190	GALNT18	0,0000493	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
191	GOLT1A	0,0000544	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
192	BEX2	0,0000613	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
193	PDZD2	0,0000989	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
194	MATN3	0,000219	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
195	DHCR7	0,000268	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
196	HPN	0,000586	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
197	NUDT16	0,00108	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
198	LILRA5	0,0043	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
199	ARNTL	0,00253	-0,811	samo SSc-PF/zdravo
200	SFTPD	0,00141	-0,811	samo SSc-PF/zdravo
201	SQLE	0,0000583	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
202	RSPO1	0,000138	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
203	LILRA2	0,000396	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
204	MPP3	0,000504	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
205	MLPH	0,00106	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
206	CLEC14A	0,00214	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
207	KLF15	0,00288	-0,786	samo SSc-PF/zdravo
208	LRRC25	0,00243	-0,786	samo SSc-PF/zdravo
209	GPBAR1	0,0000715	-0,786	samo SSc-PF/zdravo
210	FIBIN	0,00129	-0,786	samo SSc-PF/zdravo
211	B3GNT8	0,0000036	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
212	TOR4A	0,000008	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
213	LAMA3	0,0000733	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
214	PFKFB2	0,000157	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
215	MID1IP1	0,000226	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
216	C1orf115	0,000307	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
217	RRAS	0,000326	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
218	AFF3	0,000389	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
219	EGFL7	0,000954	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
220	AOX1	0,00586	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
221	MSMO1	0,00877	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
222	CST7	0,000642	-0,761	samo SSc-PF/zdravo
223	BEX1	0,000226	-0,761	samo SSc-PF/zdravo
224	GSTA4	0,0000103	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
225	C12orf49	0,0000478	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
226	TMEM125	0,00274	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
227	SLC22A3	0,00298	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
228	SLC27A3	0,00393	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
229	HIST2H2BE	0,00164	-0,737	samo SSc-PF/zdravo
230	RNF144B	0,0000764	-0,737	samo SSc-PF/zdravo
231	SYT15	0,0000017	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
232	ARRB1	0,0000186	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
233	H2BFS	0,00018	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
234	WWC1	0,000194	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
235	ACRBP	0,000721	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
236	WASF3	0,000879	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
237	MVD	0,000901	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
238	PID1	0,00147	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
239	GPRC5A	0,00874	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
240	TENT5B	0,00963	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
241	CAV1	0,00273	-0,713	samo SSc-PF/zdravo

242	FAXDC2	0,00849	-0,713	samo SSc-PF/zdravo
243	SIGLEC16	0,00107	-0,713	samo SSc-PF/zdravo
244	OTULINL	0,000199	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
245	ADIPOR2	0,000228	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
246	ZNF467	0,000232	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
247	N4BP1	0,00102	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
248	ARHGEF10	0,00322	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
249	SCNN1A	0,00341	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
250	P2RY13	0,000242	-0,69	samo SSc-PF/zdravo
251	APOBR	0,0000098	-0,69	samo SSc-PF/zdravo
252	SGCG	0,0000853	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
253	KLF13	0,0000886	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
254	LIMS2	0,000107	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
255	C2	0,000157	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
256	CTNNBIP1	0,00208	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
257	PXMP2	0,00384	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
258	KIAA1324L	0,00545	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
259	ALPL	0,00797	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
260	COL4A3	0,00501	-0,667	samo SSc-PF/zdravo
261	B4GAT1	0,00161	-0,667	samo SSc-PF/zdravo
262	MYLIP	0,000634	-0,667	samo SSc-PF/zdravo
263	TMEM37	0,00992	-0,667	samo SSc-PF/zdravo
264	NCKAP5	0,00504	-0,667	samo SSc-PF/zdravo
265	LYL1	0,00144	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
266	TLCD1	0,00176	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
267	CRB3	0,00212	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
268	ROR1	0,00264	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
269	BCAT2	0,00306	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
270	FGF9	0,00369	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
271	C1QB	0,00305	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
272	C1QC	0,00492	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
273	NOTCH4	0,00474	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
274	SSH2	0,00125	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
275	PPP1R14A	0,00844	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
276	CD300LF	0,00795	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
277	FFAR4	0,00734	-0,644	samo SSc-PF/zdravo
278	PPL	0,00017	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
279	C1orf198	0,0004	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
280	DOCK9	0,00192	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
281	TM7SF2	0,00242	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
282	CDKN2B	0,00275	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
283	ADORA2A	0,00165	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
284	IFNGR1	0,00125	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
285	KL	0,0099	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
286	NAPSA	0,00489	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
287	GADD45G	0,00898	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
288	CAMK2N1	0,00892	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
289	C1orf162	0,00245	-0,621	samo SSc-PF/zdravo
290	RHOBTB2	0,00138	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
291	ESYT3	0,00145	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
292	AFAP1L1	0,00149	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
293	H3F3B	0,00443	-0,599	samo SSc-PF/zdravo
294	WFS1	0,00306	-0,599	samo SSc-PF/zdravo
295	PRSS8	0,00235	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
296	LACTB2	0,00301	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
297	NDST1	0,0036	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
298	ADARB1	0,00301	-0,578	samo SSc-PF/zdravo

299	PKNOX2	0,00447	-0,578	samo SSc-PF/zdravo
300	UBTD1	0,00618	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
301	GRAP	0,00189	-0,556	samo SSc-PF/zdravo
302	MMP24	0,00495	-0,556	samo SSc-PF/zdravo
303	EFCC1	0,00466	-0,556	samo SSc-PF/zdravo
304	OR2A9P	0,00971	-0,556	samo SSc-PF/zdravo
305	EPB41L5	0,00143	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
306	PREX1	0,00218	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
307	VIP	0,00248	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
308	EFNB1	0,00368	-0,535	samo SSc-PF/zdravo
309	SIGLEC5	0,00363	-0,535	samo SSc-PF/zdravo
310	PLEKHF1	0,00962	-0,535	samo SSc-PF/zdravo
311	CARMIL1	0,00168	-0,535	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
312	ASRGL1	0,00194	-0,535	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
313	HIST2H2AC	0,00788	-0,515	samo SSc-PF/zdravo
314	PLBD1	0,00507	-0,515	samo SSc-PF/zdravo
315	STARD13	0,00151	-0,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
316	POLR3H	0,00451	-0,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
317	RALA	0,00345	-0,494	samo SSc-PF/zdravo
318	HSD17B14	0,00545	-0,494	samo SSc-PF/zdravo
319	CLEC12A	0,00542	-0,494	samo SSc-PF/zdravo
320	GRPEL2	0,000336	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
321	SESTD1	0,00322	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
322	TMEM163	0,0036	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
323	MRPL14	0,00587	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
324	SLC46A2	0,00714	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
325	FYN	0,00304	-0,454	samo SSc-PF/zdravo
326	EBI3	0,00499	-0,454	samo SSc-PF/zdravo
327	PILRA	0,00138	-0,415	SSc-PF/zdravo in FS/SLS

Pozitivno diferenčno izraženi geni pri kontrastu IPF/zdravo

	Simbol	Parametrična p vrednost	Log₂(FC)	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferenčno izražen
1	BPIFB1	0,00521	3,461	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	KRT17	0,0000091	3,211	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	SPP1	0,0000345	3,173	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
4	MMP7	0,0000208	3,106	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	SFRP2	0,0000005	2,635	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	APLNR	< 0,0000001	2,575	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	THY1	< 0,0000001	2,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	COMP	0,0000018	2,454	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	COL1A1	0,0000001	2,302	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
10	KRT5	0,000476	2,278	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
11	CXCL10	0,00579	2,217	samo IPF/zdravo
12	GSTA1	0,00122	2,205	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
13	VCAM1	0,00019	2,183	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
14	RGS1	0,0000371	2,147	skupno vsem trem
15	SLN	0,0000508	2,074	samo IPF/zdravo
16	CCL3L3	0,0000253	2,025	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
17	PROM2	0,0000105	2,007	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
18	MMP11	0,0000264	1,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
19	LGALS7B	0,00168	1,978	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
20	CCL19	0,000123	1,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
21	ALDH3A1	0,000457	1,926	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
22	COL17A1	0,0000088	1,915	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
23	COL7A1	0,0000036	1,915	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

24	DNAAF1	0,000581	1,868	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
25	KRT15	0,00329	1,868	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
26	PLEKHS1	0,00477	1,852	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	COL3A1	0,00027	1,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
28	CDH3	0,0000005	1,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
29	PLCH2	0,0000088	1,807	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
30	SERPINB5	0,000241	1,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
31	CXCL8	0,000131	1,787	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
32	ACTG2	0,000142	1,787	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
33	FAM83D	0,000001	1,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
34	UBD	0,000106	1,753	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
35	FAM216B	0,0084	1,731	samo IPF/zdravo
36	SPATA18	0,000153	1,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
37	TP63	0,000204	1,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
38	COL1A2	0,0000344	1,696	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
39	CAPN13	0,0035	1,678	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
40	MXRA5	0,0000003	1,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
41	CCL3	0,000258	1,664	samo IPF/zdravo
42	TNFAIP3	0,000032	1,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
43	IL6	0,00249	1,642	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
44	LGALS7	0,00375	1,637	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
45	LRRC26	0,000481	1,628	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
46	CTSK	0,0000009	1,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
47	CCL3L1	0,0000603	1,604	samo IPF/zdravo
48	FHL2	0,0000006	1,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
49	CHST9	0,00542	1,599	samo IPF/zdravo
50	TSPAN1	0,00589	1,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
51	ALDH1A3	0,000005	1,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
52	COL15A1	0,0000585	1,595	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
53	MDK	< 0,0000001	1,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
54	PLA2G7	0,000113	1,561	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
55	DIO2	< 0,0000001	1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
56	DES	0,000224	1,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
57	CLDN1	0,000368	1,526	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
58	MZB1	0,00235	1,501	samo IPF/zdravo
59	LAMP5	0,0000004	1,501	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
60	FBXO15	0,00486	1,485	samo IPF/zdravo
61	FNDC1	0,0000267	1,485	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
62	PHLDA1	< 0,0000001	1,485	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
63	CTXN1	0,00463	1,48	samo IPF/zdravo
64	CCL22	0,0000243	1,47	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
65	CD1A	0,000925	1,459	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
66	SLC4A11	0,000236	1,449	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
67	CDH2	0,0000603	1,444	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
68	TUBB2B	0,0000756	1,438	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
69	CCDC146	0,000212	1,438	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
70	C2orf40	0,00272	1,433	samo IPF/zdravo
71	CASC1	0,00409	1,433	samo IPF/zdravo
72	C22orf15	0,00893	1,428	samo IPF/zdravo
73	VTCN1	0,00111	1,422	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
74	C6	0,00797	1,422	samo IPF/zdravo
75	CCL18	0,0000262	1,417	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
76	CCL2	0,00766	1,417	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
77	CPXM2	0,0000251	1,411	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
78	IL13RA2	0,0000169	1,411	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
79	DEPP1	0,0000971	1,406	samo IPF/zdravo
80	CLDN2	0,0000019	1,401	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

81	CRABP2	0,0000001	1,401	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
82	IL1RN	0,000729	1,395	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
83	FLNC	0,00399	1,395	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
84	CNN1	0,000356	1,39	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
85	TPPP3	0,000156	1,384	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
86	C1orf54	< 0,0000001	1,367	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
87	CXCL14	0,000102	1,362	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
88	SCG5	0,0000016	1,35	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
89	PTGDS	0,0000009	1,339	skupno vsem trem
90	CPXM1	0,000125	1,333	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
91	MEG3	0,0000008	1,333	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
92	SULF1	0,0000228	1,333	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
93	HDC	0,000701	1,328	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
94	TSHZ2	< 0,0000001	1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
95	LRRC17	< 0,0000001	1,31	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
96	PLPPR4	0,0000092	1,305	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
97	NREP	0,0000042	1,305	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
98	CLIC6	0,00177	1,287	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
99	CH25H	0,00136	1,287	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
100	CBLN4	0,000801	1,281	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
101	NSG1	0,0000007	1,281	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
102	ST6GALNAC1	0,000149	1,275	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
103	CCDC60	0,00772	1,269	samo IPF/zdravo
104	NELL2	0,00147	1,269	samo IPF/zdravo
105	IGFBP2	0,00001	1,269	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
106	RAB7B	0,0000279	1,263	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
107	PAMR1	0,0000789	1,257	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
108	TRIP13	0,00116	1,257	samo IPF/zdravo
109	CHST6	0,00117	1,257	samo IPF/zdravo
110	IGLL1	0,00171	1,251	samo IPF/zdravo
111	SIX4	0,000893	1,245	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
112	PIM2	0,0000102	1,245	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
113	DNAJA4	0,00323	1,233	samo IPF/zdravo
114	FBLN2	0,0000312	1,233	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
115	SCRG1	0,00269	1,227	samo IPF/zdravo
116	TGFB3	0,0000061	1,22	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
117	CCL8	0,00285	1,22	samo IPF/zdravo
118	GEM	0,0000007	1,22	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
119	DUSP5	0,0000051	1,22	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
120	PNCK	0,00014	1,214	samo IPF/zdravo
121	CCL4L2	0,000377	1,214	samo IPF/zdravo
122	CST2	0,000229	1,214	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
123	LRRC74B	0,00354	1,202	samo IPF/zdravo
124	HSPB3	0,0000777	1,202	samo IPF/zdravo
125	CXCL12	0,0000005	1,202	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
126	BCHE	0,00443	1,195	samo IPF/zdravo
127	TUBB3	0,000187	1,189	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
128	FCGBP	0,00634	1,189	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
129	IFI44L	0,00157	1,183	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
130	SERPIND1	0,00666	1,183	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
131	MNS1	0,00394	1,176	samo IPF/zdravo
132	BTG2	0,000696	1,176	samo IPF/zdravo
133	POU2AF1	0,001	1,17	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
134	CRIP1	0,0000007	1,17	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
135	CAPN5	< 0,0000001	1,17	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
136	SUGCT	0,0000021	1,163	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
137	TENT5C	0,0000772	1,163	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

138	PDLIM3	0,0000451	1,163	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
139	COL10A1	0,0000032	1,163	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
140	IGFL2	0,000307	1,157	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
141	ARHGAP39	0,0022	1,151	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
142	EFNB3	0,0000164	1,144	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
143	APOLD1	0,00135	1,138	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
144	RGS22	0,000349	1,138	samo IPF/zdravo
145	THBS2	0,00153	1,131	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
146	PIEZO2	0,0000343	1,124	samo IPF/zdravo
147	GDF15	0,00671	1,124	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
148	UGT1A6	0,00119	1,118	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
149	MYH11	0,000134	1,118	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
150	ATF3	0,000227	1,118	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
151	SPA17	0,00465	1,111	samo IPF/zdravo
152	EGFL6	0,00532	1,111	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
153	MYOM1	0,0000072	1,111	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
154	RNF150	0,0000002	1,104	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
155	CD79A	0,00649	1,104	samo IPF/zdravo
156	TNFRSF21	0,0000009	1,098	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
157	RGS5	0,000675	1,098	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
158	COL9A2	< 0,0000001	1,098	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
159	APOE	0,00887	1,098	samo IPF/zdravo
160	ANKRD20A5P	0,0000299	1,091	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
161	CDCA7	0,0000008	1,091	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
162	ITM2C	0,0000007	1,091	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
163	TM4SF19	0,00105	1,084	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
164	COL5A2	0,000165	1,084	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
165	FILIP1L	0,0000006	1,077	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
166	CCNA1	0,00488	1,077	samo IPF/zdravo
167	TYMS	0,00134	1,07	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
168	ECM2	0,00141	1,07	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
169	NLRP3	0,0027	1,064	samo IPF/zdravo
170	PDE7B	< 0,0000001	1,064	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
171	PGM5	0,0000414	1,064	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
172	CCDC114	0,00708	1,057	samo IPF/zdravo
173	CCL5	0,00548	1,057	samo IPF/zdravo
174	GJB2	0,000699	1,057	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
175	CCDC74A	0,00517	1,05	samo IPF/zdravo
176	DNAH7	0,00734	1,05	samo IPF/zdravo
177	CXCL13	0,00105	1,043	samo IPF/zdravo
178	SNCAIP	0,0000125	1,043	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
179	FOXC1	0,00522	1,043	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
180	STOML3	0,00397	1,036	samo IPF/zdravo
181	CST5	0,0000534	1,036	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
182	SYTL2	0,0000022	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
183	KCNA5	0,000808	1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
184	MAATS1	0,00961	1,021	samo IPF/zdravo
185	CFB	0,000146	1,021	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
186	NME5	0,00846	1,014	samo IPF/zdravo
187	UGCG	0,0000226	1,014	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
188	CCL13	0,00315	1,007	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
189	AMPD1	0,00145	1,007	samo IPF/zdravo
190	CFAP69	0,0000842	1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
191	TP53INP1	0,00407	0,993	samo IPF/zdravo
192	COL16A1	0,0000029	0,993	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
193	SAXO2	0,00951	0,986	samo IPF/zdravo
194	SYT8	0,00266	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

195	GCNT3	0,000854	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
196	TF	0,000068	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
197	KCNMA1	0,0000179	0,986	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
198	FBXO32	0,0000811	0,978	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
199	ANTXR1	0,0000864	0,978	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
200	KCNMB1	0,000158	0,978	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
201	WDR54	0,00275	0,971	samo IPF/zdravo
202	FHOD3	0,00487	0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
203	TMEM231	0,00975	0,971	samo IPF/zdravo
204	CLCA2	0,00601	0,971	samo IPF/zdravo
205	JSRP1	0,00711	0,963	samo IPF/zdravo
206	TMEM59L	0,0000238	0,963	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
207	IFNG	0,00362	0,963	samo IPF/zdravo
208	MUC20	0,0000494	0,956	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
209	FER1L4	0,00607	0,956	samo IPF/zdravo
210	TRIM2	0,00313	0,956	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
211	CYP4X1	0,00915	0,949	samo IPF/zdravo
212	SSPN	0,000498	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
213	MT1F	0,000104	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
214	BAAT	0,000019	0,949	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
215	TMEM45A	0,00871	0,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
216	RAB36	0,00589	0,941	samo IPF/zdravo
217	PLTP	0,0000019	0,941	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
218	C15orf48	0,0012	0,934	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
219	TSPAN8	0,002	0,934	samo IPF/zdravo
220	CCDC81	0,00974	0,926	samo IPF/zdravo
221	FUT2	0,00408	0,926	samo IPF/zdravo
222	ATP12A	0,00101	0,926	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
223	CAMK1G	0,00829	0,918	samo IPF/zdravo
224	DHRS9	0,00423	0,918	samo IPF/zdravo
225	RCAN1	< 0,0000001	0,918	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
226	EFHC1	0,00639	0,911	samo IPF/zdravo
227	IQCG	0,00649	0,911	samo IPF/zdravo
228	TNFRSF19	0,0000003	0,911	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
229	NBL1	0,0000239	0,911	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
230	GSDME	0,00044	0,911	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
231	VWCE	0,0000019	0,903	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
232	WDR49	0,00141	0,903	samo IPF/zdravo
233	IGFBP4	0,000082	0,903	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
234	ANKRD37	0,0000292	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
235	BHLHE22	0,00052	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
236	ABCC3	0,000312	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
237	NR4A2	0,00556	0,895	samo IPF/zdravo
238	FMO1	0,000145	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
239	CDKN1A	0,0000027	0,895	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
240	AQP5	0,00578	0,895	samo IPF/zdravo
241	INAVA	0,000743	0,888	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
242	RSPH14	0,00709	0,888	samo IPF/zdravo
243	OLFML2B	0,0000908	0,888	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
244	EYA2	0,000435	0,88	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
245	ATP1A2	0,0033	0,88	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
246	WDR27	0,0000013	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
247	WEE1	0,0000018	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
248	SLC2A5	0,000408	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
249	CLEC11A	0,000476	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
250	FRZB	0,0015	0,872	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
251	PRRT2	0,000013	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

252	HLA-DOB	0,00216	0,864	samo IPF/zdravo
253	ENTPD1	0,000016	0,864	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
254	HES2	0,00049	0,856	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
255	DCLK1	0,0000434	0,856	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
256	GPR183	0,000789	0,856	skupno vsem trem
257	H2AFY2	0,0000002	0,848	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
258	RRAD	0,000508	0,848	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
259	KRT6B	0,00761	0,848	samo IPF/zdravo
260	CTSZ	0,0000999	0,848	skupno vsem trem
261	DEFB124	0,0000023	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
262	CCDC24	0,00229	0,84	samo IPF/zdravo
263	TCIM	0,000387	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
264	CERCAM	0,00021	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
265	PCSK1N	0,0000312	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
266	TMEM158	0,00612	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
267	SDS	0,000838	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
268	PLN	0,000296	0,84	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
269	PENK	0,00409	0,84	samo IPF/zdravo
270	MYB	0,000499	0,84	samo IPF/zdravo
271	MOXD1	0,0000818	0,832	samo IPF/zdravo
272	HMGB3	0,00241	0,832	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
273	COL6A3	0,00292	0,832	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
274	MUSTN1	0,000288	0,824	samo IPF/zdravo
275	LOXL4	0,00159	0,824	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
276	MOK	0,00128	0,824	samo IPF/zdravo
277	COL5A1	0,00303	0,824	samo IPF/zdravo
278	CASQ2	0,00523	0,824	samo IPF/zdravo
279	LRRN1	0,0000714	0,816	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
280	S100A2	0,00531	0,816	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
281	TCTN1	0,00029	0,807	samo IPF/zdravo
282	RASL11B	0,0000002	0,807	samo IPF/zdravo
283	CCDC3	0,00855	0,799	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
284	AGBL2	0,00336	0,799	samo IPF/zdravo
285	CD248	0,00687	0,799	samo IPF/zdravo
286	XAF1	0,00077	0,799	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
287	DNAH1	0,0000734	0,799	samo IPF/zdravo
288	SPDEF	0,00419	0,799	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
289	MAPK15	0,00765	0,791	samo IPF/zdravo
290	ZNF385D	0,0065	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
291	SLC52A1	0,0000029	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
292	ABCC5	0,0000023	0,791	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
293	CETN2	0,00445	0,791	samo IPF/zdravo
294	DACT3	0,0000965	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
295	VMP1	0,0000291	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
296	SMOC2	0,00301	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
297	FAIM2	0,000182	0,782	samo IPF/zdravo
298	CORIN	0,00637	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
299	THBS4	0,00187	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
300	SERPINF1	0,00918	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
301	HRC	0,000173	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
302	FMO3	0,000821	0,782	samo IPF/zdravo
303	DPYS	0,000228	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
304	CHN1	0,0000676	0,782	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
305	SRGAP3	0,000706	0,774	samo IPF/zdravo
306	MX2	0,0000992	0,774	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
307	MX1	0,00129	0,774	samo IPF/zdravo
308	APOBEC3H	0,000677	0,766	samo IPF/zdravo

309	GGT6	0,00306	0,766	samo IPF/zdravo
310	PRSS12	0,000188	0,766	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
311	ADH7	0,00675	0,766	samo IPF/zdravo
312	EFHC2	0,00315	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
313	NEK11	0,00251	0,757	samo IPF/zdravo
314	LEF1	0,000853	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
315	KCNJ16	0,00405	0,757	samo IPF/zdravo
316	EDNRA	0,000764	0,757	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
317	BST2	0,000794	0,757	samo IPF/zdravo
318	RNF165	0,0000104	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
319	DTX2	0,0000962	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
320	CROT	0,000024	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
321	TIPARP	0,000198	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
322	TRIM29	0,00764	0,748	samo IPF/zdravo
323	CAP2	0,00194	0,748	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
324	EGR1	0,00522	0,748	samo IPF/zdravo
325	SPOCD1	0,00375	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
326	ANGPTL2	0,000659	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
327	NCS1	0,00245	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
328	RCAN2	0,000102	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
329	GADD45A	0,0011	0,74	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
330	SYTL1	0,000267	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
331	IGDCC4	0,000623	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
332	FERMT1	0,000191	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
333	SDK2	0,0000044	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
334	LRRC6	0,00504	0,731	samo IPF/zdravo
335	MMP19	0,00578	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
336	MAP1A	0,000472	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
337	APOC2	0,00662	0,731	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
338	WDR86	0,000766	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
339	CRACR2B	0,000375	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
340	OAF	0,000308	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
341	MDH1B	0,00615	0,722	samo IPF/zdravo
342	ARID5B	0,0000087	0,722	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
343	MYCBPAP	0,00273	0,722	samo IPF/zdravo
344	RFX2	0,00557	0,722	samo IPF/zdravo
345	CKMT1A	0,00143	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
346	CFAP53	0,00746	0,714	samo IPF/zdravo
347	TTC21A	0,00904	0,714	samo IPF/zdravo
348	PPP1R14C	0,000456	0,714	samo IPF/zdravo
349	SCARA3	0,000197	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
350	ADAMTS1	0,00979	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
351	DNALI1	0,00351	0,714	samo IPF/zdravo
352	ROBO2	0,00658	0,714	samo IPF/zdravo
353	HTRA1	0,000118	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
354	CFH	0,000502	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
355	BIRC3	0,00165	0,714	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
356	STAB2	0,00214	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
357	ITGB4	0,00302	0,705	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
358	MARCKSL1	0,00063	0,696	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
359	BTC	0,000012	0,696	samo IPF/zdravo
360	ADGRA2	0,000713	0,687	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
361	SCN2B	0,000355	0,687	samo IPF/zdravo
362	MUC4	0,00938	0,687	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
363	KRT14	0,00232	0,687	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
364	DSG3	0,00665	0,687	samo IPF/zdravo
365	KLHL3	0,0000345	0,678	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

366	PTPRT	0,00626	0,678	samo IPF/zdravo
367	DUSP14	0,00201	0,678	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
368	IFT27	0,00317	0,678	samo IPF/zdravo
369	PDE5A	0,00808	0,678	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
370	STAT1	0,000489	0,678	samo IPF/zdravo
371	HAPLN3	0,00583	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
372	CPT1C	0,000119	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
373	GSDMC	0,000436	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
374	LILRB4	0,00542	0,669	samo IPF/zdravo
375	CP	0,00659	0,669	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
376	CBLN3	0,00356	0,66	samo IPF/zdravo
377	DENND6B	0,004	0,66	samo IPF/zdravo
378	NCOA7	0,00188	0,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
379	EPSTI1	0,00771	0,66	samo IPF/zdravo
380	PYROXD2	0,0042	0,66	samo IPF/zdravo
381	CCDC191	0,000702	0,66	samo IPF/zdravo
382	CD207	0,00115	0,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
383	PPOX	0,000791	0,66	samo IPF/zdravo
384	DUSP2	0,000451	0,66	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
385	RFTN2	0,00771	0,651	samo IPF/zdravo
386	REM1	0,00339	0,651	samo IPF/zdravo
387	NBPF9	0,0095	0,642	samo IPF/zdravo
388	LIPA	0,0064	0,642	samo IPF/zdravo
389	ITGB7	0,0085	0,642	samo IPF/zdravo
390	FHL1	0,00526	0,642	samo IPF/zdravo
391	RHOD	0,00159	0,632	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
392	ANKMY1	0,0023	0,623	samo IPF/zdravo
393	DAPP1	0,000933	0,623	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
394	CDC14B	0,00158	0,623	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
395	SIX1	0,00232	0,623	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
396	EMID1	0,000973	0,614	samo IPF/zdravo
397	WDR63	0,00952	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
398	SLC44A4	0,00214	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
399	SLC22A23	0,00316	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
400	CC2D2A	0,00102	0,614	samo IPF/zdravo
401	NOCT	0,00296	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
402	PRRX1	0,000887	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
403	NOTCH3	0,000422	0,614	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
404	GAS2L2	0,00667	0,604	samo IPF/zdravo
405	C11orf74	0,00341	0,604	samo IPF/zdravo
406	ANKRD22	0,00718	0,604	samo IPF/zdravo
407	MRVI1	0,000897	0,604	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
408	PLEKHG7	0,00315	0,595	samo IPF/zdravo
409	CEP41	0,00678	0,595	samo IPF/zdravo
410	EFCAB6	0,00897	0,595	samo IPF/zdravo
411	SOCS1	0,00307	0,595	samo IPF/zdravo
412	CD72	0,000813	0,595	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
413	ARMH1	0,00175	0,585	samo IPF/zdravo
414	MORN3	0,0047	0,585	samo IPF/zdravo
415	COL24A1	0,0029	0,585	samo IPF/zdravo
416	NOL12	0,00153	0,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
417	TMPRSS4	0,00298	0,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
418	MLLT11	0,00273	0,585	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
419	HAS2	0,0000719	0,585	samo IPF/zdravo
420	DTWD2	0,00705	0,575	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
421	STK36	0,0000778	0,575	samo IPF/zdravo
422	CTSB	0,00528	0,575	samo IPF/zdravo

423	SPAG17	0,00503	0,566	samo IPF/zdravo
424	SPSB1	0,00164	0,566	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
425	MIR646HG	0,00983	0,556	samo IPF/zdravo
426	SYTL3	0,00522	0,556	samo IPF/zdravo
427	ZC2HC1A	0,00591	0,556	samo IPF/zdravo
428	TSKU	0,00114	0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
429	OAS2	0,00777	0,556	samo IPF/zdravo
430	SELENOM	0,00344	0,546	samo IPF/zdravo
431	MAP3K7CL	0,00237	0,546	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
432	NLGN4Y	0,000379	0,546	samo IPF/zdravo
433	SCN4B	0,00689	0,546	samo IPF/zdravo
434	DLX5	0,000792	0,546	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
435	CYB5D1	0,000636	0,536	samo IPF/zdravo
436	GPT2	0,0000972	0,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
437	PELI1	0,00706	0,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
438	STEAP3	0,00951	0,536	samo IPF/zdravo
439	ITGA11	0,00608	0,536	samo IPF/zdravo
440	SPRY1	0,0026	0,536	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
441	LAG3	0,000305	0,536	samo IPF/zdravo
442	CDAN1	0,00367	0,526	samo IPF/zdravo
443	SLC29A3	0,00609	0,526	samo IPF/zdravo
444	DENND2A	0,00208	0,526	samo IPF/zdravo
445	PLPP2	0,00948	0,526	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
446	TYMP	0,00267	0,526	skupno vsem trem
447	ALDH3B2	0,00402	0,526	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
448	FAM43B	0,00182	0,516	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
449	RGS4	0,00505	0,516	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
450	RGMA	0,00704	0,506	samo IPF/zdravo
451	GOLM1	0,00731	0,506	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
452	EPHA2	0,00492	0,496	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
453	AEBP1	0,00701	0,496	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
454	ZSWIM4	0,00474	0,475	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
455	FBXL13	0,00505	0,465	samo IPF/zdravo
456	AEN	0,00184	0,454	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
457	CFI	0,00344	0,454	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
458	TTYH3	0,00817	0,433	skupno vsem trem
459	STAMBPL1	0,00923	0,411	samo IPF/zdravo

Negativno diferenčno izraženi geni pri kontrastu IPF/zdravo

	Simbol	Parametrična p vrednost	Log₂(FC)	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferenčno izražen
1	DEFA1	0,000065	-2,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	ITLN2	0,0000592	-2,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	DEFA3	0,0000303	-2,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
4	PLA2G1B	0,0000948	-2,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	DEFA1B	0,0000051	-2,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	IL1RL1	0,000467	-2,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	AGER	0,0000412	-2,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	PROK2	0,0000543	-2,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	CRTAC1	0,000013	-2,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
10	PEBP4	0,0000694	-2	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
11	ZNF385B	0,000166	-1,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
12	NFE2	0,0000028	-1,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
13	CA4	0,0013	-1,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
14	HSD17B6	0,0000413	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
15	FOLR3	0,000327	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

16	FMO5	0,0000386	-1,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
17	GATA2	< 0,0000001	-1,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
18	PLLP	0,0000008	-1,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
19	RNASE2	0,000131	-1,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
20	FASN	0,0000014	-1,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
21	CHI3L2	0,000027	-1,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
22	LAMP3	0,000115	-1,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
23	PLA2G4F	0,000817	-1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
24	ZBED2	0,0000791	-1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
25	FCN3	0,0044	-1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
26	VIPR1	0,00174	-1,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	ABCA3	0,000227	-1,556	samo IPF/zdravo
28	TMEM100	0,00283	-1,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
29	SMAD6	0,000648	-1,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
30	TMEM97	0,0000001	-1,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
31	LINC02538	0,00427	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
32	GKN2	0,0027	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
33	MFSD2A	0,0000093	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
34	FAM167A	< 0,0000001	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
35	GPRIN2	0,0000008	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
36	MYRF	0,0000035	-1,434	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
37	SFTA2	0,000329	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
38	KCTD14	0,0000004	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
39	PLA2G3	0,0000023	-1,396	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
40	HOPX	0,0000105	-1,358	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
41	PGC	0,00036	-1,358	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
42	SLCO4C1	0,0000039	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
43	TRIB3	0,0000002	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
44	CLEC1B	0,00161	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
45	S100A8	0,000319	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
46	GPX3	< 0,0000001	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
47	ACADL	0,000176	-1,322	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
48	SDR16C5	0,000175	-1,286	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
49	CACNA2D2	0,00183	-1,286	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
50	MS4A15	0,0003	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
51	TNNC1	0,00148	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
52	HMGCS1	0,0000012	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
53	CBS	0,0000224	-1,252	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
54	CCDC85A	0,0000177	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
55	TACC2	0,000154	-1,218	samo IPF/zdravo
56	S100A9	0,000803	-1,218	skupno vsem trem
57	ORM1	0,00546	-1,218	samo IPF/zdravo
58	LMO7	0,00106	-1,218	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
59	MARC1	0,0000021	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
60	DUOX1	0,0000152	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
61	PNMT	0,0000222	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
62	ID1	0,0000577	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
63	GPR4	0,0000002	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
64	CSF2	0,0000029	-1,184	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
65	BTNL9	0,00617	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
66	P3H2	0,0012	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
67	SLC1A1	0,0000655	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
68	CSF3R	0,0000036	-1,152	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
69	LRRN4	0,0000609	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
70	MACROD2	0,000123	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
71	DUOXA1	0,000953	-1,12	samo IPF/zdravo
72	FHDC1	0,0000569	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

73	SLCO4A1	0,00459	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
74	IL18RAP	0,00113	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
75	SCD	0,000115	-1,12	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
76	VGLL3	0,000037	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
77	SPOCK2	0,00756	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
78	TIMP4	0,000141	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
79	RPS6KA2	0,000008	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
80	MGST1	0,000035	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
81	CPB2	0,000759	-1,089	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
82	GOLT1A	0,000823	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
83	SHE	0,00734	-1,059	samo IPF/zdravo
84	SCEL	0,0000317	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
85	FZD5	0,0000005	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
86	ABCC8	0,00727	-1,059	samo IPF/zdravo
87	LRP2	0,0000002	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
88	CEBPA	0,00065	-1,059	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
89	NECAB1	0,0000041	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
90	DCXR	0,0000011	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
91	CLIC3	0,00177	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
92	PRKCE	0,000684	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
93	MAOA	0,0000031	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
94	LSS	0,0000013	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
95	KCNS1	0,00166	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
96	HYAL1	0,0000954	-1,029	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
97	PKDCC	0,0000745	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
98	GGTLC2	0,000199	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
99	MMP25	0,0004	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
100	DAPK2	0,00237	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
101	CSPG5	0,000129	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
102	SERPINF2	0,00168	-1	samo IPF/zdravo
103	HPCAL1	0,0000136	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
104	GPM6B	0,000366	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
105	CDH13	0,0000299	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
106	ADRA1B	0,00193	-1	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
107	SNX25	0,000766	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
108	MLPH	0,00015	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
109	KCNMB4	0,0000806	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
110	RHOBTB2	0,0000314	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
111	SFTPB	0,000655	-0,971	samo IPF/zdravo
112	GGT1	0,00033	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
113	DHCR7	0,0000258	-0,971	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
114	AQP4	0,00296	-0,971	samo IPF/zdravo
115	SEC14L4	0,00205	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
116	SLC19A3	0,00185	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
117	PRX	0,00245	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
118	TOR4A	0,0000294	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
119	SOX18	0,00238	-0,943	samo IPF/zdravo
120	VNN2	0,000925	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
121	FZD8	0,0000003	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
122	SQLE	0,0000318	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
123	GP9	0,00118	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
124	FGA	0,00525	-0,943	samo IPF/zdravo
125	EFNB2	0,000313	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
126	EDNRB	0,0018	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
127	ALPL	0,00165	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
128	ADRB2	0,00012	-0,943	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
129	PCSK9	0,0000037	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

130	GALNT15	0,0000506	-0,916	samo IPF/zdravo
131	SPSB2	0,0000595	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
132	VEPH1	0,0045	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
133	CHIA	0,0083	-0,916	samo IPF/zdravo
134	FBLN5	0,000803	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
135	PAPSS2	0,000707	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
136	STX11	0,00157	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
137	LAMA3	0,0000102	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
138	HPN	0,00193	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
139	GSTA4	0,0000746	-0,916	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
140	ADM	0,00256	-0,916	samo IPF/zdravo
141	C1orf116	0,00429	-0,889	samo IPF/zdravo
142	SC5D	0,0000097	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
143	S100A12	0,00343	-0,889	samo IPF/zdravo
144	MPO	0,00588	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
145	HSD11B1	0,0000189	-0,889	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
146	SERTM1	0,0000427	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
147	ANKRD29	0,00321	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
148	SIGLEC10	0,00614	-0,862	samo IPF/zdravo
149	SYT15	0,0000006	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
150	RAB11FIP1	0,0000425	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
151	C12orf49	0,000001	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
152	RAB17	0,000101	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
153	PDZD2	0,000075	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
154	CD163	0,00376	-0,862	samo IPF/zdravo
155	TIMP3	0,000461	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
156	TFPI	0,0000205	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
157	SLC22A3	0,00272	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
158	ANOS1	0,00679	-0,862	samo IPF/zdravo
159	ACVRL1	0,000163	-0,862	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
160	SHISA2	0,00539	-0,837	samo IPF/zdravo
161	GALNT18	0,0000079	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
162	WNT3A	0,000424	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
163	BEX2	0,000406	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
164	SVEP1	0,00416	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
165	ECHDC3	0,000282	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
166	VSIR	0,000192	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
167	EGFL7	0,0000051	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
168	SLC27A3	0,00114	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
169	ARHGEF10	0,000186	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
170	ITGA10	0,00462	-0,837	samo IPF/zdravo
171	PTPRB	0,00215	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
172	PFKFB2	0,0000716	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
173	MME	0,000343	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
174	MATN3	0,000061	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
175	GSTT2	0,00545	-0,837	samo IPF/zdravo
176	EPAS1	0,000359	-0,837	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
177	C9orf152	0,00141	-0,811	samo IPF/zdravo
178	KIAA1324L	0,00207	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
179	MMP28	0,0000559	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
180	ADAMTS8	0,00644	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
181	MSMO1	0,00476	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
182	HOXA5	0,0019	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
183	FPR1	0,00682	-0,811	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
184	LILRA5	0,000462	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
185	TMEM139	0,00058	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
186	PPARGC1B	0,00105	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

187	NUDT16	0,000999	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
188	ZNF503	0,000172	-0,786	samo IPF/zdravo
189	ESYT3	0,000164	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
190	MID1IP1	0,000655	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
191	CTNNBIP1	0,000431	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
192	TLR8	0,00548	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
193	MVD	0,000114	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
194	CXCR2	0,00195	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
195	NDST1	0,0000994	-0,786	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
196	SERPINA3	0,00609	-0,786	samo IPF/zdravo
197	GIMAP6	0,000192	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
198	FAM174B	0,0000028	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
199	B3GNT8	0,000101	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
200	TOX2	0,000148	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
201	RGCC	0,000545	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
202	LYVE1	0,00814	-0,761	samo IPF/zdravo
203	MPP3	0,00462	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
204	AFF3	0,00145	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
205	FOXA2	0,00126	-0,761	samo IPF/zdravo
206	FGFR4	0,0083	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
207	AOX1	0,00202	-0,761	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
208	TMEM125	0,0014	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
209	TLCD1	0,0000314	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
210	NKD1	0,00196	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
211	PID1	0,000235	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
212	WASF3	0,00121	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
213	PDIA6	0,000283	-0,737	samo IPF/zdravo
214	PGLYRP1	0,00926	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
215	TGFBR3	0,00286	-0,737	samo IPF/zdravo
216	TEAD4	0,0000089	-0,737	samo IPF/zdravo
217	TBXAS1	0,00116	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
218	SH3GL2	0,00352	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
219	SCNN1A	0,000224	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
220	PPL	0,000181	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
221	LAMA2	0,00187	-0,737	samo IPF/zdravo
222	BCAT2	0,000958	-0,737	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
223	INKA1	0,0000053	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
224	SRXN1	0,000512	-0,713	samo IPF/zdravo
225	CRB3	0,000931	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
226	ESAM	0,000115	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
227	EPB41L5	0,000437	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
228	NUPR1	0,0000382	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
229	WWC1	0,0000495	-0,713	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
230	PDPN	0,00127	-0,713	samo IPF/zdravo
231	SLC34A2	0,00459	-0,713	samo IPF/zdravo
232	TBX3	0,00367	-0,713	samo IPF/zdravo
233	SEMA3F	0,000695	-0,713	samo IPF/zdravo
234	KANK3	0,00174	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
235	GRPEL2	0,0000154	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
236	ADIPOR2	0,00139	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
237	PRR15L	0,00178	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
238	JPH1	0,0017	-0,69	samo IPF/zdravo
239	DOCK9	0,00189	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
240	GPRC5A	0,00511	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
241	ROR1	0,0000114	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
242	ICAM2	0,00147	-0,69	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
243	CISH	0,000341	-0,69	samo IPF/zdravo

244	TMEM41B	0,00794	-0,667	samo IPF/zdravo
245	IP6K3	0,00073	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
246	MARCH3	0,00113	-0,667	samo IPF/zdravo
247	OTULINL	0,0000618	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
248	SH2D3C	0,00914	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
249	PXMP2	0,00279	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
250	PRSS8	0,00273	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
251	CAV2	0,00109	-0,667	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
252	POLR3H	0,00129	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
253	LILRA2	0,0022	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
254	HOXD1	0,00929	-0,644	samo IPF/zdravo
255	C2	0,00379	-0,644	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
256	RSPO1	0,00611	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
257	ZNF467	0,000568	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
258	TMEM163	0,00802	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
259	UBTD1	0,000895	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
260	SRPX	0,00465	-0,621	samo IPF/zdravo
261	FGF9	0,00926	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
262	ARRB1	0,000185	-0,621	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
263	RFLNB	0,0046	-0,599	samo IPF/zdravo
264	IRX2	0,00197	-0,599	samo IPF/zdravo
265	TENT5B	0,00625	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
266	C1orf198	0,00131	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
267	ACRBP	0,00594	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
268	EVA1A	0,00367	-0,599	samo IPF/zdravo
269	KLF13	0,00126	-0,599	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
270	AFAP1L1	0,00212	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
271	CNTROB	0,00143	-0,578	samo IPF/zdravo
272	MAL2	0,00161	-0,578	samo IPF/zdravo
273	C1orf115	0,00118	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
274	MRPL14	0,00281	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
275	LIMS2	0,000427	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
276	CARMIL1	0,0023	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
277	UNC13B	0,00707	-0,578	samo IPF/zdravo
278	N4BP1	0,00203	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
279	TM7SF2	0,00128	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
280	MAF	0,000886	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
281	CDKN2B	0,00295	-0,578	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
282	CLEC14A	0,00859	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
283	SESTD1	0,000389	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
284	USP53	0,00627	-0,556	samo IPF/zdravo
285	SH3GL3	0,00732	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
286	RRAS	0,00801	-0,556	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
287	PODXL	0,000756	-0,556	samo IPF/zdravo
288	HHEX	0,00318	-0,556	samo IPF/zdravo
289	TDRD10	0,00356	-0,535	samo IPF/zdravo
290	PRR16	0,00609	-0,535	samo IPF/zdravo
291	LACTB2	0,0021	-0,535	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
292	TMED10	0,00321	-0,535	samo IPF/zdravo
293	PHC2	0,00725	-0,535	samo IPF/zdravo
294	SLC46A2	0,00317	-0,515	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
295	ANXA3	0,00783	-0,515	samo IPF/zdravo
296	GRPEL1	0,00617	-0,494	samo IPF/zdravo
297	SLC25A37	0,00399	-0,494	samo IPF/zdravo
298	LYL1	0,000984	-0,494	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
299	FUT3	0,00415	-0,494	samo IPF/zdravo
300	CMTM8	0,00136	-0,474	samo IPF/zdravo

301	ASRGL1	0,00924	-0,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
302	PREX1	0,00257	-0,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
303	ATP2C2	0,00508	-0,474	samo IPF/zdravo
304	USP13	0,00957	-0,474	samo IPF/zdravo
305	VIP	0,00936	-0,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
306	SGCG	0,0055	-0,474	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
307	FURIN	0,000186	-0,474	samo IPF/zdravo
308	SHANK3	0,00508	-0,454	samo IPF/zdravo
309	H2BFS	0,00458	-0,454	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
310	RRS1	0,00818	-0,454	samo IPF/zdravo
311	LDLR	0,00103	-0,454	samo IPF/zdravo
312	STARD13	0,00881	-0,415	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

Pozitivno diferencno izraženi geni pri kontrastu FS/SLS

	Simbol	Parametrična p vrednost	Log₂(FC)	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferencno izražen
1	HLA-DRB5	0,00715	2,004	samo FS/SLS
2	NCF1B	0,00848	1,604	samo FS/SLS
3	SLAMF8	0,00344	1,233	samo FS/SLS
4	IGSF6	0,00978	1,176	samo FS/SLS
5	HLA-DRA	0,00969	1,157	samo FS/SLS
6	FPR3	0,00755	1,111	samo FS/SLS
7	TMPRSS11E	0,00374	1,104	samo FS/SLS
8	IRF8	0,00231	1,098	samo FS/SLS
9	HLA-F	0,00148	1,064	samo FS/SLS
10	ITGAX	0,00819	1,036	samo FS/SLS
11	HCK	0,00621	1,021	samo FS/SLS
12	IL2RG	0,00873	1	samo FS/SLS
13	RNASE6	0,000909	0,978	samo FS/SLS
14	FYB1	0,00523	0,963	samo FS/SLS
15	RGS1	0,00768	0,971	skupno vsem trem
16	LY96	0,00275	0,934	samo FS/SLS
17	FERMT3	0,00521	0,934	samo FS/SLS
18	JUNB	0,00538	0,926	samo FS/SLS
19	SOCS3	0,000539	0,918	samo FS/SLS
20	MPEG1	0,0081	0,918	samo FS/SLS
21	EGR2	0,00753	0,895	samo FS/SLS
22	SLC15A3	0,00263	0,872	samo FS/SLS
23	CPVL	0,00583	0,864	samo FS/SLS
24	CSF2RB	0,00348	0,848	samo FS/SLS
25	MARCH1	0,00909	0,848	samo FS/SLS
26	RNVU1-18	0,0016	0,84	samo FS/SLS
27	CGAS	0,00165	0,84	samo FS/SLS
28	NCF1	0,0081	0,84	samo FS/SLS
29	MYO1F	0,0034	0,832	samo FS/SLS
30	ANPEP	0,00211	0,824	samo FS/SLS
31	CSF2RA	0,00608	0,824	samo FS/SLS
32	SOD2	0,00891	0,824	samo FS/SLS
33	HCST	0,00994	0,824	samo FS/SLS
34	CSF1R	0,00116	0,807	samo FS/SLS
35	UBE2D3	0,00521	0,807	samo FS/SLS
36	HCLS1	0,00371	0,799	samo FS/SLS
37	HIST1H1B	0,0027	0,791	samo FS/SLS
38	PILRA	0,00828	0,799	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
39	ADGRE2	0,00452	0,782	samo FS/SLS
40	THEMIS2	0,00976	0,782	samo FS/SLS

41	JAK3	0,002	0,774	samo FS/SLS
42	CYSLTR2	0,00251	0,757	samo FS/SLS
43	CORO1A	0,00401	0,757	samo FS/SLS
44	XCR1	0,00574	0,757	samo FS/SLS
45	NCF4	0,00115	0,748	samo FS/SLS
46	LCP2	0,00994	0,748	samo FS/SLS
47	TNFAIP2	0,00114	0,74	samo FS/SLS
48	TNFRSF1B	0,00741	0,74	samo FS/SLS
49	TAGAP	0,004	0,731	samo FS/SLS
50	TTYH3	0,000407	0,731	skupno vsem trem
51	TGFBI	0,00535	0,731	samo FS/SLS
52	PIK3AP1	0,00541	0,731	samo FS/SLS
53	IL1R2	0,00418	0,722	samo FS/SLS
54	CTSZ	0,00113	0,722	skupno vsem trem
55	PLAU	0,00369	0,714	samo FS/SLS
56	S100A9	0,00464	0,722	skupno vsem trem
57	CXCL16	0,00766	0,714	samo FS/SLS
58	WDFY4	0,00907	0,696	samo FS/SLS
59	IFITM1	0,00145	0,687	samo FS/SLS
60	CLEC10A	0,00467	0,687	samo FS/SLS
61	CD3G	0,0075	0,687	samo FS/SLS
62	CCR7	0,00727	0,687	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
63	LILRA6	0,00993	0,687	samo FS/SLS
64	EMILIN2	0,00905	0,669	samo FS/SLS
65	TYMP	0,000146	0,669	skupno vsem trem
66	CXCL2	0,00142	0,66	samo FS/SLS
67	PTGDS	0,00997	0,669	skupno vsem trem
68	SLC2A6	0,00292	0,66	samo FS/SLS
69	GPRIN3	0,00901	0,66	samo FS/SLS
70	SLC16A6	0,00956	0,642	samo FS/SLS
71	MKI67	0,000415	0,632	samo FS/SLS
72	TOP2A	0,00582	0,632	samo FS/SLS
73	ICAM3	0,000684	0,623	samo FS/SLS
74	FGD2	0,00223	0,623	samo FS/SLS
75	KCNAB2	0,00163	0,614	samo FS/SLS
76	TCN2	0,00525	0,614	samo FS/SLS
77	ARPC1B	0,00403	0,604	samo FS/SLS
78	PLBD2	0,00287	0,595	samo FS/SLS
79	SELPLG	0,00744	0,595	samo FS/SLS
80	PLEKHO2	0,00949	0,595	samo FS/SLS
81	CD5	0,00453	0,585	samo FS/SLS
82	GPR68	0,00206	0,575	samo FS/SLS
83	TMEM150B	0,0051	0,575	samo FS/SLS
84	TAP2	0,00576	0,575	samo FS/SLS
85	NFAM1	0,00467	0,556	samo FS/SLS
86	LILRB2	0,00636	0,556	samo FS/SLS
87	HLA-DPB1	0,00988	0,546	samo FS/SLS
88	GPR183	0,00841	0,566	skupno vsem trem
89	LYN	0,00725	0,536	samo FS/SLS
90	GAA	0,00729	0,526	samo FS/SLS
91	GNGT2	0,00892	0,506	samo FS/SLS
92	MGAT1	0,00432	0,485	samo FS/SLS
93	CYBA	0,0092	0,485	samo FS/SLS
94	IRF1	0,00342	0,526	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
95	PIK3R5	0,00771	0,475	samo FS/SLS
96	ADAP2	0,00778	0,475	samo FS/SLS
97	ABI3	0,00814	0,465	samo FS/SLS

98	NME1	0,00954	0,465	samo FS/SLS
99	RGS10	0,00958	0,465	samo FS/SLS

Negativno diferenčno izraženi geni pri kontrastu FS/SLS

	Simbol	Parametrična p vrednost	Log₂(FC)	Kontrasti, pri katerih je gen tudi diferenčno izražen
1	OR2A7	0,00211	-0,971	samo FS/SLS
2	MTURN	0,00119	-0,621	samo FS/SLS
3	ADHFE1	0,00164	-0,621	samo FS/SLS
4	DPY19L2P1	0,00374	-0,535	samo FS/SLS
5	SNX29P2	0,00598	-0,515	samo FS/SLS

PRILOGA B – KEGG POTI

Seznami obogatenih KEGG poti po posameznih kontrastih pri $\alpha = 0,05$. Rezultati so urejeni od najbolj proti najmanj statistično značilnemu glede na absolutno vrednost GSA statistike. Z rdečo barvo so označene signifikantne p-vrednosti pri statistikah LS, KS in GSA.

Obogatene KEGG poti pri kontrastu SSc-PF/zdravo

	KEGG pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Steroid biosynthesis	9	0,0009	0,00344	0,005 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	Histidine metabolism	7	0,0191	0,165	0,01 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	Fc epsilon RI signaling pathway	11	0,168	0,683	0,01 (+)	skupno vsem trem
4	Calcium signaling pathway	17	0,0505	0,033	0,015 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	Pantothenate and CoA biosynthesis	5	0,0822	0,215	0,015 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	Neuroactive ligand-receptor interaction	34	0,174	0,0183	0,02 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	Valine, leucine and isoleucine degradation	7	0,24	0,494	0,02 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	Steroid hormone biosynthesis	7	0,0468	0,0705	0,025 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	Hepatitis C	21	0,181	0,268	0,025 (-)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
10	Malaria	23	0,0904	0,0733	0,03 (-)	skupno vsem trem
11	Leukocyte transendothelial migration	25	0,104	0,626	0,035 (-)	skupno vsem trem
12	Fat digestion and absorption	9	0,188	0,497	0,035 (+)	samo SSc-PF/zdravo
13	Linoleic acid metabolism	7	0,189	0,492	0,035 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
14	Melanogenesis	12	0,0248	0,345	0,04 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
15	Protein digestion and absorption	22	0,00165	0,116	0,045 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
16	Basal cell carcinoma	10	0,00635	0,0298	0,045 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
17	Endocytosis	35	0,224	0,757	0,045 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
18	Long-term depression	6	0,353	0,902	0,045 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
19	ECM-receptor interaction	32	0,0289	0,00941	0,06 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
20	Phenylalanine metabolism	7	0,0417	0,224	0,06 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
21	Wnt signaling pathway	23	0,0157	0,518	0,07 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
22	Vascular smooth muscle contraction	25	0,0204	0,00949	0,075 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

23	Arachidonic acid metabolism	22	0,0251	0,0986	0,075 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
24	Focal adhesion	45	0,0356	0,00974	0,09 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
25	Salivary secretion	16	0,0335	0,0565	0,165 (-)	samo SSc-PF/zdravo
26	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	18	0,166	0,03	0,18 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	Tyrosine metabolism	13	0,0323	0,107	0,225 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
28	Dilated cardiomyopathy	20	0,168	0,0408	0,29 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo

Obogatene KEGG poti pri kontrastu IPF/zdravo

	KEGG pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Steroid biosynthesis	9	0,00128	0,00226	< 0,005 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	Basal cell carcinoma	10	0,00545	0,0136	0,005 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	Valine, leucine and isoleucine degradation	7	0,202	0,528	0,01 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
4	VEGF signaling pathway	8	0,334	0,445	0,01 (+)	samo IPF/zdravo
5	Arachidonic acid metabolism	22	0,064	0,241	0,015 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
6	Protein digestion and absorption	22	0,00228	0,212	0,02 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
7	Fc epsilon RI signaling pathway	11	0,182	0,685	0,02 (+)	skupno vsem trem
8	Histidine metabolism	7	0,0169	0,0861	0,025 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
9	Pantothenate and CoA biosynthesis	5	0,0979	0,0626	0,025 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
10	Metabolic pathways	168	0,214	0,908	0,025 (+)	samo IPF/zdravo
11	Linoleic acid metabolism	7	0,215	0,341	0,025 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
12	Hedgehog signaling pathway	9	0,111	0,354	0,03 (+)	samo IPF/zdravo
13	Calcium signaling pathway	17	0,255	0,00419	0,03 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
14	ECM-receptor interaction	32	0,0132	0,032	0,035 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
15	Steroid hormone biosynthesis	7	0,172	0,388	0,035 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
16	Chemokine signaling pathway	44	0,0274	0,0748	0,04 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
17	Melanogenesis	12	0,199	0,4	0,04 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
18	Malaria	23	0,0961	0,464	0,04 (-)	skupno vsem trem
19	Long-term depression	6	0,405	0,907	0,04 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
20	Glycerophospholipid metabolism	10	0,504	0,67	0,04 (+)	samo IPF/zdravo
21	Focal adhesion	45	0,0559	0,0705	0,045 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
22	Leukocyte transendothelial migration	25	0,149	0,33	0,045 (-)	skupno vsem trem

23	Glycine, serine and threonine metabolism	10	0,28	0,375	0,045 (+)	samo IPF/zdravo
24	Amoebiasis	32	0,0466	0,501	0,06 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
25	Neuroactive ligand-receptor interaction	34	0,607	0,0419	0,075 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
26	Phenylalanine metabolism	7	0,0476	0,323	0,08 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
27	Mucin type O-Glycan biosynthesis	6	0,0402	0,326	0,11 (+)	samo IPF/zdravo
28	Vascular smooth muscle contraction	25	0,033	0,0469	0,125 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
29	Tyrosine metabolism	13	0,0232	0,0688	0,13 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
30	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	20	0,183	0,0136	0,135 (-)	samo IPF/zdravo
31	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	18	0,0724	0,012	0,14 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
32	Dilated cardiomyopathy	20	0,0957	0,0192	0,195 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
33	Primary immunodeficiency	12	0,639	0,0379	0,235 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
34	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	27	0,232	0,0391	0,25 (-)	samo IPF/zdravo
35	Drug metabolism - cytochrome P450	29	0,0171	0,00392	0,26 (+)	samo IPF/zdravo

Obogatene KEGG poti pri kontrastu FS/SLS

	KEGG pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Chemokine signaling pathway	79	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
2	B cell receptor signaling pathway	23	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	samo FS/SLS
3	Chagas disease (American trypanosomiasis)	39	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	samo FS/SLS
4	Primary immunodeficiency	12	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
5	Olfactory transduction	20	0,00668	0,0818	< 0,005 (+)	samo FS/SLS
6	Cytokine-cytokine receptor interaction	105	0,00001	0,00001	0,005 (-)	samo FS/SLS
7	Osteoclast differentiation	60	0,00001	0,00001	0,005 (-)	samo FS/SLS
8	Hematopoietic cell lineage	63	0,00001	0,00001	0,005 (-)	samo FS/SLS
9	Phosphatidylinositol signaling system	15	0,0421	0,146	0,005 (+)	samo FS/SLS
10	Inositol phosphate metabolism	7	0,132	0,169	0,005 (+)	samo FS/SLS
11	Vasopressin-regulated water reabsorption	12	0,152	0,219	0,005 (+)	samo FS/SLS
12	mRNA surveillance pathway	8	0,352	0,578	0,005 (+)	samo FS/SLS
13	Tight junction	38	0,73	0,771	0,005 (+)	samo FS/SLS
14	Wnt signaling pathway	33	0,868	0,864	0,005 (+)	SSc-PF/zdravo in

						FS/SLS
15	Cell adhesion molecules (CAMs)	96	0,00001	0,00001	0,01 (-)	samo FS/SLS
16	Leishmaniasis	51	0,00001	0,00001	0,015 (-)	samo FS/SLS
17	Staphylococcus aureus infection	57	0,00001	0,00001	0,015 (-)	samo FS/SLS
18	Adherens junction	22	0,351	0,179	0,015 (+)	samo FS/SLS
19	Fc gamma R-mediated phagocytosis	35	0,00001	0,00001	0,02 (-)	samo FS/SLS
20	Jak-STAT signaling pathway	40	0,00001	0,00434	0,02 (-)	samo FS/SLS
21	Type II diabetes mellitus	11	0,00417	0,131	0,02 (+)	samo FS/SLS
22	GnRH signaling pathway	22	0,0487	0,165	0,02 (+)	samo FS/SLS
23	ErbB signaling pathway	22	0,0623	0,165	0,02 (+)	samo FS/SLS
24	Progesterone-mediated oocyte maturation	25	0,194	0,319	0,02 (+)	samo FS/SLS
25	Type I diabetes mellitus	38	0,00001	0,00001	0,025 (-)	samo FS/SLS
26	Autoimmune thyroid disease	34	0,00001	0,00001	0,025 (-)	samo FS/SLS
27	Graft-versus-host disease	37	0,00001	0,00001	0,025 (-)	samo FS/SLS
28	NOD-like receptor signaling pathway	20	0,00009	0,00022	0,025 (-)	samo FS/SLS
29	Antigen processing and presentation	46	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
30	Intestinal immune network for IgA production	34	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
31	Rheumatoid arthritis	67	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
32	Allograft rejection	35	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
33	Viral myocarditis	48	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
34	Toll-like receptor signaling pathway	32	0,00001	0,00001	0,04 (-)	samo FS/SLS
35	Natural killer cell mediated cytotoxicity	34	0,00001	0,00027	0,04 (-)	samo FS/SLS
36	T cell receptor signaling pathway	30	0,00001	0,00001	0,04 (-)	samo FS/SLS
37	Prion diseases	19	0,0232	0,0793	0,04 (-)	samo FS/SLS
38	Systemic lupus erythematosus	59	0,00001	0,00001	0,045 (-)	samo FS/SLS
39	Pancreatic secretion	36	0,751	0,869	0,045 (+)	samo FS/SLS
40	Phagosome	93	0,00001	0,00001	0,05 (-)	samo FS/SLS
41	Cytosolic DNA-sensing pathway	12	0,00024	0,00001	0,05 (-)	samo FS/SLS
42	Asthma	24	0,00001	0,00001	0,06 (-)	samo FS/SLS
43	Malaria	39	0,00004	0,00001	0,06 (-)	skupno vsem trem
44	Apoptosis	18	0,00678	0,0167	0,065 (-)	samo FS/SLS
45	Insulin signaling pathway	25	0,0132	0,166	0,07 (+)	samo FS/SLS
46	African trypanosomiasis	17	0,00515	0,00017	0,075 (-)	samo FS/SLS
47	One carbon pool by folate	5	0,0174	0,0474	0,075 (-)	samo FS/SLS
48	Fc epsilon RI signaling pathway	25	0,0004	0,00319	0,09 (-)	skupno vsem trem
49	Toxoplasmosis	67	0,00012	0,00053	0,1 (-)	samo FS/SLS
50	Lysosome	44	0,00033	0,00331	0,13 (-)	samo FS/SLS
51	Shigellosis	15	0,0171	0,143	0,135 (-)	samo FS/SLS
52	Tryptophan metabolism	13	0,0337	0,028	0,14 (-)	samo FS/SLS

53	Aldosterone-regulated sodium reabsorption	16	0,0322	0,0847	0,175 (+)	samo FS/SLS
54	Colorectal cancer	16	0,0278	0,0379	0,26 (-)	samo FS/SLS
55	Hepatitis C	34	0,0241	0,338	0,28 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
56	Galactose metabolism	7	0,0492	0,106	0,29 (-)	samo FS/SLS
57	Complement and coagulation cascades	46	0,0465	0,233	0,31 (-)	samo FS/SLS
58	Leukocyte transendothelial migration	56	0,00119	0,0185	0,315 (-)	skupno vsem trem
59	Amoebiasis	58	0,0286	0,0584	0,355 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
60	Pathogenic Escherichia coli infection	19	0,0271	0,421	0,385 (-)	samo FS/SLS
61	Endocytosis	69	0,0138	0,0909	0,415 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
62	Neurotrophin signaling pathway	25	0,0294	0,0678	0,42 (-)	samo FS/SLS
63	Chronic myeloid leukemia	18	0,0383	0,156	0,43 (-)	samo FS/SLS
64	Bacterial invasion of epithelial cells	22	0,0499	0,381	0,43 (+)	samo FS/SLS

PRILOGA C – BIOCARTA POTI

Seznami obogatenih BioCarta poti po posameznih kotrastih pri $\alpha = 0,05$. Rezultati so urejeni od najbolj proti najmanj statistično značilnemu glede na absolutno vrednost GSA statistike. Z rdečo barvo so označene signifikantne p-vrednosti pri statistikah LS, KS in GSA.

Obogatene BioCarta poti pri kontrastu SSc-PF/zdravo

	BioCarta pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Adhesion and Diapedesis of Lymphocytes	6	0,0749	0,0882	0,02 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
2	Cell Cycle: G1/S Check Point	6	0,105	0,161	0,015 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	Hypoxia and p53 in the Cardiovascular system	11	0,179	0,387	0,025 (-)	samo SSc-PF/zdravo
4	Cells and Molecules involved in local acute inflammatory response	11	0,46	0,112	0,005 (-)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS

Obogatene BioCarta poti pri kontrastu IPF/zdravo

	BioCarta pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Selective expression of chemokine receptors during T-cell polarization	10	0,052	0,0521	0,005 (+)	IPF/zdravo in FS/SLS
2	Cell Cycle: G1/S Check Point	6	0,033	0,0882	0,015 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	ALK in cardiac myocytes	6	0,0998	0,129	0,035 (+)	samo IPF/zdravo
4	Acute Myocardial Infarction	7	0,566	0,752	0,035 (+)	samo IPF/zdravo
5	Inhibition of Matrix Metalloproteinases	5	0,423	0,721	0,04 (+)	samo IPF/zdravo
6	Regulation of hematopoiesis by cytokines	5	0,0422	0,0381	0,05 (-)	samo IPF/zdravo
7	Erythrocyte Differentiation Pathway	6	0,0195	0,159	0,06 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS

Tabela 6 Obogatene BioCarta poti pri kontrastu FS/SLS

	BioCarta pot	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je pot tudi obogatena
1	Dendritic cells in regulating TH1 and TH2 Development	7	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	samo FS/SLS
2	IL-2 Receptor Beta Chain in T cell Activation	10	0,00001	0,00005	< 0,005 (-)	samo FS/SLS
3	IL 2 signaling pathway	6	0,00002	0,00003	0,005 (-)	samo FS/SLS
4	The IGF-1 Receptor and Longevity	9	0,0367	0,126	0,005 (+)	samo FS/SLS
5	Lissencephaly gene	8	0,0929	0,0023	0,005 (+)	samo FS/SLS

	(LIS1) in neuronal migration and development					
6	uCalpain and friends in Cell spread	5	0,282	0,328	0,005 (+)	samo FS/SLS
7	Lck and Fyn tyrosine kinases in initiation of TCR Activation	12	0,00001	0,00001	0,01 (-)	samo FS/SLS
8	T Cytotoxic Cell Surface Molecules	10	0,00001	0,00001	0,01 (-)	samo FS/SLS
9	T Helper Cell Surface Molecules	11	0,00001	0,00001	0,01 (-)	samo FS/SLS
10	CTL mediated immune response against target cells	8	0,00032	0,00044	0,01 (-)	samo FS/SLS
11	Rho cell motility signaling pathway	7	0,339	0,296	0,01 (+)	samo FS/SLS
12	Agrin in Postsynaptic Differentiation	10	0,633	0,432	0,015 (+)	samo FS/SLS
13	Activation of Csk by cAMP-dependent Protein Kinase Inhibits Signaling through the T Cell Receptor	12	0,00002	0,00001	0,02 (-)	samo FS/SLS
14	Eicosanoid Metabolism	15	0,0158	0,00017	0,02 (+)	samo FS/SLS
15	Regulation of BAD phosphorylation	9	0,036	0,159	0,02 (+)	samo FS/SLS
16	The Co-Stimulatory Signal During T-cell Activation	17	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
17	Trefoil Factors Initiate Mucosal Healing	9	0,189	0,431	0,03 (+)	samo FS/SLS
18	Rac 1 cell motility signaling pathway	9	0,226	0,382	0,03 (+)	samo FS/SLS
19	Control of skeletal myogenesis by HDAC & calcium/calmodulin-dependent kinase (CaMK)	6	0,187	0,372	0,035 (+)	samo FS/SLS
20	Role of ERBB2 in Signal Transduction and Oncology	7	0,0317	0,138	0,04 (+)	samo FS/SLS
21	T Cell Receptor Signaling Pathway	11	0,00025	0,00059	0,055 (-)	samo FS/SLS
22	Nuclear Receptors in Lipid Metabolism and Toxicity	13	0,0241	0,0566	0,055 (+)	samo FS/SLS
23	IL 5 Signaling Pathway	11	0,00004	0,00002	0,06 (-)	samo FS/SLS
24	Bystander B Cell Activation	8	0,00037	0,00026	0,06 (-)	samo FS/SLS
25	Roles of b-arrestin-dependent Recruitment of Src Kinases in GPCR Signaling	5	0,00577	0,0201	0,06 (-)	samo FS/SLS
26	Cytokines and Inflammatory Response	15	0,00015	0,00013	0,065 (-)	samo FS/SLS
27	The Role of Eosinophils in the Chemokine	8	0,0002	0,00025	0,065 (-)	samo FS/SLS

	Network of Allergy					
28	HIV Induced T Cell Apoptosis	5	0,00029	0,00001	0,065 (-)	samo FS/SLS
29	Selective expression of chemokine receptors during T-cell polarization	15	0,00001	0,00001	0,07 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
30	Antigen Dependent B Cell Activation	9	0,00027	0,00005	0,07 (-)	samo FS/SLS
31	IGF-1 Signaling Pathway	7	0,00598	0,0122	0,08 (+)	samo FS/SLS
32	B Lymphocyte Cell Surface Molecules	15	0,00001	0,00001	0,085 (-)	samo FS/SLS
33	IL 6 signaling pathway	6	0,00063	0,00281	0,095 (-)	samo FS/SLS
34	Fc Epsilon Receptor I Signaling in Mast Cells	10	0,00121	0,00237	0,095 (-)	samo FS/SLS
35	Signal transduction through IL1R	11	0,00159	0,00002	0,1 (-)	samo FS/SLS
36	NO2-dependent IL 12 Pathway in NK cells	9	0,00022	0,0001	0,105 (-)	samo FS/SLS
37	Th1/Th2 Differentiation	15	0,00006	0,00001	0,11 (-)	samo FS/SLS
38	Antigen Processing and Presentation	12	0,00014	0,00016	0,135 (-)	samo FS/SLS
39	BCR Signaling Pathway	6	0,00239	0,00281	0,135 (-)	samo FS/SLS
40	Neutrophil and Its Surface Molecules	9	0,00161	0,00064	0,145 (-)	samo FS/SLS
41	Adhesion and Diapedesis of Granulocytes	13	0,00233	0,0214	0,17 (-)	samo FS/SLS
42	Pertussis toxin-insensitive CCR5 Signaling in Macrophage	7	0,019	0,011	0,17 (-)	samo FS/SLS
43	Monocyte and its Surface Molecules	12	0,00238	0,00107	0,18 (-)	samo FS/SLS
44	IL 17 Signaling Pathway	10	0,00125	0,00232	0,185 (-)	samo FS/SLS
45	METS affect on Macrophage Differentiation	6	0,00545	0,0243	0,185 (-)	samo FS/SLS
46	Role of Tob in T-cell activation	12	0,00079	0,00195	0,19 (-)	samo FS/SLS
47	IL-7 Signal Transduction	6	0,019	0,08	0,195 (-)	samo FS/SLS
48	Adhesion Molecules on Lymphocyte	10	0,00545	0,00233	0,205 (-)	samo FS/SLS
49	Inhibition of Cellular Proliferation by Gleevec	5	0,0141	0,0106	0,23 (-)	samo FS/SLS
50	IL12 and Stat4 Dependent Signaling Pathway in Th1 Development	11	0,00451	0,0114	0,255 (-)	samo FS/SLS
51	HIV-I Nef: negative effector of Fas and TNF	13	0,0463	0,0242	0,26 (+)	samo FS/SLS
52	fMLP induced chemokine gene expression in HMC-1 cells	8	0,0131	0,0298	0,265 (-)	samo FS/SLS
53	Cells and Molecules involved in local acute inflammatory response	14	0,00991	0,0404	0,28 (-)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
54	Nerve growth factor pathway (NGF)	6	0,0291	0,0444	0,305 (-)	samo FS/SLS

55	TPO Signaling Pathway	6	0,0291	0,0444	0,305 (-)	samo FS/SLS
56	MAPKinase Signaling Pathway	14	0,0601	0,0458	0,305 (+)	samo FS/SLS
57	Erythrocyte Differentiation Pathway	7	0,0206	0,0991	0,32 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
58	Low-density lipoprotein (LDL) pathway during atherogenesis	5	0,0514	0,0394	0,32 (-)	samo FS/SLS
59	Classical Complement Pathway	12	0,023	0,0478	0,325 (-)	samo FS/SLS
60	Eph Kinases and ephrins support platelet aggregation	5	0,0746	0,0405	0,34 (-)	samo FS/SLS
61	Stathmin and breast cancer resistance to antimicrotubule agents	8	0,00606	0,0139	0,365 (-)	samo FS/SLS
62	Adhesion and Diapedesis of Lymphocytes	12	0,0415	0,0731	0,365 (-)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
63	Toll-Like Receptor Pathway	5	0,106	0,0138	0,37 (-)	samo FS/SLS
64	Insulin Signaling Pathway	6	0,0277	0,0444	0,4 (-)	samo FS/SLS
65	PDGF Signaling Pathway	7	0,048	0,101	0,445 (-)	samo FS/SLS

PRILOGA D – TRANSKRIPCijski FAKTORJI

Seznami obogatenih transkripcijskih faktorjev po posameznih kotrastih pri $\alpha = 0,05$. Rezultati so urejeni od najbolj proti najmanj statistično značilnemu glede na absolutno vrednost GSA statistike. Z rdečo barvo so označene signifikantne p-vrednosti pri statistikah LS, KS in GSA.

Tabela 7 Transkripcijski faktorji pri kontrastu SSc-PF/zdravo

	Transkripcijski faktorji	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je TF tudi obogaten
1	LEF1_T02905	6	0,00199	0,0733	< 0,005 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
2	JUN_T00029	71	0,0237	0,0443	< 0,005 (-)	skupno vsem trem
3	CEBPA_T00105	50	0,0439	0,186	0,025 (+)	skupno vsem trem
4	RARG_T00720	8	0,0547	0,205	0,035 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
5	POU2F1_T00641	32	0,0592	0,0491	0,06 (-)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS

Tabela 8 Transkripcijski faktorji pri kontrastu IPF/zdravo

	Transkripcijski faktorji	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je TF tudi obogaten
1	JUN_T00029	71	0,0533	0,0703	0,005 (-)	skupno vsem trem
2	LEF1_T02905	6	0,00827	0,0935	0,01 (-)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
3	ATF3_T01313	6	0,106	0,00224	0,035 (-)	samo IPF/zdravo
4	CEBPA_T00105	50	0,061	0,437	0,04 (+)	skupno vsem trem
5	MYBL2_T00065	5	0,0968	0,134	0,04 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
6	TAL1_T00790	5	0,0529	0,512	0,045 (+)	samo IPF/zdravo
7	RARG_T00720	8	0,0562	0,354	0,045 (+)	SSc-PF/zdravo in IPF/zdravo
8	POU2F2_T00662	10	0,194	0,0349	0,11 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
9	HIF1A_T01609	28	0,0217	0,486	0,135 (-)	samo IPF/zdravo

Tabela 9 Transkripcijski faktorji pri kontrastu FS/SLS

	Transkripcijski faktorji	Št. genov	LS test (p)	KS test (p)	GSA test (p)	Kontrasti, pri katerih je TF tudi obogaten
1	NFKB1_T00591	109	0,00001	0,00001	< 0,005 (-)	samo FS/SLS
2	STAT1_T01492	28	0,00001	0,00001	0,005 (-)	samo FS/SLS
3	REL_T00168	14	0,00002	0,00001	0,005 (-)	samo FS/SLS
4	ESR2_T04651	9	0,0128	0,00914	0,005 (-)	samo FS/SLS
5	TFAP2A_T00035	131	0,196	0,552	0,005 (+)	samo FS/SLS
6	STAT3_T05694	23	0,00004	0,00229	0,01 (-)	samo FS/SLS
7	MYBL2_T00065	8	0,342	0,2	0,01 (+)	IPF/zdravo in FS/SLS
8	ETS1_T00112	70	0,00001	0,00001	0,03 (-)	samo FS/SLS
9	HOXA9_T01709	5	0,137	0,187	0,03 (+)	samo FS/SLS
10	E2F-2_T01544	29	0,574	0,837	0,03 (+)	samo FS/SLS
11	RELA_T00594	35	0,00001	0,00001	0,035 (-)	samo FS/SLS
12	SPI1_T02068	58	0,00001	0,00001	0,035 (-)	samo FS/SLS
13	CEBPA_T00105	63	0,00009	0,00026	0,055 (-)	skupno vsem trem
14	FOS_T00123	27	0,00925	0,014	0,055 (-)	samo FS/SLS
15	RELB_T01931	5	0,0244	0,00319	0,055 (-)	samo FS/SLS
16	POU2F2_T00662	11	0,00095	0,00192	0,06 (-)	IPF/zdravo in FS/SLS
17	ETS2_T00113	27	0,00155	0,0576	0,065 (-)	samo FS/SLS
18	USF1_T00874	34	0,00393	0,0157	0,075 (+)	samo FS/SLS
19	POU2F1_T00641	44	0,0315	0,154	0,08 (+)	SSc-PF/zdravo in FS/SLS
20	STAT6_T01580	6	0,0014	0,00054	0,085 (-)	samo FS/SLS

21	USF2_T00878	25	0,00443	0,035	0,105 (+)	samo FS/SLS
22	TP53_T00671	82	0,0228	0,0634	0,12 (+)	samo FS/SLS
23	c-Myc_T00140	157	0,023	0,122	0,125 (+)	samo FS/SLS
24	SMAD3_T04096	16	0,00219	0,00018	0,13 (-)	samo FS/SLS
25	WT1_T00899	15	0,0297	0,00878	0,135 (+)	samo FS/SLS
26	MYB_T00137	44	0,00004	0,00267	0,14 (-)	samo FS/SLS
27	SMAD4_T04292	14	0,00414	0,00193	0,165 (-)	samo FS/SLS
28	FLI1_T02066	15	0,0241	0,0279	0,195 (-)	samo FS/SLS
29	ATF2_T00167	20	0,00665	0,04	0,255 (-)	samo FS/SLS
30	JUN_T00029	102	0,00008	0,00025	0,3 (+)	skupno vsem trem
31	CEBPB_T00581	31	0,0346	0,0788	0,325 (-)	samo FS/SLS
32	ETV4_T00685	34	0,0662	0,0459	0,325 (-)	samo FS/SLS
33	RARA_T00719	36	0,0088	0,0946	0,415 (+)	samo FS/SLS
34	SP1_T00759	124	0,00004	0,00018	0,42 (-)	samo FS/SLS
35	CREB1_T00163	73	0,0235	0,0252	0,48 (-)	samo FS/SLS