

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

**SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA ELUCIDAÇÃO DE  
MECANISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO ACOMETIMENTO DE  
HÉRNIA ESCROTAL EM SUÍNOS**

**GABRIELI DE SOUZA ROMANO**

**SALVADOR-BA  
MARÇO-2020**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

**SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA ELUCIDAÇÃO DE  
MECANISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO ACOMETIMENTO DE  
HÉRNIA ESCROTAL EM SUÍNOS**

**GABRIELI DE SOUZA ROMANO**  
Zootecnista

**SALVADOR-BA  
MARÇO-2020**

**GABRIELI DE SOUZA ROMANO**

**SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA ELUCIDAÇÃO DE  
MECANISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO  
ACOMETIMENTO DE HÉRNIA ESCROTAL EM SUÍNOS**

Tese apresentada ao Programa de pós-graduação em Zootecnia, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Zootecnia.

Área de Concentração: Produção Animal

Orientador: Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa

**SALVADOR-BA  
MARÇO-2020**

# **SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA ELUCIDAÇÃO DE MECANISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO ACOMETIMENTO DE HÉRNIA ESCROTAL EM SUÍNOS**

**Gabrieli de Souza Romano**

**Tese defendida e aprovada para obtenção do grau de  
Doutor em Zootecnia**

**Salvador, 16 de março de 2020**

**Comissão examinadora:**

---

**Dr. Victor Breno Pedrosa  
UEPG  
Orientador / Presidente**

---

**Dr. Marcelo Ricardo Vicari  
UEPG**

---

**Dr. Gregório Miguel Ferreira de Camargo  
UFBA**

---

**Dra. Mônica Corrêa Ledur  
EMBRAPA**

---

**Dra. Adriana Mércia Guaratini Ibelli  
EMBRAPA**

*À Deus, à minha família e noivo, os quais são minha estrutura.*

*À minha avó Piedade (in memoriam), que mesmo não estando mais presente em nosso dia a dia, sempre será um exemplo de coragem, superação e bondade.*

***Dedico.***

## AGRADECIMENTOS

À Deus, não há palavras que expressem tamanha gratidão por permitir realizar tantos sonhos. Obrigada por estar presente em minha vida e me guiar ao longo desses anos. Obrigada por me permitir errar, aprender e crescer. Obrigada pelo Seu infinito amor, por colocar em minha vida pessoas abençoadas que foram fundamentais para a conclusão deste ciclo. E principalmente, por ter me dado uma família tão especial.

Ao meu orientador, Dr. Victor Breno Pedrosa, pessoa de extrema competência, que desde a graduação, trilhamos essa caminhada juntos. Victor, obrigada pela orientação, ensinamentos, amizade, paciência e respeito.

A Dra. Mônica Correa Ledur, a qual tenho um carinho e admiração enorme. Obrigada pela confiança, orientação, pelos ensinamentos, amizade, paciência. Obrigada por ser esse exemplo de pessoa e profissional.

A Adriana Ibelli, que apesar de não constar como orientadora em meu currículo, foi orientadora da minha vida! rsrs. Não há palavras para agradecer todo ensinamento, ajuda, amizade. Sua forma de ajudar as pessoas é inspiradora. Você é um exemplo de pessoa e profissional.

Agradeço a EMBRAPA Suínos e Aves, em especial a equipe do Laboratório de Genética Animal, os quais sempre me receberam com muito carinho. Obrigada pela concessão dos dados. Agradeço de todo coração a Dra. Jane O. Peixoto, ao Dr. Mauricio Cantão, ao Dr. Rafael Keith Ono, ao Alexandre Tessmann, Igor Savoldi, Kamilla Bleil Do Carmo, William Raphael Lorenzetti. Agradeço pelos ensinamentos, amizade, pelas risadas no laboratório, pelas trocas de ideias, agradeço por ter a oportunidade de conviver com pessoas tão especiais. Obrigada por tudo!!!

Agradeço a todo pessoal do Lema. Em especial ao Henrique Alberto, Rafaela Martins, Pamela Carla, Essamai Brizola Lagos. Foram tantos momentos no laboratório, entre desabafos, risada e comilança. Não há palavras de gratidão por sempre poder contar com vocês. Sentirei muita falta! rsrs

Agradeço ao grupo de estudos Gema-UFBA, por sempre serem receptivos. Agradeço em especial os professores Dr. Raphael Bermal, Dr. Gregório Camargo, Dr. Luís Fernando, que me acompanharam no decorrer do doutorado. Agradeço por colaborarem com importantes considerações no trabalho em desenvolvimento, pela amizade e colaboração quando estava ausente de Salvador.

À Universidade Federal da Bahia (UFBA), em especial ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pela oportunidade de realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pela concessão da bolsa de estudos.

À Lays Luchi e Nayara Aquino, família que a Bahia me concedeu.

À Luciana Luz, como o nome diz, foi luz nos meus dias mais escuros, foi mãe, irmã, foi anjo! Amiga, não há palavras que descreva tamanha gratidão por ter você em minha vida!

À Patrícia e Alisson, casal abençoado! Obrigada pela amizade!

Não poderia finalizar essa dedicatória sem realçar a insubstituível importância da minha família em minha vida. Mãe e pai, mais uma etapa está finalizando, sou muito grata a Deus por ter vocês em minha vida. Obrigada pelo apoio, suporte, por serem meu maior exemplo de superação, caráter e honestidade. Amo vocês!

Ao meu noivo Renan Bergamo, pela paciência, apoio, por ter sido meu alicerce nessa caminhada, por acreditar no meu potencial. Obrigada por ser luz nos meus dias, por estar presente todo dia, mesmo estando a quilômetros de distância. Obrigada por tudo amor! Te amo!

Agradeço minha irmã, Juliana, pelo apoio, compreensão e claro pelo presente mais lindo! Obrigada pela Mariana, mesmo estando distante esses quatro anos, o amor que sinto por ela é incondicional! rsrs

Obrigada a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para finalização desse estudo.

## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo 01- Sequenciamento do RNA do anel inguinal revela a expressão negativa de genes musculares relacionados à hérnia escrotal em suínos

- Figura 1.** Gráfico de Multi-Dimensional Scaling (MDS) comparando as amostras controle (HE06, HE08, HE16, HE18) e amostras afetadas por hérnia escrotal (HE09, HE13, HE17, HE19) com base no transcriptoma do tecido inguinal..... 37
- Figura 2.** Superclusters das ontologias gênicas (OG) enriquecidas com os genes diferencialmente expressos. Cada cor indica um termo OG. .... 41
- Figura 3.** Redes gênicas dos genes diferencialmente expressos no tecido do anel inguinal de suínos normais e afetados por hérnia escrotal usando STRING. Círculos coloridos representam genes e linhas representam as interações previstas entre os genes. .... 42

### Capítulo 02- Análise integrada do exoma e transcriptoma revela novas variantes associadas à hérnia escrotal em suínos

- Figura 1.** Proporção de SNPs e Indels diferentes entre amostras controle e afetadas com hérnia escrotal nos cromossomos dos suínos. .... 67
- Figura 2.** Sumarização e visualização das diferentes localizações dos polimorfismos nos genes, de acordo com a análise VEP, na abordagem do exoma..... 68
- Figura 3.** Superclusters das ontologias gênicas (OG), enriquecidas de forma integrada com os genes diferencialmente obtidos no transcriptoma ((ROMANO et al., 2020)) expressos e genes mutados na abordagem do exoma. Cada cor indica um termo OG. .... 71
- Figura 4.** Rede gênicas dos genes diferencialmente expressos de Romano et al. (2020) e genes selecionados da abordagem do exoma. Círculos coloridos representam genes e linhas de conexão representam interações com genes, de acordo com o método de previsão da base de dados String..... 74



## LISTA DE TABELAS

### Capítulo 01- Sequenciamento do RNA do anel inguinal revela a expressão negativa de genes musculares relacionados à hérnia escrotal em suínos

<b>Tabela 1.</b> Primers utilizados na análise de qPCR do anel inguinal dos suínos ..	35
<b>Tabela 2.</b> Os 10 principais genes subexpressos e superexpressos em suínos afetados por hérnia escrotal em relação aos normais de acordo com o $\log_2FC$ .....	38
<b>Tabela 3.</b> Expressão relativa entre suínos normais e afetados por hérnia escrotal obtidos nos estudos RNA-Seq e qPCR .....	39
<b>Tabela 4.</b> Top 5 genes sub e superexpressos não caracterizados, entre o grupo normal e afetado por hérnia escrotal, de acordo com o $\log_2FC$ . As informações sobre alinhamento, descrição do gene, comprimento da sequência (nucleotídeos), e-value e similaridade foram obtidas no software blast2go. ....	40
<b>Tabela 5.</b> Vias metabólicas dos genes diferencialmente expressos entre os suínos normais e afetados por hérnia escrotal. ....	43

### Capítulo 02- Análise integrada do exoma e transcriptoma revela novas variantes associadas à hérnia escrotal em suínos

<b>Tabela 1.</b> Variantes potencialmente modificadoras de proteínas (SIFT<0,05) presentes em suínos herniados. ....	69
<b>Tabela 2.</b> Variantes observadas em genes diferencialmente expressos entre grupos normais e afetados por hérnia escrotal .....	73

**SIGLAS**

**HE:** Hérnia escrotal

**DE:** diferencialmente expresso

**GO:** Ontologia gênica

**FDR:** false discovery rate

**qPCR:** quantitative real-time polymerase chain reaction

**RT:** temperatura ambiente

**RIN:** número de integridade do RNA

**RNA-Seq:** seqüenciamento de RNA

**cDNA:** DNA complementar

**log<sub>2</sub>FC:** logaritmo da alteração de expressão

**Ct:** limiar do ciclo

## SUMÁRIO

### **Sequenciamento de nova geração na elucidação de mecanismos genéticos envolvidos no acometimento de hérnia escrotal em suínos**

RESUMO .....	13
ABSTRACT .....	14
1. INTRODUÇÃO GERAL .....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22

### **Capítulo 01- Sequenciamento do RNA do anel inguinal revela a expressão negativa de genes musculares relacionados à hérnia escrotal em suínos**

Resumo.....	30
Abstract .....	31
1. INTRODUÇÃO .....	32
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	33
2.1. Animais e coleta de amostras .....	33
2.2. Extração do RNA, preparação e sequenciamento de bibliotecas.....	33
2.3. Análises de sequenciamento de RNA .....	34
2.4. Análise funcional .....	34
2.5. Confirmação por qPCR.....	35
3. RESULTADOS.....	36
3.1. Sequenciamento e mapeamento .....	36
3.2. Expressão gênica diferencial.....	36
3.3. Análise funcional e vias biológicas.....	39
4. DISCUSSÃO .....	44
4.1. Prevalência do processus vaginalis patente .....	45
4.2. Baixa Função contrátil muscular na região inguinal.....	46
4.3. Alterações das proporções de colágeno no anel inguinal .....	48
5. CONCLUSÃO .....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51

**Capítulo 02- Análise integrada do exoma e transcriptoma revela novas variantes associadas à hérnia escrotal em suínos**

Resumo.....	60
Abstract .....	61
1. INTRODUÇÃO .....	62
2.MATERIAL E MÉTODOS .....	63
2.1. Coleta das amostras.....	63
2.2. Preparação e sequenciamento da biblioteca do Exoma .....	63
2.3. Análise do sequenciamento do exoma e chamada das variantes .....	64
2.4. Análise do sequenciamento do transcriptoma e chamada das variantes .....	65
2.5. Análise funcional integrada .....	65
3.RESULTADOS.....	66
3.1. Variantes obtidas no sequenciamento do exoma .....	66
3.2. Variantes obtidas no transcriptoma.....	70
3.3. Análise integrada do exoma e transcriptoma .....	70
4. DISCUSSÃO .....	75
5. CONCLUSÃO .....	80
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
ANEXOS .....	92
Arquivo Suplementar 1. Lista de todos os genes diferencialmente expressos entre suínos normais e afetados por hérnia escrotal. Apresentando o Ensembl Gene ID, Log <sub>2</sub> FC (log <sub>2</sub> -fold change), logCPM (log <sub>2</sub> counts-per-million), LR (likelihood ratio statistics), pValor, FDR (false discovery rate), nome, descrição e tipo de cada gene.....	94
Arquivo Suplementar 2. Lista dos novos genes, anotados manualmente usando o software blast2go, seguido da descrição, comprimento da sequência em pares de base (pb), E-Valor, similaridade e log <sub>2</sub> -fold change (log <sub>2</sub> FC).....	123
Arquivo Suplementar 1. Listagem e anotação de todas as variantes que possuíam os alelos diferentes entre os grupos estudados, na abordagem do exoma. Apresentando a localização da variante, alelo referência e variante, alelos presentes no grupo controle e no grupo afetado por hérnia escrotal, identificação ensembl e do gene, consequência, aminoácidos, códons, identificação da variante e análise SIFT.....	128

Arquivo Suplementar 2. Listagem e anotação de todas as variantes que possuíam os alelos diferentes entre os grupos estudados, na abordagem do transcriptoma. Apresentando a localização da variante, alelo variante, identificação do ensembl e do gene, consequência, aminoácidos, códons, identificação da variante, análise SIFT. Em destaque, negrito, pode-se observar as variantes que estavam presentes em ambos sequenciamentos (exoma e transcriptoma). .....	170
Arquivo Suplementar 3. Vias metabólicas dos genes da integração dos dados do exoma e do transcriptoma. Em destaque, negrito, pode-se observar os genes que continham variantes na abordagem do exoma. ....	181
Arquivo Suplementar 4. Lista dos genes relacionados na análise integrada do exoma e do transcriptoma, de acordo com o score do dbSTRING. Em destaque, negrito, pode-se observar os genes que continham variantes na abordagem do exoma. ....	186

## SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA ELUCIDAÇÃO DE MECANISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS NO ACOMETIMENTO DE HÉRNIA ESCROTAL EM SUÍNOS

### RESUMO

A hérnia escrotal (HE), por se tratar de uma característica complexa, muitos genes podem influenciar este fenótipo, dessa maneira, a etiologia das HE permanece obscura. Com o intuito identificar potenciais marcadores que desempenham um papel importante no desenvolvimento da HE, foram realizadas duas análises com sequenciamento de nova geração. Na primeira análise, objetivamos identificar os mecanismos biológicos e genéticos envolvidos em sua ocorrência, através da análise do transcriptoma do anel inguinal de suínos afetados e não afetados por HE. De acordo com os resultados do transcriptoma, o perfil de expressão dos genes diferencialmente expressos foi associado à redução da diferenciação do músculo liso, seguida pelo baixo conteúdo de cálcio na célula, o que poderia levar a uma menor proporção de apoptose e diminuição da contração muscular da região do canal inguinal. Nessa perspectiva, os genes *MYBPC1*, *BOK*, *SLC25A4*, *SLC8A3*, *DES*, *TPM2*, *MAP1CL3C* e *FGF1* foram considerados fortes candidatos para avaliação futura. Aditivamente, na segunda análise, por meio da utilização dos dados do transcriptoma e do exoma, objetivamos identificar possíveis novas mutações e genes envolvidos na ocorrência de HE em suínos. Neste estudo, uma análise funcional integrada dos dados, revelou genes importantes pertencentes a mecanismos moleculares relacionados à diferenciação do músculo liso, formação de colágeno, neurogênese, contração muscular e apoptose, os quais podem estar associados ao desenvolvimento de HE em suínos. Destacamos que as variantes, localizadas em regiões codificadoras e reguladoras dos genes *C8B*, *P4HA2*, *PDSS1*, *MYRF*, *MPZ*, *NUDT22* e *GAPDH*, podem alterar sua expressão e função proteica, além de interferir na expressão de outros genes, controlando parcialmente o desenvolvimento de HE em suínos. Os resultados aqui obtidos, contribuem para maior entendimento a respeito dos mecanismos genéticos dos em suínos acometidos com HE, possibilitando futuramente o desenvolvimento de método de diagnóstico para identificação de animais portadores de HE.

## NEXT-GENERATION SEQUENCING IN THE ELUCIDATION OF GENETIC MECHANISMS INVOLVED IN THE SCROTAL HERNIAS IN PIG

### ABSTRACT

Scrotal hernia (SH), as it is a complex trait, many genes can influence this phenotype, thus, the etiology of SH remains unclear. In order to identify potential markers that make an important role in the development of SH, two analyzes were performed with next generation sequencing. In the first analysis, we aim to identify the biological and genetic mechanisms involved in its occurrence, by analyzing the transcriptome of the inguinal ring of swine affected and not affected by SH. According to the results of the transcriptome, the expression profile of differentially expressed genes was associated with reduced smooth muscle differentiation, followed by the low calcium content in the cell, which could lead to a lower proportion of apoptosis and decreased muscle contraction in the inguinal canal region. In this perspective, the *MYBPC1*, *BOK*, *SLC25A4*, *SLC8A3*, *DES*, *TPM2*, *MAP1CL3C* and *FGF1* genes were considered strong candidates for future evaluation. Additively, in the second analysis, using the transcriptome and exome data, we aim to identify possible new mutations and genes involved in the occurrence of SH in pigs. In this study, an integrated functional analysis of the data revealed important genes belonging to molecular mechanisms related to smooth muscle differentiation, collagen formation, neurogenesis, muscle contraction and apoptosis, which may be associated with the development of SH in pigs. We emphasize that the variants, located in coding and regulatory regions of *the C8B*, *P4HA2*, *PDSS1*, *MYRF*, *MPZ*, *NUDT22* and *GAPDH* genes, can alter their expression and protein function, in addition to interfering in the expression of other genes, partially controlling the development of SH in pigs. The results obtained here, contribute to a better understanding of the genetic mechanisms of pigs affected by SH, enabling the future development of a diagnostic method to identify animals with SH.

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O desenvolvimento embrionário e fetal é resultado de uma série complexa de eventos bem orquestrados e quando devidamente realizado, o resultado é um recém-nascido saudável, todavia na ocorrência de “falhas” em algumas das etapas pode originar anomalias congênitas (CHIEGO, 2018). Dentre os defeitos congênitos mais frequentes relatados na literatura em suínos destacam-se as hérnias (MATTSSON, 2011). Dentre elas, a hérnia escrotal é a que mais usualmente ocorre na suinocultura, com frequências variando de 0,39 a 0,97%, de acordo com o sexo, raça e linhagem dos animais (STRAW et al., 2009; SEVILLANO et al., 2015). Tal defeito é considerada um problema importante na suinocultura, devido às perdas econômicas, também pelo desconforto, dor e estresse causados aos animais acometidos com esta malformação, além de reduzir o ganho de peso e conseqüentemente retardar o crescimento e em casos graves podendo acarretar a morte desses animais (GRINDFLEK et al., 2006; STRAW et al., 2009; STAAVEREN, VAN et al., 2018). No Brasil, 39,75 milhões de suínos foram abatidos em 2019 (USDA, 2019). Se destes, 0,39% dos animais (frequência mínima de ocorrência de hérnias descrita na literatura) forem acometidos com hérnias, estima-se que 131 mil animais serão comercializados com hérnias por ano, os quais teriam valor de mercado abaixo do que os animais saudáveis, além dos possíveis óbitos, de aproximadamente 50%, causando impacto negativo significativo para o setor (EDWARDS e MULLEY, 1999; PIGENDEF, 2014).

Tradicionalmente, o aparecimento de hérnias escrotais/inguinais são resultado da falha na obliteração do *processus vaginalis* após a descida dos testículos (TANYEL, 2004), pela falha na involução do anel inguinal interno, também após a descida do testículo (BECK et al., 2006) ou pela proporção alterada de diferentes colágenos (ZHAO et al., 2009). Alguns estudos identificaram componentes genéticos envolvidos com o desenvolvimento dessas hérnias (DU et al., 2009). A herdabilidade moderada para esta característica foi estimada (0,31) (SEVILLANO et al., 2015), sugerindo que a seleção tradicional, por meio do descarte de animais acometidos por hérnias, pode ser uma alternativa para a redução destes problemas, tanto em machos como em fêmeas que também podem ser portadoras genéticas dessas anomalias. Algumas regiões cromossômicas relacionadas ao aparecimento de hérnias em suínos foram identificadas, porém, ainda são poucas as informações de variantes ou os genes responsáveis pelo



processo de formação de hérnias em suínos, dificultando a seleção contra essas características (DING et al., 2009; MANALAYSAY et al., 2017; LAGO et al., 2018). Dessa maneira, a identificação de genes e marcadores genéticos associados com a formação de hérnias escrotais em suínos é importante, visando a maior efetividade da seleção para essa característica.

Os avanços nas tecnologias de sequenciamento de nova geração permitiram o desenvolvimento de importantes ferramentas, como o sequenciamento do exoma e do transcriptoma, para determinar de forma abrangente e precisa as alterações genômicas. O estudo do transcriptoma possibilita revelar novos genes e polimorfismos, além de quantificar a expressão dos genes em uma única análise (ROPKA-MOLIK et al., 2014). O sequenciamento dos éxons, permite a identificação de variantes em regiões codificadoras do genoma (GUIATTI et al., 2015). Estas abordagens possibilitaram a prospecção de marcadores genéticos para características importantes de saúde, produção e qualidade de carne em suínos (AYUSO et al., 2015; JIA et al., 2016; CAO et al., 2019).

Nessa perspectiva, por meio da integração das análises do exoma e do transcriptoma do anel inguinal de suínos normais e acometidos com hérnia escrotal, objetivou-se elucidar possíveis marcadores e mecanismos moleculares que potencialmente podem acarretar o aparecimento de hérnia escrotal em suínos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A suinocultura é um dos setores da pecuária com grande potencial para contribuir com o crescimento da economia brasileira. A produção mundial média do ano de 2019 foi de 117.842 milhões de toneladas (OECD/FAO, 2019). O Brasil ocupa a quarta posição no ranking mundial de maior produtor (3.975 milhões de toneladas) com participação de 3,7% no mercado, sendo a China o maior produtor de carne suína do mundo, responsável por 43,8% da produção, seguida da União Europeia com 22,7% e os Estados Unidos com 11,8% (USDA, 2019). No Brasil, os maiores produtores de suínos são os estados da região sul, responsáveis pelo abate de mais de 68,61% do rebanho nacional, sendo o estado de Santa Catarina que possui o maior rebanho de suínos, seguido por Paraná e Rio Grande do Sul, os quais são responsáveis por aproximadamente 91% das exportações (ABPA, 2019).

Tais parâmetros de produção supracitados, só se tornaram possíveis devido a intensificação da atividade, em resposta à nutrição balanceada, manejo e melhoramento genético dos animais (ROCADEMBOSSCH et al., 2016). O melhoramento genético animal iniciou há milhares de anos com a domesticação de uma variedade de espécies de animais (ROTHSCHILD e PLASTOW, 2014). O longo processo de domesticação possibilitou selecionar os rebanhos e desenvolver raças suínas com fenótipos mais apropriados ao mercado (FIX et al., 2010). Tal ação resultou em modificações fenotípicas significativas em suínos domésticos, incluindo características comportamentais, de composição corporal e reprodução animal (RUBIN et al., 2012).

O processo de seleção aplicada a características econômicas, objetivando animais altamente produtivos, em parte, não contemplou características importantes como as ligadas à saúde animal. As perdas econômicas médias calculadas globalmente na pecuária devido a saúde animal são superiores a 20% (DERNER et al., 2017). Aliado a esse fator, o aumento da pressão comercial para a produção sustentável na suinocultura provocou mudanças nos programas de melhoramento genético de suínos (MERKS et al., 2012; TURNER et al., 2018). Dessa maneira, algumas características de saúde, que afetam diretamente a produtividade e o bem-estar animal, passaram a ser consideradas para seleção desta espécie (FERREIRA DE CAMARGO, 2019).

Nessa perspectiva, a diminuição incidência de defeitos congênitos em leitões tornou-se um dos objetivos na produção de suínos (SEVILLANO et al., 2015). Hérnias

são defeitos congênitos comuns na suinocultura (STAAVEREN, VAN et al., 2018) e são classificadas de acordo com sua localização. A hérnia umbilical, mais comum, é caracterizada pela presença das porções do intestino no anel umbilical (LI et al., 2019). Hérnia inguinal e escrotal originam-se quando parte do intestino se encontra no canal inguinal e no saco escrotal, respectivamente (GRINDFLEK et al., 2006; ZHAO et al., 2009).

Dentre as hérnias, a escrotal frequentemente acomete os suínos. A presença média dessa anomalia em rebanhos suínos pode variar de 0,39% a 0,97%, de acordo com as diferentes idades, raças e linhagens (STRAW et al., 2009; SEVILLANO et al., 2015). Os animais herniados possuem baixos índices zootécnicos e possivelmente os testículos degenerados (EDWARDS e MULLEY, 1999; DING et al., 2009; ELANSARY et al., 2015). As manifestações das hérnias escrotais podem surgir desde as idades de desmame até a fase de terminação, apresentando nesta fase uma taxa de mortalidade média de 25% (STRAW et al., 2009). Quando sobrevivem, os animais habitualmente possuem valores inferiores, devido a possível condenação de carcaça, e ainda exigem cuidados extras de saúde, levando a maiores custos de criação. Ademais, os portadores dessa enfermidade não devem ser utilizados como reprodutores (GRINDFLEK et al., 2006; STRAW et al., 2009; MANALAYSAY et al., 2017).

A falha na obliteração do *processus vaginalis* após a descida dos testículos pode tornar os animais propensos ao acometimento da hérnia escrotal (TANYEL, 2004). O *processus vaginalis* é a invaginação peritoneal que invade e migra com o *gubernaculum*, a qual se amplia para criar um espaço da cavidade abdominal para o escroto, ou seja, proporcionando o espaço no qual o testículo desce (RAMASAMY et al., 2001). Em suínos o desenvolvimento do *processus vaginalis* se inicia após 60 dias de gestação. A migração dos testículos pelo *processus vaginalis*, ocorre através da força propulsora gerada pelos músculos derivados do *gubernaculum*, e em aproximadamente 106 dias de gestação os testículos já se encontram no canal inguinal (AMANN e VEERAMACHANENI, 2007). Após o sexto dia de nascimento do suíno, a migração testicular na região inguinal é finalizado e o desaparecimento do músculo liso é necessário para a obliteração do *processus vaginalis*, através da apoptose celular, e sua falha, pode condicionar o surgimento da hérnia (TANYEL et al., 2001; TANYEL et al., 2002; AMANN e VEERAMACHANENI, 2007).

A falha na involução do anel inguinal interno, também após a descida do testículo, pode desencadear o surgimento da hérnia escrotal (CLARNETTE e HUTSON, 1997; BECK et al., 2006). O *gubernaculum* é a estrutura anatômica chave no controle da descida testicular. A primeira fase da migração testicular é caracterizada por sua rápida expansão mediada pela divisão celular nas células mesenquimais primitivas do gubernáculo distal, com o aumento repentino das moléculas da matriz extracelular, especialmente glicosaminoglicano e ácido hialurônico, dilatando o canal inguinal antes da descida dos testículos (HEYNS et al., 1990; HUTSON et al., 2015). Na segunda fase da descida dos testículos, as enzimas hialuronidase,  $\beta$ -hexosaminidase e  $\beta$ -glucuronidase atuam na biodegradação do glicosaminoglicano e do hialurano para permitir que o testículo desça até o escroto. Portanto, se o inchaço da *gubernaculum* se excede, o anel inguinal pode ser alargado de forma não fisiológica e permanecer aberto condicionando os suínos à hérnia (KLONISCH et al., 2004; BECK et al., 2006).

Alguns estudos apontam a proporção alterada de diferentes colágenos como fator que pode originar a hérnia escrotal (LYNEN JANSEN et al., 2006). Existem 19 tipos de colágeno no corpo, mas os principais tipos de colágeno no tecido conjuntivo são do tipo I, II e III. Aproximadamente 90% de todo o colágeno no corpo de indivíduos saudáveis possuem colágeno tipo I e colágeno tipo III numa proporção de 4: 1, em que, o colágeno tipo I é aquele mecanicamente estável, enquanto o tipo III é mais instável e flexível (BAKTIR et al., 2013). Verificou-se que indivíduos acometidos com hérnia escrotal possuem aumento no colágeno tipo III, diminuindo assim a proporção de colágeno tipo I para colágeno tipo III e tornando o tecido menos rígido (ROSCH et al., 2002; WIB e GE, 2016).

Fatores anatômicos, como o canal inguinal amplo, desbalanceamento das proporções de colágenos ou a não obliteração do *processus vaginalis* são considerados fatores predisponentes a hérnia escrotal (BECK et al., 2006; ZHAO et al., 2009; LAGO et al., 2018), sendo tais estruturas semelhantes em grandes mamíferos, como suínos e humanos (AMANN e VEERAMACHANENI, 2007), todavia a etiologia dessas hérnias em suínos ainda não foi plenamente definida, mas parece ser influenciada geneticamente (DING et al., 2009).

O primeiro estudo genético sobre hérnia escrotal em suínos foi realizado em 1926, no qual foram produzidas três gerações de animais a partir de um macho Duroc Jersey,

diagnosticado com hérnia escrotal bilateral. Após a segunda geração, quase metade dos leitões foram acometidos com hérnia, podendo destacar a natureza hereditária da característica (WARWICK, 1926). O processo de seleção genética pode ocasionar ganhos genéticos satisfatórios para redução da frequência de hérnias escrotais em suínos de moderado a curto espaço de tempo (MIKAMI e FREDEEN, 1979; VOGT e ELLERSIECK, 1990).

Nos últimos anos, vários grupos se dedicaram a decifrar a arquitetura genética da hérnia escrotal (DING et al., 2009). Muitos estudos têm procurado encontrar *loci* que controlam características quantitativas (*Quantitative trait loci*; QTLs) no genoma suíno associados à hérnia escrotal. Sevillano et al. (2015) relatam QTLs nos cromossomos SSC 3, 5, 7, 8 e 13 em suínos da raça Large White e nos SSC 1, 2, 4, 10 e 13 na raça Landrace usando o *PorcineSNP60 BeadChip*. Para a raça Pietrain, QTLs foram encontrados em SSC 2 e 12 (DU et al., 2009). Adicionalmente, Grindflek et al. (2006), utilizando microssatélites em suínos da raça Landrace, identificaram os QTLs nos SSC1, 2, 5, 6, 15, 17 e X como os mais propensos a estarem envolvidos na etiologia da hérnia escrotal. Além disso, encontraram seis haplótipos significativos ( $p < 0,01$ ), dos quais o haplótipo SW963-SWR1526 foi transmitido a suínos herniados com frequência quatro vezes superior a suínos saudáveis ( $p < 0,00005$ ).

Algumas pesquisas também avaliaram vários genes candidatos para hérnia escrotal localizados nessas regiões de QTL, incluindo o gene GUSB, localizado no cromossomo 3 da espécie *Sus scrofa* (BECK et al., 2006). Em outro estudo, foram descobertos quatro regiões de QTL nos genes ELF5, KIF18A, COL23A1 em SSC2 e NPTX1 em SSC12, respectivamente, que podem conter variantes genéticas importantes para o desenvolvimento da hérnia escrotal em suínos (DU et al., 2009). Também vale ressaltar que os genes candidatos HOXA10, ZFPM2, MMP2, INSL3, MIS e CGRP estão localizados dentro das regiões altamente significativas de QTL já descritas para hérnias escrotais em suínos (GRINDFLEK et al., 2006; ZHAO et al., 2009).

Estudos visando elucidar os mecanismos genéticos envolvidos no acometimento das hérnias escrotais, incluindo a investigação dos genes candidatos, e ainda, a confirmação dos QTLs sugestivos em outras populações, são fundamentais para o progresso genético objetivando a diminuição da frequência do defeito congênito na espécie suína (DEKKERS, 2004; PAS, TE et al., 2017; LAGO et al., 2018). Os recentes

avanços no sequenciamento do RNA tornaram possível entender os mecanismos moleculares envolvidos em características complexas, pois, o conjunto de RNA sequenciado reflete certa condição e tempo, ou seja, o estado atual de uma célula, dado que alterações nos níveis de expressão estão diretamente relacionadas às modificações na fisiologia, metabolismo e conseqüentemente ao processo de adaptação celular (VLIET, VAN, 2010; FINOTELLO e CAMILLO, DI, 2015).

Estudos de associação genômica vêm sendo aplicados como importante metodologia para o esclarecimento da ocorrência de doenças genéticas, inclusive as hérnia escrotais em suínos, todavia, possibilita associar apenas mutações incluídas no painel de SNPs, não contemplando a descoberta de novas variantes (HOU e ZHAO, 2013; KORTE e FARLOW, 2013; SEVILLANO et al., 2015). Nessa perspectiva, estudos baseados no sequenciamento do exoma estão emergindo como importante abordagem para investigações genéticas de características complexas, como a hérnia escrotal. A ferramenta possibilita identificar muitas variantes pertencentes a regiões codificantes e genes subjacentes a características poligênicas, e custo substancialmente menor do que o sequenciamento do genoma completo (KIEZUN et al., 2012). O sequenciamento apenas em regiões codificantes do genoma possibilitou explorar de forma eficaz as possíveis modificações das proteínas (ROBERT et al., 2014), no entanto, é importante ressaltar que há uma quantidade significativa de genótipos de alta qualidade em regiões intrônicas e intergênicas podem ser sequenciada, o que pode incluir promotores, sequências não codificantes conservadas, regiões não traduzidas, sítios de miRNA e outras regiões potencialmente funcionais (GUO et al., 2012).

Dessa maneira, a abordagem do sequenciamento do RNA mensageiro e do exoma, possibilitarão a possível a identificação de potenciais marcadores que desempenham um papel importante na determinação do fenótipo, em conseqüência, capaz de proporcionar novas perspectivas sobre as variáveis genéticas envolvidas na hérnia escrotal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABPA. **Relatório Anual - 2019** São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2019/08/Relatório-Anual-2019.pdf>>

AMANN, R.P.; VEERAMACHANENI, D.N.R. Cryptorchidism in common eutherian mammals. **Reproduction**, v.133, p.541–561, 2007. DOI: 10.1530/REP-06-0272.

AYUSO, M.; FERNÁNDEZ, A.; NÚÑEZ, Y.; BENITEZ, R.; ISABEL, B.; BARRAGÁN, C.; FERNÁNDEZ, A.I.; REY, A.I.; MEDRANO, J.F.; CÁNOVAS, Á.; GONZÁLEZ-BULNES, A.; LÓPEZ-BOTE, C.; OVILO, C. Comparative analysis of muscle transcriptome between pig genotypes identifies genes and regulatory mechanisms associated to growth, Fatness and metabolism. **PLoS ONE**, v.10, p.e0145162, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0145162.

BAKTIR, A.; DOGRU, O.; GIRGIN, M.; AYGEN, E.; KANAT, B.H.; DABAK, D.O.; KULOGLU, T. The effects of different prosthetic materials on the formation of collagen types in incisional hernia. **Hernia**, v.17, p.249–253, 2013. DOI: 10.1007/s10029-012-0979-1.

BECK, J.; BORNEMANN-KOLATZKI, K.; KNORR, C.; TAEUBERT, H.; BRENIG, B. Molecular characterization and exclusion of porcine GUSB as a candidate gene for congenital hernia inguinalis/scrotalis. **BMC Veterinary Research**, v.2, p.14, 2006. DOI: 10.1186/1746-6148-2-14.

CAO, C.; ZHANG, Y.; JIA, Q.; WANG, X.; ZHENG, Q.; ZHANG, H.; SONG, R.; LI, Y.; LUO, A.; HONG, Q.; QIN, G.; YAO, J.; ZHANG, N.; WANG, Y.; WANG, H.; ZHOU, Q.; ZHAO, J. An exonic splicing enhancer mutation in DUOX2 causes aberrant alternative splicing and severe congenital hypothyroidism in Bama pigs. **DMM Disease Models and Mechanisms**, v.12, 2019. DOI: 10.1242/dmm.036616.

CHIEGO, D.J. **Essentials of oral histology and embryology : a clinical approach**. 5.ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2018. 219p.

CLARNETTE, T.D.; HUTSON, J.M. Is the ascending testis actually “stationary”? Normal elongation of the spermatic cord is prevented by a fibrous remnant of the processus vaginalis. **Pediatric surgery international**, v.12, p.155–7, 1997.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock : Strategies and lessons. **Journal of animal science**, v.82, p.313–

328, 2004. DOI: 10.2527/2004.8213\_supplE313x.

DERNER, J.D.; HUNT, L.; FILHO, K.E.; RITTEN, J.; CAPPER, J.; HAN, G. Livestock Production Systems. In: BRISKE, D.D. (Ed.). **Rangeland Systems: Processes, Management and Challenges**. 1.ed. [s.l.] Springer International Publishing, 2017. p.347–372. DOI: 10.1007/978-3-319-46709-2\_10.

DING, N.S.; MAO, H.R.; GUO, Y.M.; REN, J.; XIAO, S.J.; WU, G.Z.; SHEN, H.Q.; WU, L.H.; RUAN, G.F.; BRENIG, B.; HUANG, L.S. A genome-wide scan reveals candidate susceptibility loci for pig hernias in an intercross between White Duroc and Erhualian. **Journal of Animal Science**, v.87, p.2469–2474, 2009. DOI: 10.2527/jas.2008-1601.

DU, Z.Q.; ZHAO, X.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association and haplotype analyses of positional candidate genes in five genomic regions linked to scrotal hernia in commercial pig lines. **PLoS ONE**, v.4, p.e4837, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004837.

EDWARDS, M.; MULLEY, R. Genetic, Developmental, and Neoplastic Diseases. In: **Diseases of swine**. 8th.ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1999. p.695–712. .

ELANSARY, M.; STINCKENS, A.; AHARIZ, N.; CAMBISANO, N.; COPPIETERS, W.; GRINDFLEK, E.; SON, M. VAN; BUYS, N.; GEORGES, M. On the use of the transmission disequilibrium test to detect pseudo-autosomal variants affecting traits with sex-limited expression. **Animal Genetics**, v.46, p.395–402, 2015. DOI: 10.1111/age.12296.

FERREIRA DE CAMARGO, G.M. The role of molecular genetics in livestock production. **Animal Production Science**, v.59, p.201, 2019. DOI: 10.1071/AN18013.

FINOTELLO, F.; CAMILLO, B. DI. Measuring differential gene expression with RNA-seq: Challenges and strategies for data analysis. **Briefings in Functional Genomics**, v.14, p.130–142, 2015. DOI: 10.1093/bfpg/elu035.

FIX, J.S.; CASSADY, J.P.; HEUGTEN, E. VAN; HANSON, D.J.; SEE, M.T. Differences in lean growth performance of pigs sampled from 1980 and 2005 commercial swine fed 1980 and 2005 representative feeding programs. **Livestock Science**, v.128, p.108–114, 2010. DOI: 10.1016/j.livsci.2009.11.006.

GRINDFLEK, E.; MOE, M.; TAUBERT, H.; SIMIANER, H.; LIEN, S.; MOEN,



T. Genome-wide linkage analysis of inguinal hernia in pigs using affected sib pairs. **BMC Genetics**, v.7, p.25, 2006. DOI: 10.1186/1471-2156-7-25.

GUIATTI, D.; POMARI, E.; RADOVIC, S.; SPADOTTO, A.; STEFANON, B. Exome Capture with Heterologous Enrichment in Pig (*Sus scrofa*). **PLOS ONE**, v.10, p.e0139328, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0139328.

GUO, Y.; LONG, J.; HE, J.; LI, C.I.; CAI, Q.; SHU, X.O.; ZHENG, W.; LI, C. Exome sequencing generates high quality data in non-target regions. **BMC Genomics**, v.13, p.194, 2012. DOI: 10.1186/1471-2164-13-194.

HEYNS, C.F.; HUMAN, H.J.; WERELY, C.J.; KLERK, D.P. DE. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus. **Journal of Urology**, v.143, p.612–617, 1990. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)40040-1.

HOU, L.; ZHAO, H. A review of post-GWAS prioritization approaches **Frontiers in Genetics** *Frontiers*, , 2013. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2013.00280/abstract>>. Acesso em: 28 out. 2020

HUTSON, J.M.; LI, R.; SOUTHWELL, B.R.; NEWGREEN, D.; COUSINERY, M. Regulation of testicular descent. **Pediatric Surgery International**, v.31, p.317–325, 2015. DOI: 10.1007/s00383-015-3673-4.

JIA, C.; KONG, X.; KOLTES, J.E.; GOU, X.; YANG, S.; YAN, D.; LU, S.; WEI, Z. Gene co-expression network analysis unraveling transcriptional regulation of high-altitude adaptation of tibetan pig. **PLoS ONE**, v.11, p.e0168161, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0168161.

KIEZUN, A.; GARIMELLA, K.; DO, R.; STITZIEL, N.O.; NEALE, B.M.; MCLAREN, P.J.; GUPTA, N.; SKLAR, P.; SULLIVAN, P.F.; MORAN, J.L.; HULTMAN, C.M.; LICHTENSTEIN, P.; MAGNUSSON, P.; LEHNER, T.; SHUGART, Y.Y.; PRICE, A.L.; BAKKER, P.I.W. DE; PURCELL, S.M.; SUNYAEV, S.R. Exome sequencing and the genetic basis of complex traits. **Nature Genetics**, v.44, p.623–630, 2012. DOI: 10.1038/ng.2303.

KLONISCH, T.; FOWLER, P.A.; HOMBACH-KLONISCH, S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. **Developmental Biology**, v.270, p.1–18, 2004. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.02.018.

KORTE, A.; FARLOW, A. The advantages and limitations of trait analysis with

GWAS: A review. **Plant Methods**, v.9, p.29, 2013. DOI: 10.1186/1746-4811-9-29.

LAGO, L.; NERY DA SILVA, A.; ZANELLA, E.; GROKE MARQUES, M.; PEIXOTO, J.; SILVA, M. DA; LEDUR, M.; ZANELLA, R.; LAGO, L.V.; NERY DA SILVA, A.; ZANELLA, E.L.; GROKE MARQUES, M.; PEIXOTO, J.O.; SILVA, M.V.G.B. DA; LEDUR, M.C.; ZANELLA, R. Identification of Genetic Regions Associated with Scrotal Hernias in a Commercial Swine Herd. **Veterinary Sciences**, v.5, p.15, 2018. DOI: 10.3390/vetsci5010015.

LI, X.; XU, P.; ZHANG, C.; SUN, C.; LI, X.; HAN, X.; LI, M.; QIAO, R. Genome-wide association study identifies variants in the CAPN9 gene associated with umbilical hernia in pigs. **Animal Genetics**, v.50, p.162–165, 2019. DOI: 10.1111/age.12760.

LYNEN JANSEN, P.; KLINGE, U.; MERTENS, P.R. Hernia disease and collagen gene regulation: Are there clues for intervention? **Hernia**, v.10, p.486–491, 2006. DOI: 10.1007/s10029-006-0147-6.

MANALAYSAY, J.G.; ANTONIO, N.D.; APILADO, R.L.R.; BAMBICO, J.F.; MINGALA, C.N. Screening of BCL-2 associated X protein gene polymorphism associated with scrotal hernia in domesticated swine using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, v.30, p.262–266, 2017. DOI: 10.5713/ajas.16.0022.

MATTSSON, P. **Prevalence of congenital defects in Swedish Hampshire, Landrace and Yorkshire pig breeds and opinions on their prevalence in Swedish commercial herds**. 2011. 1–31p. Swedish University of Agricultural Sciences,

MERKS, J.W.M.; MATHUR, P.K.; KNOL, E.F. New phenotypes for new breeding goals in pigs. **animal**, v.6, p.535–543, 2012. DOI: 10.1017/S1751731111002266.

MIKAMI, H.; FREDEEN, H.T. A genetic study of cryptorchidism and scrotal hernia in pigs. **Canadian Journal of Genetics and Cytology**, v.21, p.9–19, 1979. DOI: 10.1139/g79-002.

OECD/FAO. **OECD-FAO Agricultural Outlook 2019-2028**. [s.l.] OECD, 2019. v.52 326p. DOI: 10.1787/agr\_outlook-2019-en.

PAS, M. TE; MADSEN, O.; CALUS, M.; SMITS, M. The Importance of Endophenotypes to Evaluate the Relationship between Genotype and External Phenotype.

**International Journal of Molecular Sciences**, v.18, p.472, 2017. DOI: 10.3390/ijms18020472.

PIGENDEF. **Final Report Summary - PIGENDEF (Towards marker assisted selection against genetic defects in pigs) | Report Summary | PIGENDEF | FP7 | CORDIS | European Commission.** Disponível em: <<https://cordis.europa.eu/project/rcn/100169/reporting/en>>. Acesso em: 26 nov. 2019.

RAMASAMY, M.; PILLA, N. DI; YAP, T.; HRABOVSKY, Z.; FARMER, P.J.; HUTSON, J.M. Enlargement of the processus vaginalis during testicular descent in rats. **Pediatric Surgery International**, v.17, p.312–315, 2001. DOI: 10.1007/s003830100601.

ROBERT, C.; FUENTES-UTRILLA, P.; TROUP, K.; LOECHERBACH, J.; TURNER, F.; TALBOT, R.; ARCHIBALD, A.L.; MILEHAM, A.; DEEB, N.; HUME, D.A.; WATSON, M. Design and development of exome capture sequencing for the domestic pig (*Sus scrofa*). **BMC Genomics**, v.15, p.550, 2014. DOI: 10.1186/1471-2164-15-550.

ROCADEMBOSCH, J.; AMADOR, J.; BERNAUS, J.; FONT, J.; FRAILE, L.J. Production parameters and pig production cost: Temporal evolution 2010-2014. **Porcine Health Management**, v.2, p.11, 2016. DOI: 10.1186/s40813-016-0027-0.

ROPKA-MOLIK, K.; ŻUKOWSKI, K.; ECKERT, R.; GURGUL, A.; PIÓRKOWSKA, K.; OCZKOWICZ, M. Comprehensive analysis of the whole transcriptomes from two different pig breeds using RNA-Seq method. **Animal Genetics**, v.45, p.674–684, 2014. DOI: 10.1111/age.12184.

ROSCH, R.; KLINGE, U.; SI, Z.; JUNGE, K.; KLOSTERHALFEN, B.; SCHUMPELICK, V. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? **BMC Medical Genetics**, v.3, 2002. DOI: 10.1186/1471-2350-3-2.

ROTHSCHILD, M.F.; PLASTOW, G.S. Applications of genomics to improve livestock in the developing world. **Livestock Science**, v.166, p.76–83, 2014. DOI: 10.1016/j.livsci.2014.03.020.

RUBIN, C.-J.; MEGENS, H.-J.; BARRIO, A.M.; MAQBOOL, K.; SAYYAB, S.; SCHWOCHOW, D.; WANG, C.; CARLBORG, O.; JERN, P.; JORGENSEN, C.B.; ARCHIBALD, A.L.; FREDHOLM, M.; GROENEN, M.A.M.; ANDERSSON, L. Strong signatures of selection in the domestic pig genome. **Proceedings of the National**

**Academy of Sciences**, v.109, p.19529–19536, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1217149109.

SEVILLANO, C.A.; LOPES, M.S.; HARLIZIUS, B.; HANENBERG, E.H.A.T.; KNOL, E.F.; BASTIAANSEN, J.W.M. Genome-wide association study using deregressed breeding values for cryptorchidism and scrotal/inguinal hernia in two pig lines. **Genetics, selection, evolution : GSE**, v.47, p.18, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0096-6.

STAAVEREN, N. VAN; CALDERÓN DÍAZ, J.A.; GARCIA MANZANILLA, E.; HANLON, A.; BOYLE, L.A. Prevalence of welfare outcomes in the weaner and finisher stages of the production cycle on 31 Irish pig farms. **Irish Veterinary Journal**, v.71, 2018. DOI: 10.1186/s13620-018-0121-5.

STRAW, B.; BATES, R.; MAY, G. Anatomical abnormalities in a group of finishing pigs: Prevalence and pig performance. **Journal of Swine Health and Production**, v.17, p.28–31, 2009.

TANYEL, F.C. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. **The Turkish journal of pediatrics**, v.46 Suppl, p.18–27, 2004.

TANYEL, F.C.; ERDEM, S.; BÜYÜKPAMUKÇU, N.; TAN, E. Smooth Muscle within Incomplete Obliterations of Processus vaginalis Lacks Apoptotic Nuclei. **Urologia Internationalis**, v.69, p.42–45, 2002. DOI: 10.1159/000064359.

TANYEL, F.C.; MÜFTÜOĞLU, S.; DAGDEVIREN, A.; KAYMAZ, F.F.; BÜYÜKPAMUKÇU, N. Myofibroblasts defined by electron microscopy suggest the dedifferentiation of smooth muscle within the sac walls associated with congenital inguinal hernia. **BJU International**, v.87, p.251–255, 2001. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2001.02028.x.

TURNER, S.P.; CAMERLINK, I.; BAXTER, E.M.; D'EATH, R.B.; DESIRE, S.; ROEHE, R. Breeding for pig welfare: Opportunities and challenges. **Advances in Pig Welfare**, p.399–414, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-08-101012-9.00012-5.

USDA. **Livestock and Poultry: World Markets and Trade** United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. [s.l: s.n.]. 22p.

VLIET, A.H.M. VAN. Next generation sequencing of microbial transcriptomes: Challenges and opportunities. **FEMS Microbiology Letters**, v.302, p.1–7, 2010. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01767.x.

VOGT, D.W.; ELLERSIECK, M.R. Heritability of susceptibility to scrotal herniation in swine. **American journal of veterinary research**, v.51, p.1501–3, 1990.

WARWICK, B.L. **A Study of Hernia in Swine**. [Madison Wis.]: Agricultural Experiment Station of the University of Wisconsin and U.S. Dept. of Agriculture co-operating, 1926. 1926p.

WIB, O.; GE, N. Inguinal Hernia. A Review. **Journal of Surgery and Operative Care**, v.1, p.202, 2016. DOI: 10.15744/2455-7617.1.202.

ZHAO, X.; DU, Z.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association of HOXA10 , ZFPM2 , and MMP2 genes with scrotal hernias evaluated via biological candidate gene analyses in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1006–1012, 2009. DOI: 10.2460/ajvr.70.8.1006.

## **CAPÍTULO 01**

---

**Sequenciamento do RNA do anel inguinal revela a subexpressão de genes musculares relacionados à hérnia escrotal em suínos**

### Resumo

Hérnias escrotais são defeitos congênitos comuns em suínos comerciais, caracterizados pela presença de conteúdo abdominal no saco escrotal, levando a consideráveis perdas de produção e bem-estar animal. Como a etiologia das hérnias escrotais permanece obscura, objetivamos identificar os mecanismos biológicos e genéticos envolvidos em sua ocorrência, por meio de toda a análise do transcriptoma do anel inguinal de suínos normais e afetados com essa anomalia. Dos 22.452 genes anotados no genoma de referência do suíno, 13.498 foram expressos no tecido do canal inguinal. Desses, 703 genes foram diferencialmente expressos (DE) (FDR < 0,05) entre os dois grupos analisados, sendo 209 genes super expressos e 494 genes menos expressos no grupo afetado pelas hérnias escrotais. Um total de 37 termo de ontologia gênicas (OG) foram significativamente relacionados a hérnias escrotais, e os processos biológicos mais relevantes foram sistema muscular, diferenciação celular, reorganização do sarcômero e montagem de miofibrilas. De acordo com os resultados de nosso estudo, sinalização de cálcio, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e contração muscular cardíaca foram as principais vias possivelmente envolvidas na ocorrência da hérnia escrotal. Neste estudo, genes relacionados à diferenciação do músculo liso, vias de sinalização de cálcio e apoptose foram DE entre suínos normais e por hérnia escrotal. O perfil de expressão dos genes diferencialmente expressos foi associado à redução da diferenciação do músculo liso, seguida pelo baixo conteúdo de cálcio na célula, o que poderia levar a uma menor proporção de apoptose e diminuição da contração muscular da região do canal inguinal. Demonstramos que os genes envolvidos com a musculatura estão intimamente ligados ao desequilíbrio fisiológico que predispõe à hérnia escrotal. De acordo com nosso estudo, os genes MYBPC1, BOK, SLC25A4, SLC8A3, DES, TPM2, MAP1CL3C e FGF1 foram considerados fortes candidatos para avaliação futura.

**Palavras-chave:** Transcriptoma; Defeito congênito; Genes diferencialmente expressos

### Abstract

Scrotal hernias are common congenital defects in commercial pigs, characterized by the presence of abdominal contents in the scrotal sac, leading to considerable production and animal welfare losses. Since the etiology of scrotal hernias remains obscure, we aimed to identify the biological and genetic mechanisms involved in its occurrence through the whole transcriptome analysis of scrotal hernias affected and unaffected pigs inguinal ring. From the 22,452 genes annotated in the pig reference genome, 13,498 were expressed in the inguinal canal tissue. Out of those, 703 genes were differentially expressed (FDR < 0.05) between the two groups analyzed, being respectively 209 genes upregulated and 494 downregulated in the scrotal hernias affected group. A total of 37 significantly overrepresented gene ontology (GO) terms related to scrotal hernias were enriched, and the most relevant biological processes were muscular system, cell differentiation, sarcome reorganization, myofibril assembly. According to the results, calcium signaling, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, and cardiac muscle contraction were the major pathways possibly involved in the occurrence of the scrotal hernia. In this study, genes related to smooth muscle differentiation, calcium signaling pathways and apoptosis were DE between normal and scrotal hernia-affected pigs. The expression profile of the differentially expressed genes was associated with the reduction of smooth muscle differentiation, followed by low calcium content in the cell, which could lead to a smaller apoptosis ratio and diminished muscle contraction of the inguinal canal region. We have demonstrated that genes involved with musculature are closely linked to the physiological imbalance predisposing to scrotal hernia. According to our study, the genes MYBPC1, BOK, SLC25A4, SLC8A3, DES, TPM2, MAP1CL3C and FGF1 were considered strong candidates for future evaluation.

**Keywords:** Transcriptome; Congenital Disease; Differentially Expressed Genes



## 1. INTRODUÇÃO

As perdas econômicas médias estimadas globalmente na produção animal devido à saúde são superiores a 20% (DERNER et al., 2017), e as anomalias congênitas são causas significativas dessas perdas econômicas. As hérnias escrotais são defeitos congênitos comuns em suínos, com frequências variando de 0,39 a 9,1%, de acordo com as raças e linhas de animais (MATTSSON, 2011; SEVILLANO et al., 2015). Essa condição ocorre quando o conteúdo abdominal está presente no saco escrotal, o que afeta a produção, a saúde e o bem-estar animal, levando a perdas econômicas (GRINDFLEK et al., 2006; ELANSARY et al., 2015).

Fatores anatômicos, como a falha na involução do anel inguinal interno, desbalanceamento das proporções de colágenos, a não obliteração do *processus vaginalis* e a baixa contração muscular da região inguinal, podem originar a hérnia escrotal (ABRAHAMSON, 1998; ROSCH et al., 2003; TANYEL, 2004; BECK et al., 2006; ÖBERG et al., 2017). Apesar da influência ambiental, variâncias genéticas aditivas significativas foram encontradas para hérnia escrotal (SEVILLANO et al., 2015). Além disso, alguns estudos identificaram regiões genômicas e genes candidatos associados a esse defeito (BECK et al., 2006; DU et al., 2009; ZHAO et al., 2009; MANALAYSAY et al., 2017). Embora esses estudos tenham fornecido informações importantes, as abordagens utilizadas podem ter sido insuficientes para explicar a etiologia desse defeito, uma vez que alguns fenótipos podem ser causados por diferenças na expressão gênica e não ocorre variação nas sequências genômicas (COOKSON et al., 2009).

Nesta perspectiva, objetivo-se esclarecer a etiologia da hérnia escrotal estudando seus eventos transcricionais. Os estudos de expressão gênica permitem uma melhor compreensão do conhecimento metabólico e fisiológico da patologia da hérnia por meio de análise funcional. Assim, é possível associar vários genes que influenciam o acometimento da hérnia escrotal a vias e redes gênicas que atuam juntas na regulação biológica desse defeito (PAS, TE et al., 2017). Portanto, este estudo teve como objetivo identificar genes e mecanismos moleculares envolvidos na ocorrência de hérnia escrotal em suínos através da análise do transcriptoma do anel inguinal de suínos normais e afetados por hérnia escrotal.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Animais e coleta de amostras

Foram utilizados 8 suínos da raça Landrace, não castrados, com aproximadamente 60 dias de idade, pertencentes a mesma granja núcleo de uma empresa privada, localizada em Santa Catarina, Brasil. Os animais foram criados de acordo com as recomendações técnicas para esta linha, recebendo água e ração *ad libitum*. Os suínos foram caracterizados como normais e afetados com hérnia escrotal e transportados para a Embrapa Suínos e Aves, localizado em Concórdia, SC, Brasil, para necropsia e coleta de amostras. A eutanásia foi realizada por eletrocussão por 10 segundos, seguida por sangramento imediato, de acordo com as práticas recomendadas pelo Comitê de Ética em Utilização de Animais do Centro Nacional de Pesquisa em Suínos e Aves da Embrapa (protocolo número 011/2014) e pelas diretrizes internacionais de animais bem-estar. Os tecidos do anel inguinal foram coletados em 4 suínos saudáveis e 4 suínos afetados por hérnia escrotal, imediatamente armazenados em nitrogênio líquido e congelados a -80°C para posterior análise da expressão gênica. Os suínos normais foram selecionados de famílias sem histórico de hérnia escrotal pelo menos nas últimas três gerações.

### 2.2. Extração do RNA, preparação e sequenciamento de bibliotecas

Aproximadamente 100 mg do tecido do anel inguinal foram triturados utilizando um almofariz com nitrogênio líquido, e misturados a 1 mL de reagente Trizol® (Invitrogen). Estas misturas foram incubadas por 5 minutos em temperatura ambiente (RT) e foram adicionados 0,2 mL de clorofórmio. Os tubos foram agitados vigorosamente e centrifugados a 12,000×g por 15 minutos a 4°C. Aproximadamente 600 µL da fase superior contendo o RNA foram transferidos para um novo microtubo, onde foi adicionado um volume igual (600 µL) de etanol 70%. Nesta fase, o isolamento total do RNA foi realizado usando o kit Qiagen RNeasy® Mini (Qiagen), seguindo as instruções do fabricante.

As amostras de RNA total foram quantificadas usando o espectrofotômetro Biodrop (Biodrop, Reino Unido), e amostras com razão OD260: OD280 maior que 1,9 foram consideradas puras. A integridade das amostras foi confirmada em gel de agarose a 1,5% e também utilizando o equipamento Bioanalyzer Agilent 2100 (Agilent Technologies; Santa Clara, CA, EUA). Amostras com RIN > 8,0 foram usadas para a preparação da biblioteca de RNA.

O TruSeq Stranded mRNA Library Prep Kit (Illumina, Inc., San Diego CA) foi usado para a preparação de bibliotecas de sequenciamento usando aproximadamente 2 µg de material inicial do RNA total, de acordo com as recomendações do fabricante. O tamanho das bibliotecas foi avaliado no Bioanalyzer Agilent 2100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) e quantificado por qPCR. O sequenciamento foi realizado no Illumina HiSeq 2500 (Illumina, EUA), produzindo sequências *paired-end* (2 x 100 bp) no Centro de Genômica Funcional, ESALQ, Universidade de São Paulo, Piracicaba, São Paulo, Brasil.

### 2.3. Análises de sequenciamento de RNA

No controle da qualidade dos dados, a baixa qualidade da sequência (QPhred <24), as sequências curtas (<70pb), as caudas de poli A/T, os contaminantes (phiX) e os adaptadores de sequência, foram removidos usando o software SeqyClean (ZHBANNIKOV et al., 2017). Após, as sequências foram alinhadas contra o genoma de referência do suíno (SusScrofa 11.1, Ensembl 92) e contadas usando o software STAR (DOBIN et al., 2013). O pacote EdgeR (ROBINSON et al., 2009) foi utilizado para identificar os genes diferencialmente expressos entre os animais normais e afetados por hérnia escrotal. Log<sub>2</sub> Fold Change (Log<sub>2</sub>FC) negativos e positivos indicam, respectivamente, subexpressos e superexpressos dos genes em suínos herniados em comparação com o grupo normal. O valor de p foi ajustado para múltiplos, taxa de falsa descoberta (FDR), de acordo com Benjamini-Hochberg. Os genes foram considerados diferencialmente expressos (DE) quando FDR <0,05 e Log<sub>2</sub>FC >0,5.

### 2.4. Análise funcional

A lista de genes DE entre os grupos analisados foi submetida a uma análise de ontologia gênica (OG) usando o banco de dados DAVID Bioinformatics Resources 6.8 (HUANG et al., 2009) para obter genes funcionalmente relacionados a processos biológicos e vias metabólicas (KEGG). A ferramenta REVIGO foi empregada para sumarizar e visualizar os termos OGs enriquecidos (SUPEK et al., 2011). A análise da rede gênicas entre todos os genes anotados foi realizada usando STRING (SZKLARCZYK et al., 2015). Para determinar a função dos transcritos especificados como novos genes, foi utilizado o software blast2go (GÖTZ et al., 2008).

### 2.5. Confirmação por qPCR

A validação dos resultados de RNA-Seq foi realizada usando uma PCR quantitativa das mesmas amostras usadas na análise de RNA-Seq. A síntese complementar de DNA (cDNA) foi realizada com o Kit SuperScript III Supermix Synthesis Supermix (Invitrogen, EUA), utilizando 3µg de RNA total. Os primers foram projetados em junções exon-exon com a ferramenta online Primer-Blast (YE et al., 2012), usando sequências obtidas nos bancos de dados Genebank (SAYERS et al., 2019) e Ensembl (ZERBINO et al., 2018) para 8 genes selecionados: proteína lenta de ligação C à miosina tipo C (*MYBPC1*), Desmin (*DES*), Músculo esquelético da actina alfa 1 (*ACTA1*), Actina gama 2 (*ACTG2*), proteína associada a microtúbulos 1 cadeia leve 3 gama (*MAP1LC3C*), Glucoronidase beta (*GUSB*), Calponina 1 (*CNN1*), Fator de crescimento de fibroblastos 1 (*FGF1*) (Tabela 1) Esses genes foram selecionados com base no log<sub>2</sub>FC, FDR e função do gene. A qualidade dos primers foi avaliada no software online NetPrimer (BIOSOFT, 2019).

**Tabela 1.** Primers utilizados na análise de qPCR do anel inguinal dos suínos

Gene	Sequência do Primer	Ensembl ID
<i>MYBPC1</i>	F: CAAAAGGGGAGGCTGGA R: GCCCGACTACTCAAACCTGG	ENSSSCG00000000866
<i>DES</i>	F: ACTTCCGAGAAACAAGCCCT R: TGGCTTTAGAGCACCTCGTG	ENSSSCG000000020785
<i>ACTA1</i>	F: TGAAGATCAAGATCATCGCCCC R: CAGCTGTTGGAATGGGGTTTAG	ENSSSCG000000010190
<i>ACTG2</i>	F: CCTTCATCGGCATGGAGTCAG R: CAGCTGTTGGAATGGGGTTTAG	ENSSSCG000000008294
<i>MAP1LC3C</i>	F: TGGAAACAGCTGGAGGAATGAG R: CCTCTCTTCTGGTTGCTAAGCTC	ENSSSCG000000010870
<i>GUSB</i>	F: GACGGACACCTCCAAGTACC R: CAGTCCCGCGTAGTTGAAGAA	ENSSSCG000000007739
<i>CNN1</i>	F: TGAGGTCAAGAACAAGCTGGC R: GGGTGGACTCATTGACCTTCTTC	ENSSSCG000000013614
<i>FGF1</i>	F: CAGTGACAGCACAGAGCAGA R: GGTGCTTTCGAGGCTGAAGA	ENSSSCG000000024954

F: forward; R: reverse.

As reações de qPCR foram realizadas no equipamento QuantStudio 6 (Applied Biosystems, EUA), em um volume final de 15µL contendo 1X Maxima Mastermix SYBR Green (Fermentas, EUA), 0,14 µM para cada primer e 2 µL de cDNA diluído. As médias dos ciclo limiares (Ct) foram coletadas e a análise de quantificação relativa foi realizada usando a Relative Expression Software Tool 2009 (REST 2009) (PFAFFL, 2002), que utiliza um teste de randomização de realocação fixa em pares. A normalização foi realizada usando os genes de referência *PPIA* (Peptidil-prolil-cis-trans-omerase A) e *RPL19* (proteína ribossômica L19), como descrito por Lorezetti et al. (LORENZETTI et al., 2018). Os genes foram considerados DE quando  $p \leq 0,05$ .

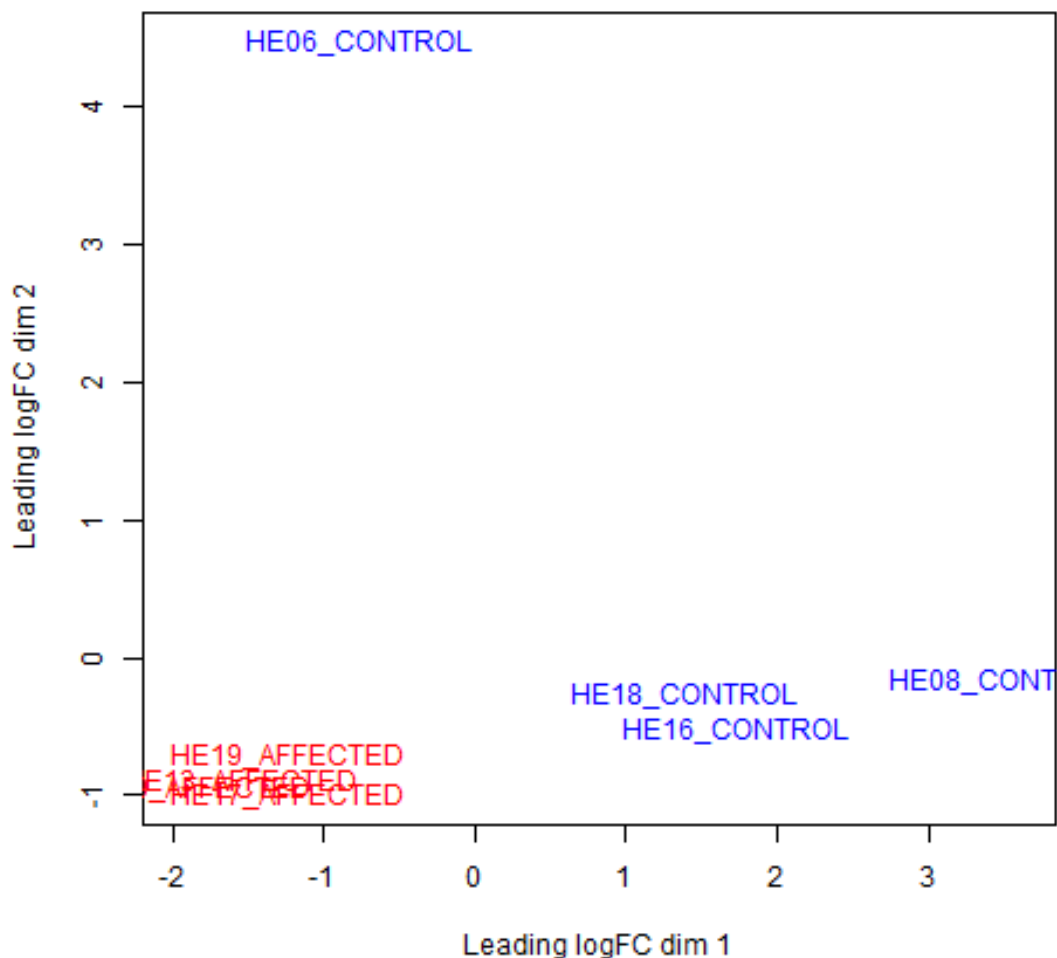
### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Sequenciamento e mapeamento

O seqüenciamento do transcriptoma do tecido do anel inguinal, gerou uma média de 28,10 milhões de reads/amostra (paired-end 2x100bp). Aproximadamente 23,8 milhões de reads / amostra foram mantidas após o controle de qualidade dos dados. Uma média de 97,23% das reads foram mapeadas no genoma referência do suíno (SusScrofa 11.1, Ensembl 92).

#### 3.2. Expressão gênica diferencial

Um total de 13.498 genes (arquivo adicional 1) foi identificado no transcriptoma do anel inguinal, correspondendo a 60,12% do total de genes descritos no genoma de referência (Sus Scrofa 11.1). Antes da análise da expressão diferencial, foi realizada uma análise de Escalonamento Multi-Dimensional (MDS) usando os transcritos para visualizar o perfil dos grupos estudados, demonstrando uma separação evidente das amostras coletadas entre os suínos normais e os afetados pela hérnia escrotal (Figura1). Foi possível notar que as amostras afetadas eram mais homogêneas quando comparada ao grupo normal. O tecido da região inguinal é muito complexo, especialmente nos animais normais, o que dificultava a coleta do tecido, conseqüentemente ocasionando certa heterogeneidade nas amostras controle.



**Figura 1.** Gráfico de Multi-Dimensional Scaling (MDS) comparando as amostras controle (HE06, HE08, HE16, HE18) e amostras afetadas por hérnia escrotal (HE09, HE13, HE17, HE19) com base no transcriptoma do tecido inguinal.

Na análise dos genes diferencialmente expressos (DE), foi possível verificar que 703 genes apresentavam diferentes níveis de expressão ( $FDR < 0,05$ ) entre os suínos normais e afetados, dos quais 498 (70,27%) foram subexpressos e 209 (29,73%) foram superexpressos no grupo afetado (arquivo adicional 2) em relação ao grupo normal. Os dez principais genes sub e superexpressos nos suínos afetados com hérnia escrotal, de acordo com o  $\log_2FC$  (Tabela 2), foram relacionados à regulação do transporte intracelular, desenvolvimento e diferenciação de células e da estrutura muscular e fagocitose.

**Tabela 2.** Os 10 principais genes subexpressos e superexpressos em suínos afetados por hérnia escrotal em relação aos normais de acordo com o log<sub>2</sub>FC

<b>Genes Subexpressos</b>				
<b>Ensembl Gene ID</b>	<b>Gene ID</b>	<b>Descrição</b>	<b>log<sub>2</sub>FC</b>	<b>FDR</b>
ENSSSCG00000010190	<i>ACTA1</i>	Actin, alpha skeletal muscle	-13.41	4.80E-08
ENSSSCG00000000866	<i>MYBPC1</i>	myosin binding protein C, slow type	-13.28	2.95E-10
ENSSSCG00000016157	<i>MYL1</i>	myosin light chain 1/3, skeletal muscle isoform	-12.91	4.82E-08
ENSSSCG00000032720	<i>SMPX</i>	Small muscular protein	-12.25	4.94E-07
ENSSSCG00000014324	<i>MYOT</i>	myotilin	-11.85	2.27E-07
ENSSSCG00000031903	<i>TNNT3</i>	Troponin T, fast skeletal muscle	-11.61	1.28E-07
ENSSSCG00000039710	<i>MYL2</i>	myosin regulatory light chain 2, ventricular/cardiac muscle isoform	-11.33	1.33E-08
ENSSSCG00000013354	<i>CSRP3</i>	cysteine and glycine-rich protein 3	-11.24	6.61E-07
ENSSSCG00000011325	<i>MYL3</i>	myosin light chain 3	-10.96	5.96E-08
ENSSSCG00000029441	<i>MYH2</i>	myosin-2	-10.78	1.59E-06
<b>Genes Superexpressos</b>				
<b>Ensembl Gene ID</b>	<b>Gene ID</b>	<b>Description</b>	<b>log<sub>2</sub>FC</b>	<b>FDR</b>
ENSSSCG00000029289		Uncharacterized	7.13	1.51E-23
ENSSSCG00000034838	<i>MAP1LC3C</i>	microtubule associated protein 1 light chain 3 gamma	6.72	1.46E-30
ENSSSCG00000039102		Uncharacterized	5.01	1.04E-07
ENSSSCG00000036318		Uncharacterized	4.70	4.15E-07
ENSSSCG00000036983		Uncharacterized	4.67	3.20E-06
ENSSSCG00000039804		Uncharacterized	4.55	6.71E-08
ENSSSCG00000007678	<i>COL26A1</i>	collagen type XXVI alpha 1 chain	4.54	4.37E-10
ENSSSCG00000038719		Uncharacterized	4.53	7.59E-07
ENSSSCG00000036203		Uncharacterized	4.44	2.62E-06
ENSSSCG00000039111		Uncharacterized	4.42	3.48E-08

Na análise do qPCR, sete dos oito genes avaliados foram DE (Tabela 3) entre os grupos afetados pela hérnia normal e escrotal. Além disso, todos os genes analisados

apresentaram o mesmo padrão de expressão daqueles obtidos nos resultados de RNA-Seq.

**Tabela 3.** Expressão relativa entre suínos normais e afetados por hérnia escrotal obtidos nos estudos RNA-Seq e qPCR

Gene	RNA-Seq		qPCR	
	log <sub>2</sub> FC	FDR	log <sub>2</sub> FC	p-value
MYBPC1	-13.28	2.95E-10	-12.29	0.000
ACTA1	-13.41	4.80E-08	-13.29	0.105
ACTG2	-5.95	9.12E-08	-5.97	0.006
CNN1	-3.73	4.16E-08	-3.68	0.023
DES	-7.45	6.09E-14	-7.38	0.005
FGF1	1.91	3.74E-03	1.65	0.067
GUSB	1.00	1.58E-02	0.71	0.082
MAP1LC3C	6.72	1.96E-26	8.27	0.023

### 3.3. Análise funcional e vias biológicas

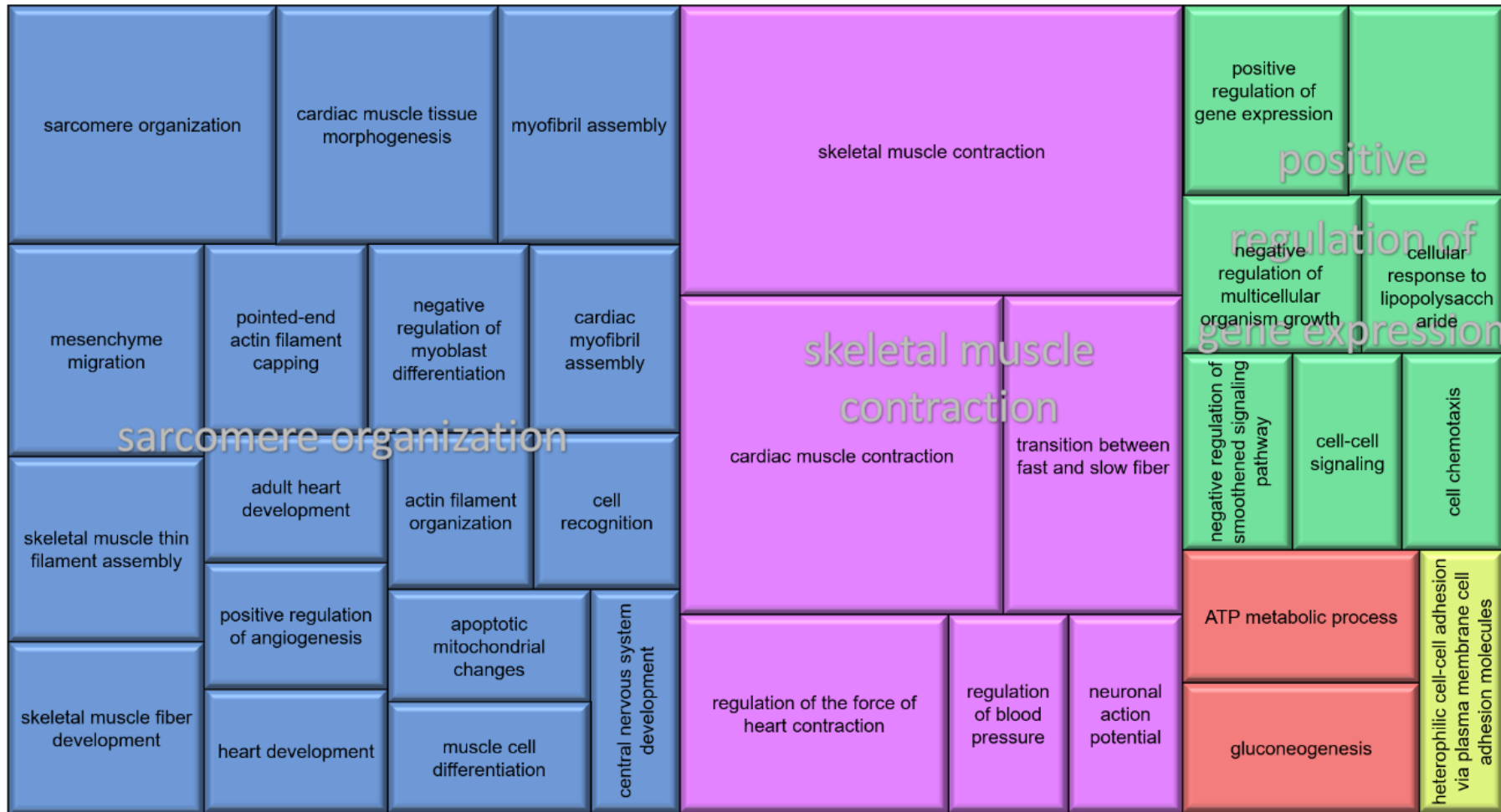
Dos 703 genes DE, 684 eram genes codificadores de proteína e os demais 19 genes tinham os biotipos: IG\_C\_gene, IG\_V\_gene, lincRNA, miRNA, misc\_RNA, pseudogene, ribozima. Dos genes DE, 81 (11,52%) foram classificados como proteínas não caracterizadas. Quando as seqüências dos genes não caracterizados foram alinhadas com outros bancos de dados disponíveis no blast2go, foi possível verificar que 80 genes (98,9%) tinham similaridade com os genes já anotados (Tabela 4, arquivo adicional 3). Esses genes estavam relacionados à sinalização dos íons de cálcio, contração muscular e sistema imunológico.



**Tabela 4.** Top 5 genes sub e superexpressos não caracterizados, entre o grupo normal e afetado por hérnia escrotal, de acordo com o log<sub>2</sub>FC. As informações sobre alinhamento, descrição do gene, comprimento da sequência (nucleotídeos), e-value e similaridade foram obtidas no software blast2go.

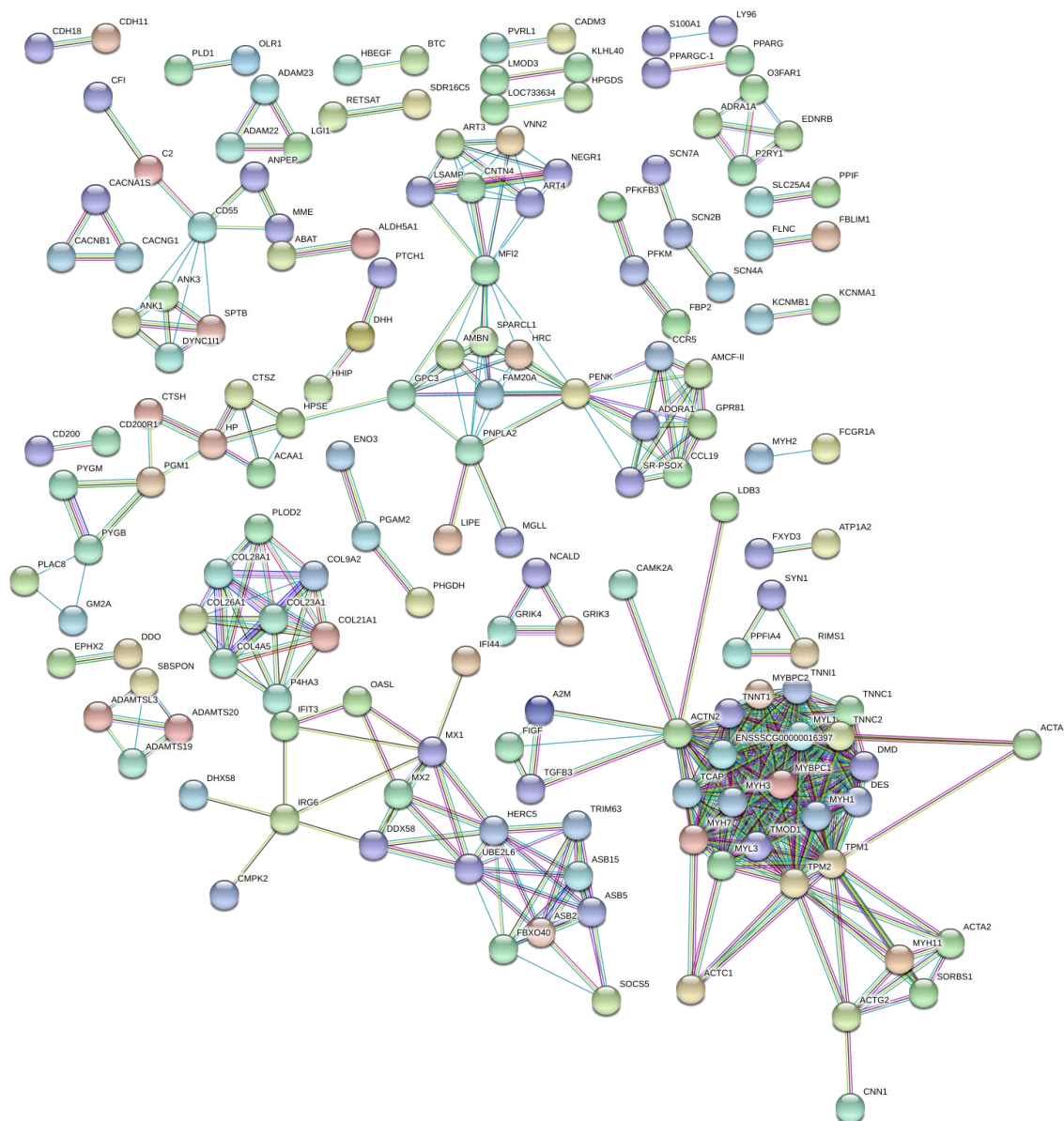
Ensembl Gene ID	Descrição	Tamanho Sequencia	e-value	Similaridade	log <sub>2</sub> FC
ENSSSCG00000035429	hemojuvelin isoform X3	1706	5.00E-119	96.77	-9.70
ENSSSCG00000034015	xin actin-binding repeat-containing protein 1 isoform X1	5511	0.00E+00	87.7	-9.49
ENSSSCG00000036235	creatine kinase M-type	252	1.52E-17	100	-8.78
ENSSSCG00000015747	myomesin-2	7217	0.00E+00	93.38	-7.76
ENSSSCG00000036052	titin isoform X1	1326	0.00E+00	98.06	-7.62
ENSSSCG00000039804	immunoglobulin heavy chain variable region	405	1.29E-65	97.2	4.55
ENSSSCG00000036983	IgG heavy chain precursor	987	0.00E+00	96.07	4.67
ENSSSCG00000036318	IgG heavy chain precursor	327	6.64E-73	98.62	4.70
ENSSSCG00000039102	immunoglobulin kappa variable region	297	5.24E-63	94.09	5.01
ENSSSCG00000029289	cystatin-9-like	1146	1.71E-93	76.56	7.13

Os genes DE foram agrupados em 37 processos biológicos (PB), que foram associados a 5 superclusters (Figura 2). A partir dos termos mais enriquecidos da ontologia gênica, foi possível destacar as PBs relacionadas ao sistema muscular, incluindo desenvolvimento muscular estrutural, diferenciação de células musculares, reorganização do sarcomero, montagem de miofibrilas e processo metabólico de ATP. Considerando a função molecular, foi possível observar a predominância de funções relacionadas à sinalização, por exemplo, de cálcio, de moléculas de adesão celular e constituinte estrutural do músculo.



**Figura 2.** Superclusters das ontologias gênicas (OG) enriquecidas com os genes diferencialmente expressos. Cada cor indica um termo OG.

A rede de gênica (Figura 3) agrupou 31 nós das principais interações, abrangendo genes envolvidos no transporte de íons, sinalização de cGMP, contração muscular e metabolismo do colágeno. A maioria dos principais genes DE (Tabela 1) estava representada na rede de genes em interação. Além disso, existe um vínculo entre redes enriquecidas e as vias metabólicas, usando o banco de dados DAVID, o que reforça a possível influência desses genes nos processos de hérnia (Tabela 5).



**Figura 3.** Redes gênicas dos genes diferencialmente expressos no tecido do anel inguinal de suínos normais e afetados por hérnia escrotal usando STRING. Círculos coloridos representam genes e linhas representam as interações previstas entre os genes.

**Tabela 5.** Vias metabólicas dos genes diferencialmente expressos entre os suínos normais e afetados por hérnia escrotal.

Vias Metabólicas		Genes	p-value
ssc05410	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	<i>TGFB3; TPM1; ACTC1; TPM2; MYL3; TNNC1; PRKAG3; CACNG1; CACNB1; SGCA; DES; CACNA1S</i>	4.16E-06
ssc05414	Dilated cardiomyopathy	<i>TGFB3; TPM1; ACTC1; TPM2; ADRB1; MYL3; TNNC1; CACNG1; CACNB1; SGCA; DES; CACNA1S</i>	7.72E-06
ssc04261	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	<i>MYH7; TPM1; ACTC1; TPM2; ATP1A2; PLCB4; ADRA1A; ADRB1; MYL3; TNNC1; SCN7A; CACNG1; CACNB1; CACNA1S</i>	2.64E-05
ssc04022	cGMP-PKG pathway	signaling <i>SLC8A3; ATP1A2; PLCB4; MYLK2; ATP2A1; EDNRB; ADRA1A; PPIF; ADRB1; MYLK; SLC25A4; KCNMB1; MRV1; ADORA1; CACNA1S</i>	5.02E-05
ssc04260	Cardiac contraction	muscle <i>MYH7; TPM1; ACTC1; TPM2; ATP1A2; MYL3; TNNC1; CACNG1; CACNB1; CACNA1S</i>	9.46E-05
ssc04152	AMPK pathway	signaling <i>LIPE; ADRA1A; FBP2; PFKFB3; PPARG; PRKAG3; PFKM; CPT1B; SLC2A4; LEPR; PPARGC1A</i>	8.12E-04
ssc04020	Calcium pathway	signaling <i>SLC8A3; PLCB4; MYLK2; TNNC2; ATP2A1; EDNRB; ADRA1A; PPIF; ADRB1; TNNC1; MYLK; SLC25A4; CACNA1S</i>	2.04E-03
ssc00250	Alanine, aspartate and glutamate metabolism	<i>ALDH5A1; GPT2; DDO; ABAT; ASPA</i>	1.31E-02
ssc04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	<i>LIPE; ADRB1; ENSSSCG00000010992; PNPLA2; ADORA1; MGL</i>	1.51E-02
ssc01100	Metabolic pathways	<i>TST; PIK3C2G; ALDH5A1; ANPEP; FUT8; GPT2; AK5; PGM1; GALNT12; AK1; PHGDH; AMPD1; PLCB4; GUSB; ABAT; ST3GAL5; B3GNT2; LPIN1; CMPK2; HPGDS; HPSE; EPHX2; GAL3ST1; FBP2; ACAA1; PLD1; PNPLA2; PC; PYGM; CKMT2; P4HA3; CYP27A1; ATP6V0A4; PGAM2; ASPA; ENO3; PFKM; ; CKB; DGKG; PYGB; MGLL; ACSM5</i>	1.81E-02
ssc04910	Insulin signaling pathway	<i>LIPE; FBP2; PYGM; PRKAG3; PPP1R3A; PPP1R3B; PYGB; SLC2A4; PPARGC1A</i>	1.93E-02
ssc01230	Biosynthesis of amino acids	<i>GPT2; PHGDH; PC; PGAM2; ENO3; PFKM</i>	1.98E-02
ssc04931	Insulin resistance	<i>PYGM; PRKAG3; PPP1R3A; CPT1B; PPP1R3B; PYGB; SLC2A4; PPARGC1A</i>	2.49E-02
ssc03320	PPAR signaling pathway	<i>OLR1; ENSSSCG00000010992; ACAA1; PPARG; CYP27A1; CPT1B</i>	2.85E-02

ssc04270	Vascular smooth muscle contraction		<i>PLCB4; MYLK2; ADRA1A; ACTA2; MYLK; KCNMB1; MRV11; CACNA1S</i>	2.95E-02
ssc04922	Glucagon pathway	signaling	<i>PLCB4; PYGM; PRKAG3; PGAM2; CPT1B; PYGB; PPARGC1A</i>	3.51E-02
ssc04921	Oxytocin pathway	signaling	<i>PLCB4; MYLK2; MYLK; CAMK1G; PRKAG3; CACNG1; CACNB1; <b>KCNJ5</b>; CACNA1S</i>	3.91E-02
ssc01200	Carbon metabolism		<i>GPT2; PHGDH; FBP2; PC; PGAM2; ENO3; PFKM</i>	4.90E-02

Os genes superexpressos nos suínos afetados por hérnia escrotal são mostrados em negrito.

#### 4. DISCUSSÃO

Este é um estudo único, pois apresenta a primeira análise abrangente do transcriptoma relacionada à ocorrência de hérnia escrotal em suínos comerciais, usando uma estratégia avançada de sequenciamento. Outros estudos apontaram regiões cromossômicas, genes candidatos e polimorfismos associados a essa patologia. No entanto, os mecanismos genéticos envolvidos na etiologia das hérnias escrotais não foram totalmente elucidados (DING et al., 2009; DU et al., 2009; ZHAO et al., 2009). Foi possível observar que o perfil de expressão de vários genes no transcriptoma do anel inguinal encontrado neste estudo poderia explicar alterações patológicas, como redução do teor de cálcio na célula e presença de músculo liso, que já foram relatados como envolvidos com hérnia escrotal (TANYEL, 2004; BEUERMANN et al., 2009).

Entre os genes com os maiores níveis de expressão entre o grupo afetado e o normal, foi possível destacar quatro novos genes (Tabela 4) relacionados ao sistema imunológico (*ENSSSCG00000039804*, *ENSSSCG00000036983*, *ENSSSCG00000036318*, *ENSSSCG00000039102*), caracterizando uma possível inflamação no anel / canal inguinal dos animais como consequência do desenvolvimento da hérnia. Evidências claras de resposta inflamatória nas estruturas musculares do anel inguinal interno em humanos com hérnia foram descritas anteriormente (AMATO et al., 2013). O processo inflamatório pode ser visto como uma resposta ao estresse adicional dos miócitos, devido ao efeito compressivo constante exercido pelas vísceras abdominais na área inguinal (AMATO et al., 2012). Além disso, a superexpressão do gene *GUSB* em animais com hérnia escrotal pode ilustrar a presença de um processo inflamatório no canal inguinal. O gene *GUSB* sintetiza a enzima  $\beta$ -glucuronidase, enzima essencial para a reestruturação normal da matriz extracelular (ANTUNES et al., 2012). Níveis elevados

de  $\beta$ -glucuronidase extracelular foram relatados em várias patologias inflamatórias (NAZ et al., 2013).

#### 4.1. Prevalência do *processus vaginalis* patente

A não obliteração do *processus vaginalis* é um dos principais fatores responsáveis pela pré-disposição à hérnia escrotal e, para isso, é necessária a apoptose do músculo liso (TANYEL et al., 2002). Vários genes subexpressos no grupo afetado têm funções importantes nas vias extrínsecas do processo de apoptose celular, particularmente os genes: *AATK* (tirosina quinase associada à apoptose), *BOK* (assassino de ovário relacionado ao *BCL2*), *TNFRSF21* (Superfamília de receptores de fator de necrose tumoral), Membro 21) e *SLC25A4* (Solute Carrier Family 25 Membro 4) (BAUER et al., 1999; HONMA et al., 2003; ZENG et al., 2012; CZABOTAR et al., 2013; MA e RUBIN, 2014). Embora esses genes ainda não tenham sido associados a hérnias, o gene *BAX*, da família *BCL2*, já foi considerado candidato à ocorrência de hérnia escrotal em suínos (MANALAYSAY et al., 2017). Além disso, o *MAP1LC3C* (cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos), um dos 10 principais genes superexpressos no grupo afetado, está envolvido em processos autofágicos (SHPIILKA et al., 2011). O processo de autofagia pode inibir o processo de apoptose (THORBURN, 2008). Portanto, a desregulação dos genes mencionados anteriormente em animais afetados por hérnia escrotal pode diminuir a apoptose do músculo liso, tornando esses animais mais suscetíveis à hérnia escrotal.

Dessa maneira, a obliteração do *processus vaginalis* e a hérnia escrotal estão fortemente relacionadas. A presença de miofibroblastos possivelmente reflete a tentativa de apoptose pelo músculo liso, através da diferenciação celular, consistindo em um papel importante na obliteração do *processus vaginalis* (HOSGOR et al., 2004). Aqui, alguns genes subexpressos no grupo afetado, estavam relacionados à diferenciação celular no tecido muscular (Figura 2), como *MYH11* (miosina, cadeia pesada 11, músculo liso), *ACTA2* (actina, alfa 2, músculo liso, aorta), e *CNN1* (calponina 1, básico, músculo liso). Tais genes já foram relatados como expressos em estágios intermediários de diferenciação nas células do músculo liso (MIANO et al., 1994; KURPINSKI et al., 2010). A subexpressão desses genes em suínos afetados, quando comparado com os suínos normais, sugere uma redução na diferenciação do músculo liso,

consequentemente, falha na obliteração do *processus vaginalis*, resultando no desenvolvimento de hérnia escrotal.

Uma via metabólica significativa encontrada no transcriptoma de suínos com hérnia escrotal, foi a via de sinalização de cálcio. Considerando apenas estudos com hérnias escrotais em suínos, não há pesquisas anteriores relatando genes envolvidos nessa via de sinalização. No entanto, foram observados níveis reduzidos de cálcio em tecidos do saco escrotal de suínos com hérnia quando comparados aos tecidos normais (BEUERMANN et al., 2009). O papel dos íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nas vias intrínsecas da sinalização da apoptose tem sido extensivamente investigado. Há evidências de que a redução dos íons  $\text{Ca}^{2+}$  nas células limita a ativação da apoptose (ROVERE, LA et al., 2016). No presente estudo, genes possivelmente envolvidos no processo apoptótico, como *SLC8A3* (família de transportadores de soluto de 8 membros A3), *ATP2A1* (ATPase retículo sarcoplasmático / endoplasmático  $\text{Ca}^{2+}$  transportando 1), *PLN* (fosfolamban), *ADRB1* (adrenoceptor beta 1), *CACNA1S* (subunidade alfa 1 S do canal dependente de voltagem de cálcio) e *EDNRB* (receptor de endotelina tipo B) foram subexpressos em suínos afetados por hérnia escrotal. A subexpressão de *ADRB1*, *CACNA1S*, *EDNRB*, que medeia a entrada de íons  $\text{Ca}^{2+}$  no meio intracelular, sugere baixos estoques de  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma, consequentemente, reflete na diminuição de cálcio nas mitocôndrias (BRINI et al., 2000; BEUERMANN et al., 2009). Sabe-se que a absorção de  $\text{Ca}^{2+}$  nas mitocôndrias é crucial no desencadeamento de sinais apoptóticos (RIZZUTO et al., 2003). Em nosso estudo, foi observada a subexpressão do gene *SLC8A3*, que codifica uma proteína de troca mitocondrial  $\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  (KHANANSHVILI, 2013). O distúrbio da permeabilidade mitocondrial poderia impedir a liberação do citocromo c no citoplasma, impossibilitando a apoptose (TANYEL, 2004). Este resultado sugere que a diminuição do cálcio intracelular e mitocondrial pode inibir a morte celular programada das células do músculo liso durante o *processus vaginalis* de suínos afetados por hérnias escrotais.

#### 4.2. Baixa Função contrátil muscular na região inguinal

Abrahamson (ABRAHAMSON, 1998) propôs que a presença de um *processus vaginalis* patente não indica necessariamente o desenvolvimento de uma hérnia inguinal. Outras razões que podem causar o desenvolvimento de uma hérnia escrotal foram associadas ao mecanismo obturador e do esfíncter, descrito por Nyhus et al. (NYHUS et al., 1991): no mecanismo obturador, os músculos abdominal oblíquo interno e transversos

se contraem para o fechamento do anel inguinal, impedindo a descida do conteúdo abdominal do escroto. Por outro lado, quando ocorre o mecanismo esfínteriano, a contração ocorre apenas no músculo transverso do abdomen, resultando no estreitamento do anel inguinal. Nesse contexto, a contração muscular é indispensável, e a homeostase comprometida do cálcio pode comprometer essa função metabólica (BROZOVICH et al., 2016), aumentando a suscetibilidade dos suínos a serem afetados pela hérnia escrotal.

Além disso, vários genes musculares foram DE no transcriptoma do anel inguinal. O gene com a menor expressão em animais com hérnia, *MYBPC1*, é um componente crucial do sarcômero e importante regulador da função muscular (GHAHRAMANI SENO et al., 2010; KNÖLL, 2012). Além disso, foram observadas interações do gene *MYBPC1* com outros genes subexpressos em suínos afetados por hérnia escrotal (Figura 3), agrupados em vias metabólicas e processos biológicos responsáveis pela contração muscular, como *ACTN2* (alfa-actinina-2), *DES* (Desmin), *MYL1* (isoforma do músculo esquelético da cadeia leve 1/3 da miosina), *MYL3* (cadeia leve do miosina 3), *TMOD1* (tropomodulina 1), *TNNC1* (músculos esqueléticos e cardíacos lentos da troponina C), *TNNI1* (músculo esquelético lento da troponina I) *TNNT1* (músculo esquelético lento da troponina T), *TPM2* (tropomiosina 2 (beta)), *ACTA1* (actina, alfa 1, músculo esquelético) e *ACTG2* (actina, gama 2, músculo liso, entérico). As proteínas codificadas por esses genes contribuem juntas para o funcionamento da maquinaria contrátil do músculo (LIN et al., 2013). A subexpressão desses genes musculares nos suínos afetados e, conseqüentemente, a menor contração muscular podem limitar o mecanismo obturador e esfínteriano, predispondo os animais ao desenvolvimento de hérnia escrotal.

Neste estudo, algumas vias enriquecidas estavam relacionadas à cardiomiopatia (Tabela 5), sendo a primeira vez que essas vias estavam relacionadas às hérnias escrotais em suínos. Em humanos, verificou-se que indivíduos com hérnias inguinais também têm predisposição para cardiomiopatias. Portanto, tem sido sugerido que a etiologia dessas patologias possa estar relacionada, devido à fraqueza do tecido conjuntivo (ÖZTÜRK et al., 2005). Alguns dos genes anteriormente relatados como envolvidos em ambas as patologias e associados à contração muscular (*ACTC1*, *DES*, *TNNC1*, *TPM1*, *TPM2*, *MYL3*) foram DE em nosso estudo. Alguns desses genes têm uma resposta compensatória à função contrátil baixa, que pode levar a cardiomiopatia hipertrófica e dilatada, resultando em hipertrofia miocitária (SEIDMAN e SEIDMAN, 2001; KIMURA, 2016).



Além disso, o conteúdo do músculo cardíaco embrionário no gubernáculo, durante a descida testicular, também foi relatado anteriormente (HUTSON e HASTHORPE, 2005). Assim, sugere-se que a subexpressão dos genes associados à contração do músculo cardíaco presente no gubernáculo permite a hipertrofia dos miócitos e, conseqüentemente, um aumento no tamanho dessa estrutura, o que pode ampliar o anel inguinal de maneira não fisiológica, permanecendo aberto após a descida testicular.

#### 4.3. Alterações das proporções de colágeno no anel inguinal

Alterações patológicas no colágeno também estão envolvidas no desenvolvimento da hérnia escrotal (BENDAVID, 2004), resultando em fraqueza da região inguino-abdominal (HENRIKSEN et al., 2011). Em nosso estudo, vários genes da família do colágeno foram DE: seis genes foram subexpressos (*COL13A1*, *COL23A1*, *COL28A1*, *COL4A5*, *ENSSSCG00000001500*, *ENSSSCG00000023322*) e dois genes foram superexpressos (*COL8A2*, *COL26A1*) em suínos afetados por hérnia escrotal. A subexpressão do gene *COL23A1* pode ocasionar à diminuição da expressão proteica das proteínas do complexo de adesão celular, como a integrina (SPIVEY et al., 2012), tornando o anel inguinal mais flexível. Ainda, o gene *COL23A1* já foi associado ao desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos (DU et al., 2009). Um paralogo importante do gene *ENSSSCG00000023322*, o *COL9A1*, também foi descrito como um potencial candidato ao envolvimento de hérnia escrotal em suínos (GRINDFLEK et al., 2006). Além disso, foi observada a superexpressão do gene *COL26A1*. Esse gene está envolvido no desenvolvimento inicial dos testículos e ovários como componente da matriz extracelular (SATO et al., 2002). Após o nascimento, a superexpressão do *COL26A1* pode indicar a dinâmica anormal da remodelação/degradação da matriz extracelular. Esses resultados sugerem que a expressão desregulada desses genes da família de colágeno nos animais afetados pode alterar a proporção de colágeno, diminuindo as estruturas de colágeno no tecido inguinal, tornando-o mais facilmente degradável. Além disso, é possível que haja diminuição da resistência e aumento da flexibilidade do tecido inguinal, favorecendo o aparecimento de uma hérnia escrotal.

Embora vários membros da família do colágeno tenham sido DE, nenhuma via na análise funcional descreveu os mecanismos envolvidos no metabolismo do colágeno. Portanto, investigamos na lista de genes DE quais podem estar relacionados à síntese dessa proteína, e identificamos genes potencialmente associados a essa condição, como

*HOXC10*. Os genes da família *HOX* (homeobox) participam do metabolismo do colágeno e estão possivelmente relacionados à fragilidade da parede inguinal. Neste estudo, o *HOXC10* foi subexpresso em animais afetados por hérnia escrotal e, embora ainda não tenha sido associado a hérnias, o gene *HOXA10*, que pertence à mesma família de genes, já foi considerado candidato por causar essa patologia (ZHAO et al., 2009) .

Aditivamente, foi possível verificar a superexpressão do gene *FGF1* (Fator de Crescimento de Fibroblastos 1) em animais com hérnia. Há evidências de que o gene *FGF1* pode promover a proliferação de fibroblastos (BECERRIL et al., 1999). Tanyel et al.,(2001) relataram a presença de células morfológicamente semelhantes aos fibroblastos associados à hérnia inguinal. Além disso, o gene *FGF1* pode inibir a diferenciação de miofibroblastos induzidos por TGF- $\beta$ 1, regular a expressão do colágeno tipo I e regular a colagenase-1 (SHIMBORI et al., 2016). O colágeno tipo I é predominantemente encontrado nos tecidos conjuntivos, principal responsável pela resistência à tração (ROSCH et al., 2003). Assim, a superexpressão do gene *FGF1* pode alterar o metabolismo do colágeno tipo I, tornando a região inguinal mais flexível, promovendo o desenvolvimento de hérnia escrotal.

O desenvolvimento embrionário e fetal compreende uma série complexa de eventos bem orquestrados e, quando realizados adequadamente, resultam em um recém-nascido saudável (CHIEGO, 2018). De acordo com os resultados do nosso estudo, sinalização de cálcio, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e contração do músculo cardíaco foram as principais vias possivelmente envolvidas na ocorrência do fenótipo da hérnia escrotal. Portanto, a não obliteração do *processus vaginalis*, a baixa contração da região inguinal, bem como a possível desproporção do colágeno no tecido inguinal, predispõem os animais a essa anomalia. As análises funcionais dos genes DE obtidos neste estudo estão de acordo com os eventos relatados na literatura envolvendo hérnia escrotal. É importante notar que a hérnia escrotal já estava presente quando o transcriptoma foi investigado. Portanto, alguns dos genes DE identificados em nosso estudo podem estar mais relacionados a uma consequência do que à causa dessa anomalia. Este estudo apontou mecanismos moleculares importantes, que contribuem para o melhor entendimento da etiologia das hérnias escrotais em suínos. Investigações adicionais são necessárias para confirmar quais dos genes DE provavelmente são os desenvolvedores desse processo.

## 5. CONCLUSÃO

Neste estudo, os genes relacionados à diferenciação do músculo liso, vias de sinalização de cálcio e apoptose foram DE entre suínos normais e cometidos por hérnia escrotal. O perfil de expressão desses genes nos suínos afetados foi associado à diferenciação diminuída do músculo liso, seguida pelo baixo conteúdo de cálcio na célula, levando a uma menor proporção de apoptose e contração muscular da região do canal inguinal. Demonstramos que os genes envolvidos com a musculatura estão intimamente ligados ao desequilíbrio fisiológico que predispõe a hérnia escrotal. De acordo com nosso estudo, os genes *MYBPC1*, *BOK*, *SLC25A4*, *SLC8A3*, *DES*, *TPM2*, *MAP1CL3C* e *FGF1* foram considerados fortes candidatos para avaliação futura.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAMSON, J. Etiology and pathophysiology of primary and recurrent groin hernia formation. **Surgical Clinics of North America**, v.78, p.953–972, 1998. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70364-9.

AMATO, G.; AGRUSA, A.; ROMANO, G.; SALAMONE, G.; COCORULLO, G.; MULARO, S.A.; MARASA, S.; GULOTTA, G. Histological findings in direct inguinal hernia. **Hernia**, v.17, p.757–763, 2013. DOI: 10.1007/s10029-012-1032-0.

AMATO, G.; AGRUSA, A.; ROMANO, G.; SALAMONE, G.; GULOTTA, G.; SILVESTRI, F.; BUSSANI, R. Muscle degeneration in inguinal hernia specimens. **Hernia**, v.16, p.327–331, 2012. DOI: 10.1007/s10029-011-0890-1.

ANTUNES, I.F.; HAISMA, H.J.; ELSINGA, P.H.; WAARDE, A. VAN; WILLEMSEN, A.T.M.; DIERCKX, R.A.; VRIES, E.F.J. DE. In vivo evaluation of 1-O-(4-(2-fluoroethyl-carbamoyloxymethyl)-2-nitrophenyl)-O- $\beta$ -D-glucopyronuronate: A positron emission tomographic tracer for imaging  $\beta$ -Glucuronidase activity in a tumor/inflammation rodent model. **Molecular Imaging**, v.11, p.77–87, 2012. DOI: 10.2310/7290.2011.00029.

BAUER, M.K.A.; SCHUBERT, A.; ROCKS, O.; GRIMM, S. Adenine nucleotide translocase-1, a component of the permeability transition pore, can dominantly induce apoptosis. **Journal of Cell Biology**, v.147, p.1493–1501, 1999. DOI: 10.1083/jcb.147.7.1493.

BECERRIL, C.; PARDO, A.; MONTAÑO, M.; RAMOS, C.; RAMÍREZ, R.; SELMAN, M. Acidic fibroblast growth factor induces an antifibrogenic phenotype in human lung fibroblasts. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v.20, p.1020–1027, 1999. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.5.3288.

BECK, J.; BORNEMANN-KOLATZKI, K.; KNORR, C.; TAEUBERT, H.; BRENIG, B. Molecular characterization and exclusion of porcine GUSB as a candidate gene for congenital hernia inguinalis/scrotalis. **BMC Veterinary Research**, v.2, p.14, 2006. DOI: 10.1186/1746-6148-2-14.

BENDAVID, R. The Unified Theory of hernia formation. **Hernia**, v.8, p.171–6, 2004. DOI: 10.1007/s10029-004-0217-6.

BEUERMANN, C.; BECK, J.; SCHMELZ, U.; DUNKELBERG, H.; SCHÜTZ, E.; BRENIG, B.; KNORR, C. Tissue Calcium Content in Piglets with Inguinal or Scrotal

Hernias or Cryptorchidism. **Journal of Comparative Pathology**, v.140, p.182–186, 2009. DOI: 10.1016/j.jcpa.2008.11.006.

BIOSOFT, P. **NetPrimer**. Disponível em: <<http://www.premierbiosoft.com/netprimer/index.html>>. Acesso em: 3 abr. 2019.

BRINI, M.; BANO, D.; MANNI, S.; RIZZUTO, R.; CARAFOLI, E. Effects of PMCA and SERCA pump overexpression on the kinetics of cell Ca(2+) signalling. **The EMBO journal**, v.19, p.4926–35, 2000. DOI: 10.1093/emboj/19.18.4926.

BROZOVICH, F. V; NICHOLSON, C.J.; DEGEN, C. V; GAO, Y.Z.; AGGARWAL, M.; MORGAN, K.G. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. **Pharmacological reviews**, v.68, p.476–532, 2016. DOI: 10.1124/pr.115.010652.

CHIEGO, D.J. **Essentials of oral histology and embryology: a clinical approach**. 5.ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2018. 219p.

COOKSON, W.; LIANG, L.; ABECASIS, G.; MOFFATT, M.; LATHROP, M. Mapping complex disease traits with global gene expression. **Nature Reviews Genetics**, v.10, p.184–194, 2009. DOI: 10.1038/nrg2537.

CZABOTAR, P.E.; LESSENE, G.; STRASSER, A.; ADAMS, J.M. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v.15, p.49–63, 2013. DOI: 10.1038/nrm3722.

DERNER, J.D.; HUNT, L.; FILHO, K.E.; RITTEN, J.; CAPPER, J.; HAN, G. Livestock Production Systems. In: BRISKE, D.D. (Ed.). **Rangeland Systems: Processes, Management and Challenges**. 1.ed. [s.l.] Springer International Publishing, 2017. p.347–372. DOI: 10.1007/978-3-319-46709-2\_10.

DING, N.S.; MAO, H.R.; GUO, Y.M.; REN, J.; XIAO, S.J.; WU, G.Z.; SHEN, H.Q.; WU, L.H.; RUAN, G.F.; BRENIG, B.; HUANG, L.S. A genome-wide scan reveals candidate susceptibility loci for pig hernias in an intercross between White Duroc and Erhualian. **Journal of Animal Science**, v.87, p.2469–2474, 2009. DOI: 10.2527/jas.2008-1601.

DOBIN, A.; DAVIS, C.A.; SCHLESINGER, F.; DRENKOW, J.; ZALESKI, C.; JHA, S.; BATUT, P.; CHAISSON, M.; GINGERAS, T.R. STAR: Ultrafast universal RNA-seq aligner. **Bioinformatics**, v.29, p.15–21, 2013. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts635.

DU, Z.Q.; ZHAO, X.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association and haplotype analyses of positional candidate genes in five genomic regions linked to scrotal hernia in commercial pig lines. **PLoS ONE**, v.4, p.e4837, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004837.

ELANSARY, M.; STINCKENS, A.; AHARIZ, N.; CAMBISANO, N.; COPPIETERS, W.; GRINDFLEK, E.; SON, M. VAN; BUYS, N.; GEORGES, M. On the use of the transmission disequilibrium test to detect pseudo-autosomal variants affecting traits with sex-limited expression. **Animal Genetics**, v.46, p.395–402, 2015. DOI: 10.1111/age.12296.

GHAHRAMANI SENO, M.M.; TROLLET, C.; ATHANASOPOULOS, T.; GRAHAM, I.R.; HU, P.; DICKSON, G. Transcriptomic analysis of dystrophin RNAi knockdown reveals a central role for dystrophin in muscle differentiation and contractile apparatus organization. **BMC Genomics**, v.11, p.345, 2010. DOI: 10.1186/1471-2164-11-345.

GÖTZ, S.; GARCÍA-GÓMEZ, J.M.; TEROL, J.; WILLIAMS, T.D.; NAGARAJ, S.H.; NUEDA, M.J.; ROBLES, M.; TALÓN, M.; DOPAZO, J.; CONESA, A. High-throughput functional annotation and data mining with the Blast2GO suite. **Nucleic Acids Research**, v.36, p.3420–3435, 2008. DOI: 10.1093/nar/gkn176.

GRINDFLEK, E.; MOE, M.; TAUBERT, H.; SIMIANER, H.; LIEN, S.; MOEN, T. Genome-wide linkage analysis of inguinal hernia in pigs using affected sib pairs. **BMC Genetics**, v.7, p.25, 2006. DOI: 10.1186/1471-2156-7-25.

HENRIKSEN, N.A.; YADETE, D.H.; SORENSEN, L.T.; ÅGREN, M.S.; JORGENSEN, L.N. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. **British Journal of Surgery**, v.98, p.210–219, 2011. DOI: 10.1002/bjs.7339.

HONMA, N.; ASADA, A.; TAKESHITA, S.; ENOMOTO, M.; YAMAKAWA, E.; TSUTSUMI, K.; SAITO, T.; SATOH, T.; ITOH, H.; KAZIRO, Y.; KISHIMOTO, T.; HISANAGA, S.I. Apoptosis-associated tyrosine kinase is a Cdk5 activator p35 binding protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.310, p.398–404, 2003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.08.143.

HOSGOR, M.; KARACA, I.; OZER, E.; ERDAG, G.; ULUKUS, C.; FESCEKOGLU, O.; AIKAWA, M. The role of smooth muscle cell differentiation in the mechanism of obliteration of processus vaginalis. **Journal of Pediatric Surgery**, v.39,

p.1018–1023, 2004. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.03.056.

HUANG, D.W.; SHERMAN, B.T.; LEMPICKI, R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. **Nature protocols**, v.4, p.44–57, 2009. DOI: 10.1038/nprot.2008.211.

HUTSON, J.M.; HASTHORPE, S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. **Journal of Pediatric Surgery**, v.40, p.297–302, 2005. DOI: 10.1016/J.JPESURG.2004.10.033.

KHANANSHVILI, D. The SLC8 gene family of sodium-calcium exchangers (NCX)-Structure, function, and regulation in health and disease. **Molecular Aspects of Medicine**, v.34, p.220–235, 2013. DOI: 10.1016/j.mam.2012.07.003.

KIMURA, A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. **Journal of Human Genetics**, v.61, p.41–50, 2016. DOI: 10.1038/jhg.2015.83.

KNÖLL, R. Myosin binding protein C: implications for signal-transduction. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v.33, p.31–42, 2012. DOI: 10.1007/s10974-011-9281-6.

KURPINSKI, K.; LAM, H.; CHU, J.; WANG, A.; KIM, A.; TSAY, E.; AGRAWAL, S.; SCHAFFER, D. V.; LI, S. Transforming growth factor- $\beta$  and notch signaling mediate stem cell differentiation into smooth muscle cells. **Stem Cells**, v.28, p.734–742, 2010. DOI: 10.1002/stem.319.

LIN, B.; GOVINDAN, S.; LEE, K.; ZHAO, P.; HAN, R.; RUNTE, K.E.; CRAIG, R.; PALMER, B.M.; SADAYAPPAN, S. Cardiac Myosin Binding Protein-C Plays No Regulatory Role in Skeletal Muscle Structure and Function. **PLoS ONE**, v.8, p.e69671, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0069671.

LORENZETTI, W.R.; IBELLI, A.M.G.; OLIVEIRA PEIXOTO, J. DE; MORES, M.A.Z.; SAVOLDI, I.R.; CARMO, K.B. DO; OLIVEIRA, H.C. DE; LEDUR, M.C. Identification of endogenous normalizing genes for expression studies in inguinal ring tissue for scrotal hernias in pigs. **PLoS ONE**, v.13, p.e0204348, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0204348.

MA, S.; RUBIN, B.P. Apoptosis-associated tyrosine kinase 1 inhibits growth and migration and promotes apoptosis in melanoma. **Laboratory Investigation**, v.94, p.430–438, 2014. DOI: 10.1038/labinvest.2014.13.

MANALAYSAY, J.G.; ANTONIO, N.D.; APILADO, R.L.R.; BAMBICO, J.F.;

MINGALA, C.N. Screening of BCL-2 associated X protein gene polymorphism associated with scrotal hernia in domesticated swine using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, v.30, p.262–266, 2017. DOI: 10.5713/ajas.16.0022.

MATTSSON, P. **Prevalence of congenital defects in Swedish Hampshire, Landrace and Yorkshire pig breeds and opinions on their prevalence in Swedish commercial herds**. 2011. 1–31p. Swedish University of Agricultural Sciences,

MIANO, J.M.; CSERJESI, P.; LIGON, K.L.; PERIASAMY, M.; OLSON, E.N. Smooth muscle myosin heavy chain exclusively marks the smooth muscle lineage during mouse embryogenesis. **Circulation research**, v.75, p.803–12, 1994. DOI: 10.1161/01.RES.75.5.803.

NAZ, H.; ISLAM, A.; WAHEED, A.; SLY, W.S.; AHMAD, F.; HASSAN, M.I. Human  $\beta$ -Glucuronidase: Structure, Function, and Application in Enzyme Replacement Therapy. **Rejuvenation Research**, v.16, p.352–363, 2013. DOI: 10.1089/rej.2013.1407.

NYHUS, L.M.; KLEIN, M.S.; ROGERS, F.B. Inguinal hernia. **Current Problems in Surgery**, v.28, p.407–450, 1991. DOI: 10.1016/0011-3840(91)90028-N.

ÖBERG, S.; ANDRESEN, K.; ROSENBERG, J. Etiology of Inguinal Hernias: A Comprehensive Review. **Frontiers in Surgery**, v.4, p.52, 2017. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00052.

ÖZTÜRK, F.; TANDER, B.; BAYSAL, K.; BERNAY, F. High association of congenital heart disease with indirect inguinal hernia. **Pediatric Cardiology**, v.26, p.80–82, 2005. DOI: 10.1007/s00246-004-0700-y.

PAS, M. TE; MADSEN, O.; CALUS, M.; SMITS, M. The Importance of Endophenotypes to Evaluate the Relationship between Genotype and External Phenotype. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, p.472, 2017. DOI: 10.3390/ijms18020472.

PFAFFL, M.W. Relative expression software tool (REST(C)) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. **Nucleic Acids Research**, v.30, p.36e – 36, 2002. DOI: 10.1093/nar/30.9.e36.

RIZZUTO, R.; PINTON, P.; FERRARI, D.; CHAMI, M.; SZABADKAI, G.; MAGALHÃES, P.J.; VIRGILIO, F. DI; POZZAN, T. Calcium and apoptosis: facts and hypotheses. **Oncogene**, v.22, p.8619–8627, 2003. DOI: 10.1038/sj.onc.1207105.



ROBINSON, M.D.; MCCARTHY, D.J.; SMYTH, G.K. edgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. **Bioinformatics**, v.26, p.139–140, 2009. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp616.

ROSCH, R.; JUNGE, K.; LYNEN, P.; MERTENS, P.R.; KLINGE, U.; SCHUMPELICK, V. Hernia - A Collagen Disease? **European Surgery-Acta Chirurgica Austriaca**, v.35, p.11–15, 2003. DOI: 10.1046/j.1563-2563.2003.03004.x.

ROVERE, R.M.L. LA; ROEST, G.; BULTYNCK, G.; PARYS, J.B. Intracellular Ca(2+) signaling and Ca(2+) microdomains in the control of cell survival, apoptosis and autophagy. **Cell calcium**, v.60, p.1–14, 2016. DOI: 10.1016/j.ceca.2016.04.005.

SATO, K.; YOMOGIDA, K.; WADA, T.; YORIHUZI, T.; NISHIMUNE, Y.; HOSOKAWA, N.; NAGATA, K. Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. **Journal of Biological Chemistry**, v.277, p.37678–37684, 2002. DOI: 10.1074/jbc.M205347200.

SAYERS, E.W.; CAVANAUGH, M.; CLARK, K.; OSTELL, J.; PRUITT, K.D.; KARSCH-MIZRACHI, I. GenBank. **Nucleic Acids Research**, v.47, p.D94–D99, 2019. DOI: 10.1093/nar/gky989.

SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. **Cell**, v.104, p.557–567, 2001. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00242-2.

SEVILLANO, C.A.; LOPES, M.S.; HARLIZIUS, B.; HANENBERG, E.H.A.T.; KNOL, E.F.; BASTIAANSEN, J.W.M. Genome-wide association study using deregressed breeding values for cryptorchidism and scrotal/inguinal hernia in two pig lines. **Genetics, selection, evolution : GSE**, v.47, p.18, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0096-6.

SHIMBORI, C.; BELLAYE, P.S.; XIA, J.; GAULDIE, J.; ASK, K.; RAMOS, C.; BECERRIL, C.; PARDO, A.; SELMAN, M.; KOLB, M. Fibroblast growth factor-1 attenuates TGF- $\beta$ 1-induced lung fibrosis. **Journal of Pathology**, v.240, p.197–210, 2016. DOI: 10.1002/path.4768.

SHPILKA, T.; WEIDBERG, H.; PIETROKOVSKI, S.; ELAZAR, Z. Atg8: an autophagy-related ubiquitin-like protein family. **Genome Biology**, v.12, p.226, 2011. DOI: 10.1186/gb-2011-12-7-226.

SPIVEY, K.A.; CHUNG, I.; BANYARD, J.; ADINI, I.; FELDMAN, H.A.;

ZETTER, B.R. A role for collagen XXIII in cancer cell adhesion, anchorage-independence and metastasis. **Oncogene**, v.31, p.2362–2372, 2012. DOI: 10.1038/onc.2011.406.

SUPEK, F.; BOŠNJAK, M.; ŠKUNCA, N.; ŠMUC, T. Revigo summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. **PLoS ONE**, v.6, p.e21800, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0021800.

SZKLARCZYK, D.; FRANCESCHINI, A.; WYDER, S.; FORSLUND, K.; HELLER, D.; HUERTA-CEPAS, J.; SIMONOVIC, M.; ROTH, A.; SANTOS, A.; TSAFOU, K.P.; KUHN, M.; BORK, P.; JENSEN, L.J.; MERING, C. VON. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. **Nucleic Acids Research**, v.43, p.D447–D452, 2015. DOI: 10.1093/nar/gku1003.

TANYEL, F.C. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. **The Turkish journal of pediatrics**, v.46 Suppl, p.18–27, 2004.

TANYEL, F.C.; ERDEM, S.; BÜYÜKPAMUKÇU, N.; TAN, E. Smooth Muscle within Incomplete Obliterations of Processus vaginalis Lacks Apoptotic Nuclei. **Urologia Internationalis**, v.69, p.42–45, 2002. DOI: 10.1159/000064359.

TANYEL, F.C.; MÜFTÜOĞLU, S.; DAGDEVIREN, A.; KAYMAZ, F.F.; BÜYÜKPAMUKÇU, N. Myofibroblasts defined by electron microscopy suggest the dedifferentiation of smooth muscle within the sac walls associated with congenital inguinal hernia. **BJU International**, v.87, p.251–255, 2001. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2001.02028.x.

THORBURN, A. Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. **Apoptosis**, v.13, p.1–9, 2008. DOI: 10.1007/s10495-007-0154-9.

YE, J.; COULOURIS, G.; ZARETSKAYA, I.; CUTCUTACHE, I.; ROZEN, S.; MADDEN, T.L. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. **BMC bioinformatics**, v.13, p.134, 2012. DOI: 10.1186/1471-2105-13-134.

ZENG, L.; LI, T.; XU, D.C.; LIU, J.; MAO, G.; CUI, M.-Z.; FU, X.; XU, X. Death receptor 6 induces apoptosis not through type I or type II pathways, but via a unique mitochondria-dependent pathway by interacting with Bax protein. **The Journal of**

**biological chemistry**, v.287, p.29125–33, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M112.362038.

ZERBINO, D.R.; ACHUTHAN, P.; AKANNI, W.; AMODE, M.R.; BARRELL, D.; BHAI, J.; BILLIS, K.; CUMMINS, C.; GALL, A.; GIRÓN, C.G.; GIL, L.; GORDON, L.; HAGGERTY, L.; HASKELL, E.; HOURLIER, T.; IZUOGU, O.G.; JANACEK, S.H.; JUETTEMANN, T.; TO, J.K.; LAIRD, M.R.; LAVIDAS, I.; LIU, Z.; LOVELAND, J.E.; MAUREL, T.; MCLAREN, W.; MOORE, B.; MUDGE, J.; MURPHY, D.N.; NEWMAN, V.; NUHN, M.; OGEH, D.; ONG, C.K.; PARKER, A.; PATRICIO, M.; RIAT, H.S.; SCHUILENBURG, H.; SHEPPARD, D.; SPARROW, H.; TAYLOR, K.; THORMANN, A.; VULLO, A.; WALTS, B.; ZADISSA, A.; FRANKISH, A.; HUNT, S.E.; KOSTADIMA, M.; LANGRIDGE, N.; MARTIN, F.J.; MUFFATO, M.; PERRY, E.; RUFFIER, M.; STAINES, D.M.; TREVANION, S.J.; AKEN, B.L.; CUNNINGHAM, F.; YATES, A.; FLICEK, P. Ensembl 2018. **Nucleic Acids Research**, v.46, p.D754–D761, 2018. DOI: 10.1093/nar/gkx1098.

ZHAO, X.; DU, Z.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association of HOXA10 , ZFP281 , and MMP2 genes with scrotal hernias evaluated via biological candidate gene analyses in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1006–1012, 2009. DOI: 10.2460/ajvr.70.8.1006.

ZHBANNIKOV, I.Y.; ARBEEV, K.G.; YASHIN, A.I. rqt: an R package for gene-level meta-analysis. **Bioinformatics**, v.33, p.3129–3130, 2017. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx395.

## **CAPÍTULO 02**

---

**Análise integrada do exoma e transcriptoma revela novas variantes associadas à hérnia escrotal em suínos**

### Resumo

Hérnias escrotais são defeitos congênitos comuns em suínos, resultando em perdas econômicas significativas à indústria suinícola e preocupações de bem-estar para suinocultura moderna. Devido à sua complexa arquitetura genética, os componentes genéticos para a expressão do fenótipo permanecem incertos. Aqui, objetivamos identificar possíveis novas mutações e genes envolvidos com a ocorrência de hérnia escrotal de suínos, integrando as análises do transcriptoma e do exoma. Um total de 728 variantes, pertencentes a 213 genes, foram distintos entre grupos avaliados, no sequenciamento do exoma. Na análise do transcriptoma, 188 variantes foram diferentes entre os grupos afetado e controle. Destes, 90 variantes estavam presentes em ambos sequenciamentos. Dos 711 genes diferencialmente expressos, identificados anteriormente por nosso grupo, 7 genes apresentaram mutações e 77 genes foram associados a genes contendo mutações. Neste estudo, uma análise funcional conjunta dos dados revelou genes importantes pertencentes a mecanismos moleculares relacionados à diferenciação do músculo liso, formação de colágeno, neurogênese, contração muscular e apoptose, os quais podem estar associados ao desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos. Assim, destacamos que as variantes, localizadas em regiões codificadoras e reguladoras dos genes *C8B*, *P4HA2*, *PDSS1*, *MYRF*, *MPZ*, *NUDT22* e *GAPDH*, podem alterar sua expressão e função proteica, além de interferir na expressão de outros genes, controlando parcialmente o desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos.

**Palavras-chave:** RNA, éxon, defeito congênito, mecanismos genéticos

### Abstract

Scrotal hernia is a common congenital anomaly in pigs, resulting in significant economic losses to the swine industry and welfare concerns for modern pig farming. Due to its complex genetic architecture, the genetic components for the phenotype expression remains unclear. Here, we aimed to identify possible new mutations and genes involved with the occurrence of pig scrotal hernia integrating transcriptome and exome analysis. A total of 728 variants, belonging to 213 genes, were distinguished between groups evaluated, in the exome sequencing. In the analysis of the transcriptome, 188 variants were different between the affected and control groups. Of these, 90 variants were present in both sequencing. Out of the 711 differentially expressed genes identified previously by our group, 7 genes presented mutations and 77 genes were associated with genes containing mutations. In this study, a joint functional analysis of the data revealed important genes belonging to molecular mechanisms related to smooth muscle differentiation, collagen formation, neurogenesis, muscle contraction and apoptosis, which may be associated with the development of scrotal hernia in pigs. Thus, we highlight that variants located in coding and regulatory regions of the genes *C8B*, *P4HA2*, *PDSS1*, *MYRF*, *MPZ*, *NUDT22* and *GAPDH*, can alter their expression and protein function, as well as interfere with the expression of other genes, partially justifying the development of scrotal hernia in pigs.

**Keywords:** RNA, exon, congenital disease, genetic mechanisms

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema de produção de suínos utiliza animais intensamente selecionados para melhorar as características produtivas e reprodutivas (ZAK et al., 2017). No entanto, a crescente pressão comercial para a produção sustentável de suínos levou a mudanças nos programas de melhoramento genético da espécie (MERKS et al., 2012; TURNER et al., 2018). Assim, algumas características de saúde, que afetam diretamente a produtividade e o bem-estar animal, passaram a ser consideradas na seleção de linhas puras (FERREIRA DE CAMARGO, 2019).

A hérnia escrotal é uma anomalia congênita prevalente na suinocultura, com ocorrência variando de 0,39 a 9,1%, de acordo com as diferentes raças e linhagens (MATTSSON, 2011; SEVILLANO et al., 2015). Esse defeito é caracterizado pela passagem do conteúdo abdominal através do anel inguinal interno, o que resulta na inserção do conteúdo abdominal próximo ao escroto. (TANYEL, 2004; SEVILLANO et al., 2015). Os animais afetados têm baixos índices zootécnicos, bem-estar animal comprometido, alta mortalidade e altas condenações de carcaça no abate (MANALAYSAY et al., 2017; YUN et al., 2017), resultando em perdas econômicas significativas para a indústria suinícola e também, preocupações de bem-estar animal na suinocultura moderna.

Sabe-se que parte da variação fenotípica das hérnias escrotais em suínos pode ser explicada pelos componentes genéticos. SEVILLANO et al. (2015) estimaram parâmetros genéticos para hérnia escrotal / hérnia inguinal em suínos da raça Large White e Landrace, obtendo estimativas de herdabilidade moderadas (0,31). Além disso, alguns estudos identificaram regiões genômicas e genes candidatos associados à hérnia escrotal (BECK et al., 2006; GRINDFLEK et al., 2006; DING et al., 2009; DU et al., 2009; ZHAO et al., 2009; MANALAYSAY et al., 2017; LAGO et al., 2018). Embora os estudos de associação genômica ampla (GWAS) forneçam informações importantes, para esclarecer a ocorrência de hérnia escrotal (SEVILLANO et al., 2015; KNOL et al., 2016), esses estudos são baseados em painéis SNPs projetados (VISSCHER et al., 2017). Portanto, a aplicação dessas plataformas não oferece a oportunidade de expandir os estudos de associação para variantes de DNA que não estão incluídas no painel, nem permite a descoberta de novas variantes (SURAVAJHALA et al., 2016), limitando a elucidação da herança genética da patologia.

O sequenciamento completo do exoma permite a descoberta de novas variantes de DNA em regiões codificadoras do genoma (LELIEVELD et al., 2016). Além disso, as variantes identificadas no exoma, combinadas com o conhecimento do transcriptoma, possibilitam a melhor compreensão dos efeitos biológicos resultantes das variantes genéticas (ROBERT et al., 2014). A prospecção de novas variantes e novos genes candidatos, a doenças graves, tem sido descrita para várias condições, como distúrbios neurológicos, cardiomiopatias, câncer e anomalias congênitas em humanos (CODINA-SOLÀ et al., 2015; EVRONY et al., 2017; RAMSEY et al., 2017; SANNA-CHERCHI et al., 2017; LEE et al., 2019). Portanto, este estudo teve como objetivo identificar novas variantes e genes, potencialmente associados ao desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos, através da análise integrada do exoma e do transcriptoma do anel inguinal de suínos normais e afetados por hérnia escrotal.

## 2.MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Coleta das amostras

Um total de oito suínos machos da raça Landrace com 60 dias de idade foram utilizados neste estudo. Os animais pertenciam a mesma granja núcleo, a qual possuía alta biossegurança, localizada no estado de Santa Catarina, Brasil. As condições de manejo seguiram as recomendações para a linhagem, com água e ração fornecida *ad libitum*. Os leitões foram transportados para a Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC, Brasil, para necropsia e coleta de amostras, que seguiram as diretrizes éticas da instituição, com práticas recomendadas pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA 011/2014). Os animais foram caracterizados como normais (n = 4) ou afetados com hérnia escrotal (n = 4) como descrito em Romano et al. (2020). Amostras do tecido da orelha desses animais foram coletadas, armazenadas em gelo e congeladas a -20°C para extração do DNA.

### 2.2. Preparação e sequenciamento da biblioteca do Exoma

O DNA foi extraído do tecido da orelha dos suínos usando o kit PureLink Genomic DNA Mini Kit (Life technologies, New York, NY, USA), de acordo com as recomendações do fabricante. Em seguida, o DNA foi quantificado e sua qualidade e integridade foram avaliadas nos equipamentos Biodrop. Para o preparo das bibliotecas de



sequenciamento do DNA exômico, aproximadamente 1 µg de DNA total foi fragmentado em sonicador Bioruptor (Diagenode Inc., Sparta, NJ, USA) de acordo com o seguinte protocolo: 3 ciclos de 10 minutos usando alta energia (botão em H), 30 segundos ligado, 30 segundos desligado (com as setas verde e vermelha na posição 0,5 min). Entre os 3 ciclos, as amostras de DNA foram colocadas em gelo por 10 minutos. Após a fragmentação do DNA em aproximadamente 200 pb, o kit exômico da espécie suína, SeqCap EZ Library SR v 1.0 (NimbleGen / Roche, Madison, WI, Dane), foi utilizado para a preparação da biblioteca, seguindo estritamente as instruções do fabricante. As bibliotecas foram quantificadas por qPCR, usando o kit de quantificação KAPA (Roche, Madison, WI, Dane), e seu tamanho foi avaliado no equipamento Bioanalyzer Agilent 2100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Posteriormente, as bibliotecas foram enviadas para o Centro de Genômica Funcional, localizado na ESALQ-USP, Piracicaba, São Paulo, Brasil, para sequenciamento, o qual foi realizado com o equipamento Illumina HiSeq 2500 (Illumina, San Diego CA, USA) seguindo o protocolo paired-end (2 x 100 pb). Todas as amostras foram colocadas na mesma canaleta (lane).

### *2.3. Análise do sequenciamento do exoma e chamada das variantes*

As sequências de todas as amostras foram analisadas pelo software SeqClean (ZHBANNIKOV et al., 2017) para o controle de qualidade, removendo sequências curtas (<70pb), de baixa qualidade (QPhred <24) e adaptadores. As sequências de DNA foram então alinhadas contra o genoma referência do suíno (*Sus Scrofa* 11.1, Ensembl 92) usando o software BWA-MEM (LI e DURBIN, 2009).

Para a chamada das variantes, foi utilizado o software Genome Analysis Tool Kit 3.6 (GATK) (MCKENNA et al., 2010), seguindo os parâmetros das melhores práticas, para análise de descoberta de variantes do exoma, disponíveis no site do GATK (<https://gatk.broadinstitute.org/>). Resumidamente, as ferramentas Picard tools 2.5 (<https://broadinstitute.github.io/picard/index.html>) foram utilizadas para criar o índice do genoma, atribuir grupos de reads e marcar duplicatas. O GATK 3.6 foi usado para mesclar os arquivos do formato bam, reatribuir qualidades de mapeamento e chamar, filtrar e selecionar as variantes. Os SNPs com baixa qualidade de mapeamento (RMSMappingQuality = 40), evidência de viés de cadeia (FisherStrand > 30.0), baixa confiança de variante (QualByDepth <2), foram filtrados e removidos usando o GATK

VariantFiltration. SNPs e InDels que eram iguais no mesmo grupo e diferiam entre os grupos normais e afetados por hérnia escrotal foram utilizados para análise a jusante. A anotação das variantes foi realizada na ferramenta Variant Effect Predictor (VEP) (MCLAREN et al., 2016) usando o genoma *Sus scrofa* 11.1 e o banco de dados de anotações Ensembl versão 92.

#### *2.4. Análise do sequenciamento do transcriptoma e chamada das variantes*

As informações dos dados do transcriptoma, utilizadas neste estudo, estão disponíveis em ROMANO et al. (2020). Resumidamente, o RNA total foi extraído das amostras do tecido do anel inguinal usando o reagente Trizol (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), após foi realizada a purificação utilizando o kit Qiagen RNeasy® Mini (Qiagen, Hilden, NRW, Germany), de acordo com as instruções do fabricante. As bibliotecas foram preparadas com o kit TruSeq mRNA Stranded Sample Prep Kit (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA), de acordo com as recomendações do fabricante, quantificadas por qPCR e avaliadas quanto a integridade, antes de sequenciamento.

O sequenciamento foi realizado no equipamento Illumina HiSeq 2500 (Illumina, San Diego, CA, USA), produzindo sequências paired-end (2 x 100 bp) no Centro de Genômica Funcional, ESALQ-USP, Piracicaba, São Paulo, Brasil. O controle de qualidade das reads foi realizado com os mesmos parâmetros e ferramentas do sequenciamento do exoma (descrito anteriormente). As sequências foram mapeadas contra o genoma de referência do suíno (*SusScrofa* 11.1, Ensembl 92) utilizando o software STAR (DOBIN et al., 2013). O pacote EdgeR (ROBINSON et al., 2009) foi utilizado para identificar os genes diferencialmente expressos entre os suínos normais e afetados por hérnia escrotal, de acordo com Romano et al., (2020). Como na análise do exoma, as ferramentas Picard e GATK, foram utilizadas para a chamada das variantes do transcriptoma, seguindo as diretrizes de melhores práticas e utilizando os mesmos parâmetros de filtragem.

#### *2.5. Análise funcional integrada*

Para a melhor compreensão biológica das consequências das variantes, uma lista do sequenciamento do exoma, realizada neste estudo, e uma lista dos genes DE obtidos

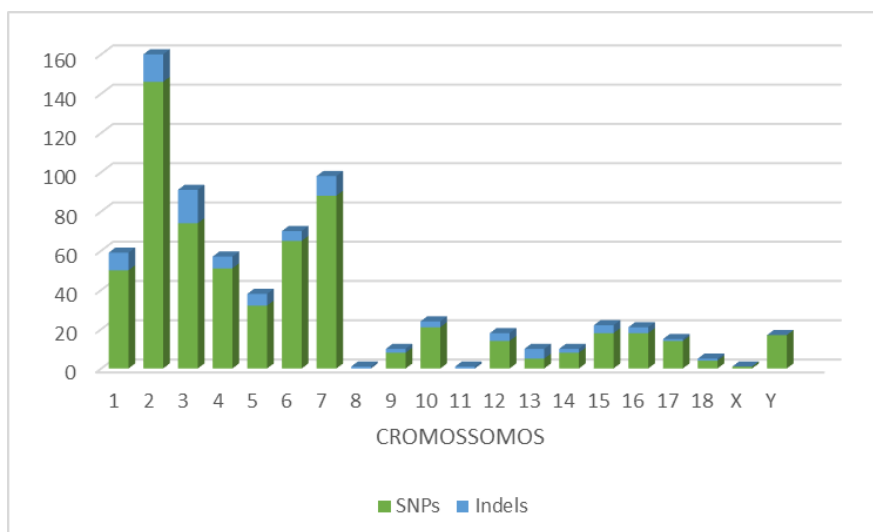
por Romano et al. (2020), foram submetidos à análise funcional em conjunto. As análises de ontologia gênica e das vias metabólicas foram realizadas usando o banco de dados Pantherdb (MI et al., 2019). A ferramenta REVIGO foi usada para resumir e visualizar os termos ontológicos enriquecidos (SUPEK et al., 2011). A análise da interação entre os genes presentes no exoma e os genes diferencialmente expressos foi realizada usando o banco de dados STRING (SZKLARCZYK et al., 2015).

### 3.RESULTADOS

#### *3.1. Variantes obtidas no sequenciamento do exoma*

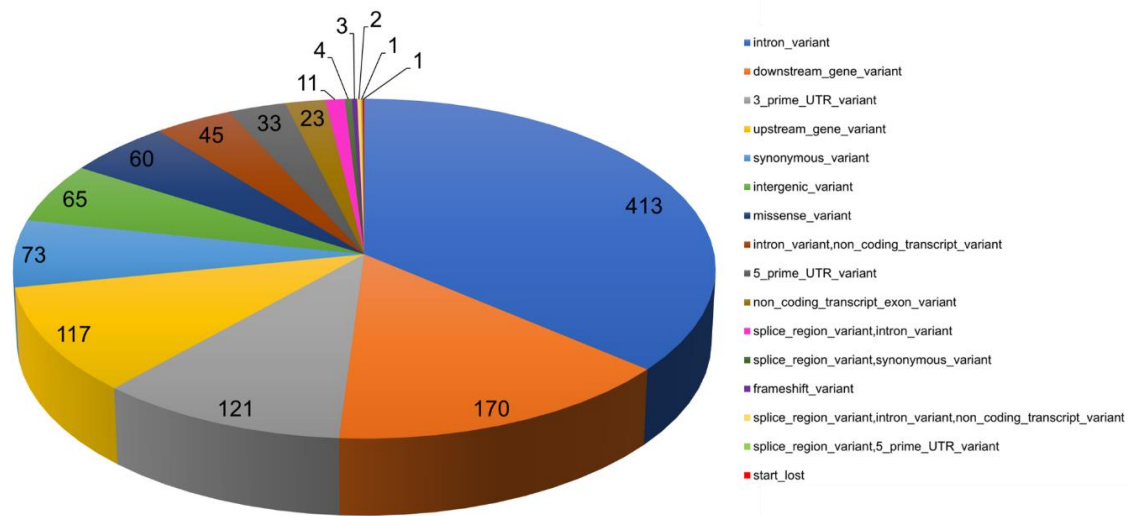
O sequenciamento do exoma gerou aproximadamente 31,4 milhões de sequências / amostra (2x100bp). Após o controle de qualidade, 26,7 milhões de leituras / amostra foram mantidas para análises posteriores. Em média, 99,9% das reads foram mapeadas no genoma de referência suíno (SusScrofa 11.1, Ensembl 92), e cerca de 40% das sequências encontradas, foram alinhadas em regiões fora dos éxons.

Aproximadamente 553.000 variantes de base única e indels foram encontrados nas amostras avaliadas. Um total de 728 variantes diferiram entre os grupos normal e afetado por hérnia escrotal e foram selecionados para anotação (Arquivo Suplementar 1). Desses, 634 eram variantes de base única (616 pertencentes a cromossomos autossômicos e 18 a cromossomos sexuais) e 94 eram indels, mapeados em regiões autossômicas. Os maiores números de variantes foram encontrados nos cromossomos 2, 7 e 3 com 160, 98 e 91 variantes, respectivamente (Figura 1)



**Figura 4.** Proporção de SNPs e Indels diferentes entre amostras controle e afetadas com hérnia escrotal nos cromossomos dos suínos.

Das variantes identificadas, 593 já haviam sido descritas no dbSNP e 94 foram identificadas pela primeira vez neste estudo. Cerca de 5,25% das variantes (60) eram não sinônimas e 40% (470) estavam localizadas nas regiões 5'UTR, 3'UTR, upstream, downstream e splicing (Figura 2), consideradas regiões reguladoras de expressão gênica. Considerando a anotação pelo software VEP, constatou-se que, 5 variantes não sinônimas, possivelmente ocasionariam alteração funcional da proteína (SIFT<0.05) (Tabela 1).



**Figura 5.** Sumarização e visualização das diferentes localizações dos polimorfismos nos genes, de acordo com a análise VEP, na abordagem do exoma.

**Tabela 6.** Variantes potencialmente modificadoras de proteínas (SIFT<0,05) presentes em suínos herniados.

Localização	Alelo Referência	Alelo Variante	Ensembl Gene ID	Gene ID	Consequência Da Variante	Aminoácidos	Códons	Variante ID	SIFT
1:44899370	T	A	ENSSSCG000 00004261		Não Sinônima	Leu51Gln	CTG/ CAG	rs792728 808	deletéria (0,02)
2:12043762	C	G	ENSSSCG000 00038922		Não Sinônima	Ile298Met	ATC/ ATG	rs324788 576	deletéria (0,00)
2:7883855	G	T	ENSSSCG000 00013039	NUDT22	Não Sinônima	Ala10Glu	GCA/ GAA	rs331395 884	deletéria (0,00)
6:155437489	T	C	ENSSSCG000 00003834	C8B	Não Sinônima	Ser399Pro	TCG/ CCG	rs318663 131	deletéria (0,02)
6:155440100	C	T	ENSSSCG000 00003834	C8B	Não Sinônima	Ala449Val	GCC/ GTC	rs325387 940	deletéria (0,01)

As variantes foram distribuídas em 213 genes distintos. A maioria dos genes portavam apenas uma variante (54%), embora em alguns genes, fossem possíveis observar várias variantes. Os casos extremos foram os genes *C8B* (Complement C8 Beta Chain), *SEL1L* (SEL1L Adapter Subunit of ERAD E3 Ubiquitin Ligase) e *P4HA2* (Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2) com 62, 51 e 49 variantes, respectivamente (Arquivo Suplementar 1).

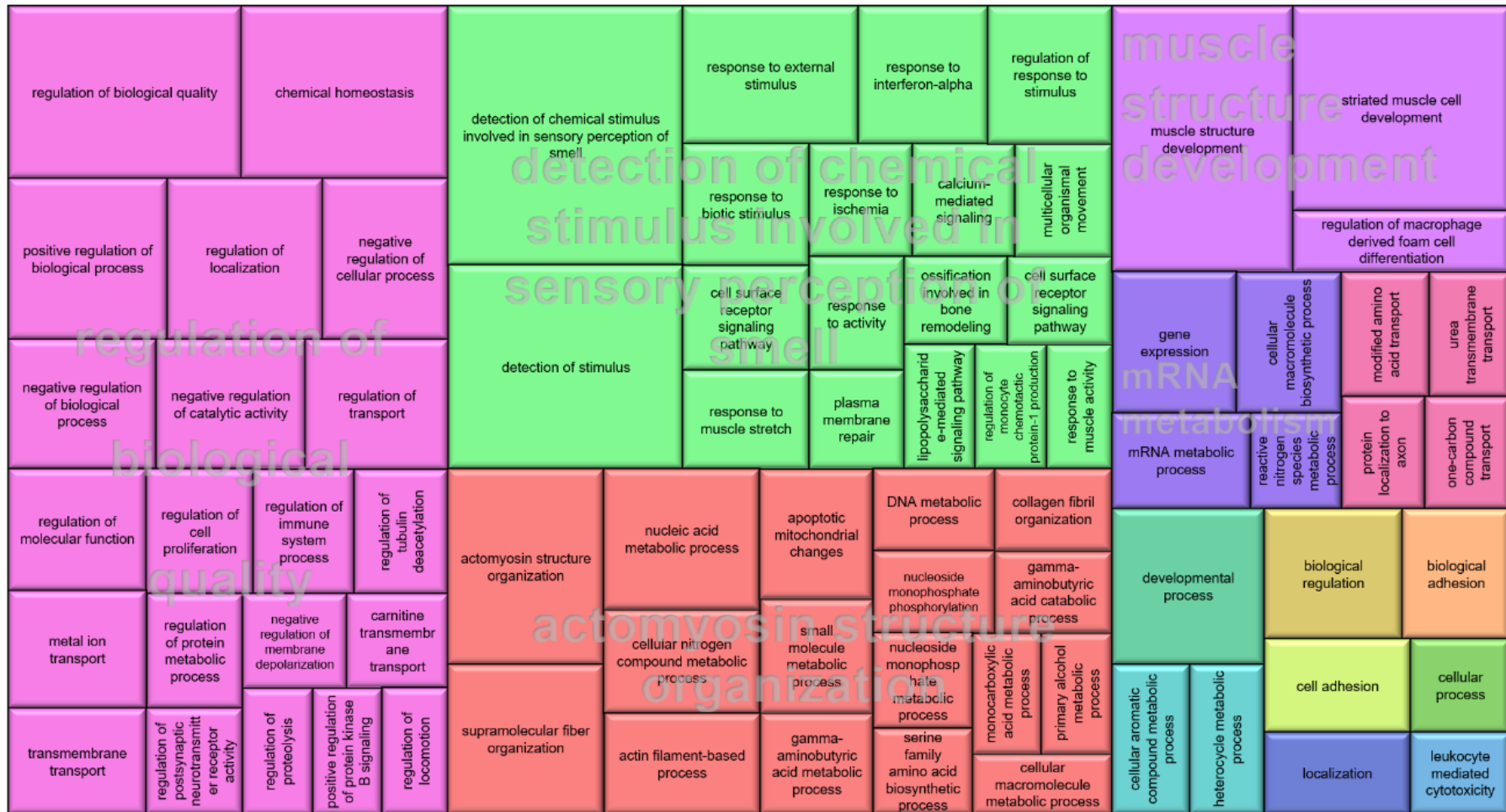
### 3.2. Variantes obtidas no transcriptoma

Na análise do transcriptoma, foram encontradas 169.185 variantes de base única e indels nas amostras avaliadas. Aproximadamente, 188 variantes distintas, foram detectadas entre o grupo saudável e o afetado por hérnia escrotal (Arquivo Suplementar 2). Dessas, 22 eram indels, pertencentes a cromossomos autossômicos e as 166 variantes restantes eram de base única, nas quais apenas um pertencia ao cromossomo sexual. O número total de variantes foi mapeado em 128 genes diferentes.

### 3.3. Análise integrada do exoma e transcriptoma

Foi possível observar que 90 variantes estavam em ambas as abordagens, e pertenciam a 36 genes diferentes. Embora, a maioria dos genes apresentassem apenas uma variante, os genes *LRRK1* (Leucine Rich Repeat Kinase 1) e *P4HA2* (Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2) portaram 14 e 13 variantes, respectivamente, em ambas as abordagens de sequenciamento. Ademais, o total de 711 genes foram diferencialmente expressos entre os animais normais e acometidos com hérnia escrotal (FDR <0,05) (ROMANO et al., 2020).

Para as análises funcionais, as vias metabólicas e as ontologias gênicas, foram obtidas utilizando genes contendo variantes do exoma (213) e genes diferencialmente expressos (711), juntos. Os genes foram relacionados a 729 processos biológicos significativos, os quais foram associados a 14 superclusters (Figura 3). Das ontologias gênicas mais enriquecidas, destacam-se os processos biológicos relacionado ao desenvolvimento muscular e colágeno, bem como a apoptose celular. Além disso, foi observada a predominância de funções moleculares, relacionadas à sinalização de íons, transmissores de sinapse e atividade de procolágeno.



**Figura 6.** Superclusters das ontologias gênicas (OG), enriquecidas de forma integrada com os genes diferencialmente obtidos no transcriptoma ((ROMANO et al., 2020)) expressos e genes mutados na abordagem do exoma. Cada cor indica um termo OG.

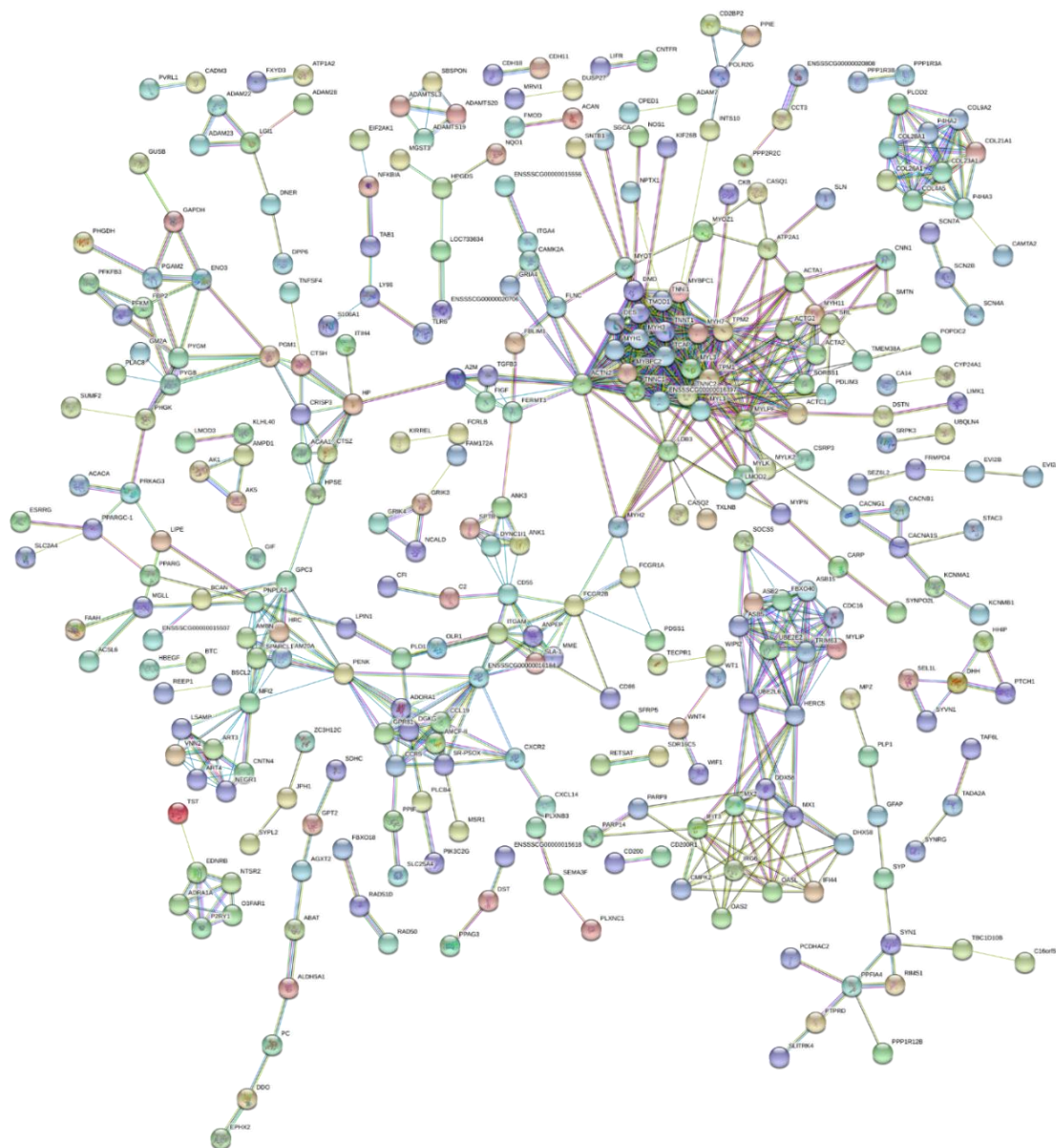


As 74 vias metabólicas significativas (Arquivo Suplementar 3) ( $p < 0,05$ ) foram enriquecidas com 45 genes diferentes. Alguns dos genes envolvidos nos processos biológicos acima, também estavam envolvidos em importantes vias metabólicas, como formação de colágeno, contração muscular e metabolismo para geração de energia.

Analisando os 711 genes diferencialmente expressos entre os suínos normais e afetados por hérnia escrotal (FDR  $< 0,05$ ) de ROMANO et al. (2020) e selecionando apenas os genes que continham SNPs pertencentes à abordagem do exoma, apenas sete foram diferencialmente expressos entre animais normais e herniados (Tabela 2). No entanto, foi possível observar através da análise de rede gênica, 34 genes com SNPs no exoma apresentam interações com 77 genes diferencialmente expressos no transcriptoma de suíno normais e afetados por hérnia escrotal (Arquivo Suplementar 4) (Figura 4), indicando uma possível interferência das mutações em outros genes.

**Tabela 7.** Variantes observadas em genes diferencialmente expressos entre grupos normais e afetados por hérnia escrotal

Localização	Alelo Referencia	Alelo Variante	Gene Ensembl ID	Gene ID	Consequência da Variante	Variante ID	Log <sub>2</sub> FC	FDR
1:43655663	A	G	ENSSSCG00000004250	SLC35F1	3_prime_UTR_variant	rs330400687	-1,88	1.90E-02
2:9771723	T	C	ENSSSCG00000013078	MYRF	synonymous_variant	rs342623943	1,26	3.50E-02
2:9770363	A	C	ENSSSCG00000013078	MYRF	synonymous_variant	rs338107849	1,26	3.50E-02
2:132363602	C	A	ENSSSCG00000014259	ADAMTS19	intron_variant	rs345457300	-1,70	4.00E-03
2:132379454	A	G	ENSSSCG00000014259	ADAMTS19	synonymous_variant	rs325977213	-1,70	4.00E-03
2:135638427	G	A	ENSSSCG00000014293	FSTL4	intron_variant	rs335263293	-3,37	2.00E-03
2:135638432	C	T	ENSSSCG00000014293	FSTL4	intron_variant	rs343158516	-3,37	2.00E-03
4:89179350	G	A	ENSSSCG00000006352	MPZ	3_prime_UTR_variant	rs322777135	-4,87	1.18E-06
5:73714554	C	T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE1	intron_variant	rs713108504	0,98	2.80E-02
5:73714656	A	T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE1	intron_variant	rs81385358	0,98	2.80E-02
5:73714680	G	A	ENSSSCG00000034491	PRICKLE1	intron_variant	rs1110616347	0,98	2.80E-02
5:73714741	C	T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE1	intron_variant	rs691651617	0,98	2.80E-02
5:73714896	G	A	ENSSSCG00000034491	PRICKLE1	intron_variant	rs701452413	0,98	2.80E-02
12:51956424	G	C	ENSSSCG00000017904	ENO3	intron_variant	rs329283992	-7,66	1.70E-07
12:51956432	G	C	ENSSSCG00000017904	ENO3	intron_variant	rs344976521	-7,66	1.70E-07



**Figura 7.** Rede gênica dos genes diferencialmente expressos de Romano et al. (2020) e genes selecionados da abordagem do exoma. Círculos coloridos representam genes e linhas de conexão representam interações com genes, de acordo com o método de previsão da base de dados String.

#### 4. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta a primeira análise integrada dos dados de exoma e transcriptoma, a fim de fornecer visão ampla da arquitetura genética relacionada à hérnia escrotal em suínos. Dessa maneira, algumas variantes e genes, que podem predispor os suínos à hérnia escrotal, foram destacados. A análise funcional integrada dos dados, do exoma e do transcriptoma, mostrou importantes mecanismos moleculares que contribuem para a melhor compreensão da etiologia das hérnias escrotais em suínos.

A partir do sequenciamento do exoma, regiões intrônicas, intergênicas e de expressão de genes foram obtidas neste estudo. Tradicionalmente, dados fora da região do éxon geralmente são excluídos. No entanto, essa ação pode resultar na omissão de grandes quantidades de dados genômicos confiáveis (SAMUELS et al., 2013). A presença de regiões intrônicas (Figura 1) neste estudo era esperada devido à semelhança das sondas com as regiões não pertencentes ao éxon (GUO et al., 2012; ROBERT et al., 2014). Por esse motivo, em nosso estudo, foram consideradas variantes das regiões alvo e não alvo.

Devido as hérnias serem um defeito congênito complexo, a razão da gênese da hérnia escrotal não é clara. Dentre as causas multifatoriais, o *processus vaginalis* patente, as alterações estruturais e funcionais dos nervos e fibras musculares na região inguinal, bem como a o desequilíbrio dos diferentes tipos de colágenos, foram consideradas as principais razões para o desenvolvimento da hérnia escrotal (TANYEL et al., 2002; ZHAO et al., 2009; AMATO et al., 2011; AMATO et al., 2012; SEVILLANO et al., 2015).

A obliteração do *processus vaginalis* e hérnia escrotal está fortemente relacionada (DU et al., 2009; SEVILLANO et al., 2015; LAGO et al., 2018). Para a completa obliteração do *processus vaginalis*, deve ocorrer apoptose do músculo liso (TANYEL et al., 2002). Alguns mecanismos têm sido relatados capazes de desencadear a cascata de apoptose, como a via do estresse (HENGARTNER, 2000). A morte celular induzida pela sinalização do estresse, ocorre com a translocação do complexo proteico *GAPDH-Siah1* para o núcleo, assim, o *GAPDH* estabiliza o *Siah1*, facilitando a quebra de proteínas nucleares (HARA et al., 2005; SEN et al., 2008). Nesta via, pode ser observada uma variante upstream no gene *GAPDH* (rs332382728). Assim, a mutação no gene *GAPDH* pode alterar sua expressão, impedindo que a RNA polimerase se ligue às sequências

promotora ou potenciadora, diminuindo a apoptose do músculo liso e predispondo os suínos à hérnia escrotal.

Neste estudo, o gene C8 Beta Chain do complemento (*C8B*) apresentou o maior número de variantes (62), duas delas classificadas como missense (rs318663131, rs325387940) e potencialmente deletérias (SIFT <0,05) (Tabela 1). Esse gene desempenha um papel central na formação do complexo de ataque à membrana (proteína C5b-9) (BUBECK et al., 2011), via metabólica significativamente enriquecida neste estudo ( $p < 0,05$ ). Embora a ativação desse complexo esteja associada a funções no sistema imunológico inato (TEGLA et al., 2011), outras funções foram descritas em diversos processos biológicos, desde a proliferação, sobrevivência e apoptose celular (MASTELLOS e LAMBRIS, 2002). A proteína C5b-9 também pode induzir aumento da expressão do gene Response Gene to Complement 32 (*RGC-32*). O gene *RGC-32* está envolvido em vários processos biológicos, como proliferação e diferenciação celular e ativação de fibroblastos (CUI e CHEN, 2018). A diferenciação celular está relacionada à tentativa de apoptose do músculo liso, o qual desempenha papel importante na obliteração do *processus vaginalis* (HOSGOR et al., 2004; ROBINSON et al., 2009). De acordo com Romano et al. (2020), o gene *C8B* não foi diferencialmente expresso entre a os suínos normais e afetados por hérnia escrotal, possivelmente devido sua expressão ocorrer na embriogênese (COULTHARD; HAWKSWORTH; WOODRUFF, 2018). Já que o RNA foi coletado em animais com 60 dias de idade. Dessa maneira, as variantes missense presentes no gene *C8B* podem afetar seu processamento e alterar a expressão da proteína C5b-9 e do gene *RCG-32*, diminuindo a diferenciação e apoptose do músculo liso, predispondo os suínos à hérnia escrotal.

Uma das vias metabólicas significativas neste estudo, estava relacionada à formação de colágeno. O metabolismo anormal do colágeno tem sido considerado uma das principais causas do desenvolvimento de hérnia escrotal (ÖBERG et al., 2017). Nesta via, dois genes, Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2 (*P4HA2*) e Dystonin (*DST*), apresentaram diversas variantes nas análises de exoma e transcriptoma. Um total de 43 variantes foram observadas no gene *P4HA2*, pertencentes às regiões intrônicas, 3'UTR e 5' UTR, presente nos dados do exoma. Destas, 8 variantes (rs328500299, rs346022448, rs344350584, rs330964251, rs337356541, rs338426616, rs327405343 e rs81218171) também estavam presentes nas sequências do RNAm, indicando a possível instabilidade

no seu processamento. O gene *P4HA2* catalisa a formação de 4-hidroxi prolina, a partir de resíduos de prolina, essenciais para a formação de hélice tripla e estabilização do colágeno (GORRES e RAINES, 2010; GILKES et al., 2013). Embora o gene *P4HA2*, não tenha se expressado de forma significativa e diferente entre os animais controle e afetado com hérnia escrotal, as variantes presentes no gene pode ocasionar instabilidade na transcrição, afetando alguns genes diferencialmente expressos no anel inguinal, como a Collagen Type XXIII Alpha 1 Chain (*COL23A1*) ( $\log_2FC$  -3.52), Collagen Type XXVIII Alpha 1 Chain (*COL28A1*) ( $\log_2FC$  -1.46), Collagen Type IV Alpha 5 Chain (*COL4A5*) ( $\log_2FC$  -1.16) (ROMANO et al., 2020), os quais são dependentes da formação de 4-hidroxi prolina.

O gene *COL23A1* já foi associado ao desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos (DU et al., 2009). O gene *COL4A5*, por outro lado, está localizado na região 88.958.616 - 89.183.372 pb no cromossomo X, que já foi associado à hérnia escrotal / inguinal em suínos (LAGO et al., 2018). O *COL4A5* codifica uma das seis subunidades do colágeno tipo IV, que é um componente importante de todas as membranas basais, que modulam o comportamento celular, para regular o desenvolvimento, a função e o reparo dos tecidos (MAO et al., 2015). A subexpressão do gene *COL4A5* em animais afetados com hérnia escrotal, pode desestabilizar, estrutural e funcionalmente, a molécula de colágeno tipo IV (HUDSON et al., 1993), alterando o tecido conjuntivo e predispondo os animais à hérnia escrotal (ÖBERG et al., 2017). O gene *COL28A1* está intimamente relacionado à mielinização dos gânglios (ARVANITIDIS; KARSDAL, 2016) e será discutido em mais detalhes adiante. Assim, as variantes presentes no gene *P4HA2* podem afetar seu processamento e expressão, de modo a desencadear alterações da expressão dos genes *COL23A1*, *COL4A5* e *COL28A1*, os quais são capazes de ocasionar alterações na composição e estrutura do colágeno do anel inguinal, predispondo os suínos ao desenvolvimento de hérnia escrotal.

O canal inguinal é composto por nervos genitofemorais e ileoinguinais (BOTTI et al., 2006), os quais conferem função sensorial e motora para os músculos da região. Alterações histológicas dos nervos do canal inguinal são comumente observadas em humanos com hérnia inguinal / escrotal (AMATO et al., 2012). Neste estudo, observamos que alguns genes relacionados à neurogênese, continham variantes. O gene Decaprenyl Diphosphate Synthase Subunit 1 gene (*PDSSI*), o qual desempenha um papel crucial na

formação da coenzima Q10 pela síntese de decaprenil-PP (BENTINGER et al., 2010), apresentou 2 variantes não sinônimas (*rs322750020*, *rs340529718*). A coenzima Q10 é um componente essencial das células eucarióticas, e está envolvida em reações bioquímicas cruciais, como produção de ATP da cadeia respiratória mitocondrial, biossíntese de pirimidina e modulação do apoptose neuronal (GARRIDO-MARAVÉ et al., 2014). As mutações no gene *PDSS1* já foram relacionadas à neuropatia periférica (DOIMO et al., 2014), sugerindo que esse gene possui regiões que não são conservadas, o que aumenta a probabilidade das mutações não sinônimas, presentes neste estudo, interferir na função da proteína. Dessa maneira, a menor síntese de decaprenil-PP, devido a mutações no gene *PDSS1*, pode diminuir a produção de coenzima Q10, ocasionando a disfunção energética mitocondrial e aumento do apoptose neuronal, afetando a transmissão do impulso nervoso para os músculos da região inguinal (BHATTACHARYA et al., 2003; MOREIRA et al., 2010; FEDERICO et al., 2012).

Considerando que variantes sinônimas e variantes presentes em regiões não traduzidas 3' UTR podem causar alterações na expressão, conformação e função das proteínas, é interessante destacar outros dois genes relacionados ao sistema nervoso. A variante sinônima *rs338107849* no gene Myelin Regulatory Factor (*MYRF*) foi encontrado em ambas as abordagens de sequenciamento (Tabela 2). O gene *COL28A1* mencionado anteriormente é expresso principalmente em áreas nervosas, onde a bainha de mielina é rompida (GRIMAL et al., 2010). Em Romano et al. (2020), esse gene foi menos expresso em suínos afetados por hérnia escrotal, indicando uma maior mielinização das fibras nervosas do canal inguinal em suínos afetados do que em suínos normais. Corroborando com nossos achados, foi demonstrado que, as características histológicas do anel inguinal de humanos herniados possuíam espessamento da bainha mielínica (AMATO et al., 2011). Além disso, um SNP localizado na região 3'UTR (*rs322777135*) no gene Myelin Protein Zero (*MPZ*) foi observado no exoma. A *MPZ* está relacionada ao gene Myelin proteolipid protein (*PLP1*) (Figura 2), ambos menos expressos em animais afetados por hérnia escrotal,  $\log_2FC$  - 4,86 e -3,42, respectivamente (ROMANO et al., 2020). As proteínas produzidas pelos genes *MPZ* e *PLP1* são componentes estruturais da bainha de mielina, atuando na adesão da mielina, tornando-as altamente organizadas. (SHY et al., 2002; DION et al., 2009; MILTENBERGER-MILTENYI et al., 2009; GOEBBELS e NAVE, 2019). Portanto, a menor expressão

desses genes, pode reduzir a adesão da mielina nos axônios dos nervos genitofemorais e ileoinguinais, limitando a transmissão nervosa nos músculos da região inguinal dos suínos herniados.

Nessa perspectiva, a disfunção energética mitocondrial, aumento do apoptose neuronal e alterações na bainha de mielina, podem ocasionar o bloqueio da ação nervosa no canal inguinal de suínos com hérnia escrotal (NAVE, 2010). O bloqueio do impulso nervoso aos feixes musculares, pode causar atrofia muscular e conseqüentemente à perda de força contrátil e perda de massa muscular, reduzindo a espessura da parede e enfraquecendo a parede abdominal na região inguinal (AMATO et al., 2012). Esses eventos combinados, podem explicar parcialmente a debilidade da região inguinal, predispondo os suínos à hérnia escrotal.

Outras disfunções que podem causar o desenvolvimento da hérnia escrotal foram associadas ao mecanismo obturador e esfinteriano (NYHUS et al., 1991), o que resulta no fechamento e / ou estreitamento do anel inguinal, impedindo a descida do conteúdo abdominal ao escroto (BROZOVICH et al., 2016). Nesse contexto, a contração muscular é indispensável para o bom desempenho do mecanismo obturador e esfinteriano. Aqui, 16 variantes nas regiões reguladoras da expressão foram observadas no gene Nudix Hidrolase 22 (*NUDT22*): *rs320568806*, *rs322532589*, *rs325499428*, *rs328944028*, *rs331395884*, *rs337956194*, *rs341505119*, *rs343946578*, *rs55618483*, *rs81211523*, *rs81359461*, *rs81359463*, *2:7883538C>CG*, *2:7883841C>CT*, *2:7884301A>AG*, *2:7886942C>CA* e uma variante não sinônima (*rs331395884*) potencialmente modificadora de proteínas (SIFT <0,05).

O gene *NUDT22* catalisa a hidrólise de UDP- glicose em glicose-1-fosfato (MCLENNAN, 2006; CARTER et al., 2018), as quais podem ser isomerizadas em glicose-6-fosfato, fornecendo energia (ATP) durante a contração muscular (GODFREY e QUINLIVAN, 2016). Duas variantes intrônicas foram observadas (*rs329283992*, *rs344976521*) no gene da Enolase 3 (*ENO3*) (Tabela 2), que foi subexpresso expressos nos animais afetados por hérnia escrotal ( $\log_2FC$  -7,66) (ROMANO et al., 2020). Além da sua subexpressão, em suínos afetados por hérnia escrotal, esse gene foi associado a outros dois genes diferencialmente expressos em Romano et al. (2020) (Figura 2): Phosphoglucomutase 1 (*PGMI*) e Glycogen Phosphorylase, Muscle Associated (*PYGM*),  $\log_2FC$  -1.07 e -7.05, respectivamente. Os genes *ENO3*, *PGMI* e *PYGM* participam do



metabolismo da glicose, liberando energia para a contração muscular (GODFREY e QUINLIVAN, 2016). Adicionalmente, outros genes relacionados à contração muscular foram menos expressos em suínos com hérnia escrotal, como Myosin Heavy Chain 7 (*MYH7*), Myosin Heavy Chain 8 (*MYH8*), Myosin Heavy Chain 3 (*MYH3*), Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Gamma 3 (*PRKAG3*), Phosphofruktokinase, Muscle (*PFKM*). No entanto, no presente estudo, esses genes não possuem variantes identificadas, portanto, a menor expressão observada pode ser resultado da alteração funcional dos genes *NUDT22* e *ENO3*. Nesta perspectiva, as variantes presentes nos genes *NUDT22* e *ENO3*, possivelmente alteram sua função e a expressão de genes relacionados, reduzindo a contração muscular, comprometendo os mecanismos obturador e esfinteriano e predispondo esses animais à hérnia escrotal.

Assim, o possível desequilíbrio das proporções de colágeno no tecido inguinal, a não obliteração do *processus vaginalis*, alterações na neurogênese, bem como a baixa contração da região inguinal podem predispor os animais à hérnia escrotal. Este estudo mostrou variantes importantes nos genes, contribuindo para uma melhor compreensão da etiologia das hérnias escrotais em suínos. Essas variantes podem ser potencialmente usadas no processo de seleção para reduzir a incidência dessa condição nos rebanhos comerciais de suínos.

## 5. CONCLUSÃO

A integração da análise de dados do transcriptoma e do exoma possibilitou encontrar relações entre as variantes genéticas e os níveis de expressão gênica no tecido inguinal. Variantes em genes relacionados à diferenciação do músculo liso (*C8B*), formação de colágeno (*P4HA2*), neurogênese (*PDSS1*, *MYRF*, *MPZ*), contração muscular (*NUDT22*) e apoptose (*GAPDH*) estavam presentes em suínos com hérnia escrotal. Portanto, as variantes nos genes prospectados, podem ser consideradas fortes candidatas ao envolvimento no desenvolvimento de hérnia escrotal em suínos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO, G.; AGRUSA, A.; ROMANO, G.; SALAMONE, G.; GULOTTA, G.; SILVESTRI, F.; BUSSANI, R. Muscle degeneration in inguinal hernia specimens. **Hernia**, v.16, p.327–331, 2012. DOI: 10.1007/s10029-011-0890-1.

AMATO, G.; OBER, E.; ROMANO, G.; SALAMONE, G.; AGRUSA, A.; GULOTTA, G.; BUSSANI, R. Nerve degeneration in inguinal hernia specimens. **Hernia**, v.15, p.53–58, 2011. DOI: 10.1007/s10029-010-0735-3.

BECK, J.; BORNEMANN-KOLATZKI, K.; KNORR, C.; TAEUBERT, H.; BRENIG, B. Molecular characterization and exclusion of porcine GUSB as a candidate gene for congenital hernia inguinalis/scrotalis. **BMC Veterinary Research**, v.2, p.14, 2006. DOI: 10.1186/1746-6148-2-14.

BENTINGER, M.; TEKLE, M.; DALLNER, G. Coenzyme Q - Biosynthesis and functions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.396, p.74–79, 2010. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.147.

BHATTACHARYA, K.; RAHMAN, S.; LEONARD, J. Diagnosis and management of mitochondrial respiratory chain disorders. In: (M. Mancuso & T. Klopstock, Ed.)CURRENT PAEDIATRICS, 13., 2003, Cham. **Anais**. Cham: Springer International Publishing, 2003. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05517-2>>. Acesso em: 10 out. 2019 DOI: 10.1016/j.cupe.2003.08.006.

BOTTI, M.; BO MINELLI, L.; GAZZA, F.; RAGIONIERI, L.; ACONE, F.; PANU, R.; PALMIERI, G. Sensory, motor somatic, and autonomic neurons projecting to the porcine cremaster muscle. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v.288, p.1050–1058, 2006. DOI: 10.1002/ar.a.20378.

BROZOVICH, F. V; NICHOLSON, C.J.; DEGEN, C. V; GAO, Y.Z.; AGGARWAL, M.; MORGAN, K.G. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. **Pharmacological reviews**, v.68, p.476–532, 2016. DOI: 10.1124/pr.115.010652.

BUBECK, D.; ROVERSI, P.; DONEV, R.; MORGAN, B.P.; LLORCA, O.; LEA, S.M. Structure of human complement C8, a precursor to membrane attack. **Journal of Molecular Biology**, v.405, p.325–330, 2011. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.10.031.

CARTER, M.; JEMTH, A.-S.; CARRERAS-PUIGVERT, J.; HERR, P.;

MARTÍNEZ CARRANZA, M.; VALLIN, K.S.A.; THROUP, A.; HELLEDAY, T.; STENMARK, P. Human NUDT22 Is a UDP-Glucose/Galactose Hydrolase Exhibiting a Unique Structural Fold. **Structure**, v.26, p.295- 303.e6, 2018. DOI: 10.1016/J.STR.2018.01.004.

CODINA-SOLÀ, M.; RODRÍGUEZ-SANTIAGO, B.; HOMS, A.; SANTOYO, J.; RIGAU, M.; AZNAR-LAÍN, G.; CAMPO, M. DEL; GENER, B.; GABAU, E.; BOTELLA, M.P.; GUTIÉRREZ-ARUMÍ, A.; ANTIÑOLO, G.; PÉREZ-JURADO, L.A.; CUSCÓ, I. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. **Molecular Autism**, v.6, 2015. DOI: 10.1186/s13229-015-0017-0.

CUI, X.-B.; CHEN, S.-Y. Response Gene to Complement 32 in Vascular Diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v.5, p.128, 2018. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00128.

DING, N.S.; MAO, H.R.; GUO, Y.M.; REN, J.; XIAO, S.J.; WU, G.Z.; SHEN, H.Q.; WU, L.H.; RUAN, G.F.; BRENIG, B.; HUANG, L.S. A genome-wide scan reveals candidate susceptibility loci for pig hernias in an intercross between White Duroc and Erhualian. **Journal of Animal Science**, v.87, p.2469–2474, 2009. DOI: 10.2527/jas.2008-1601.

DION, P.A.; DAOUD, H.; ROULEAU, G.A. **Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms** *Nature Reviews Genetics* Nature Publishing Group, , 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrg2680>>. Acesso em: 8 out. 2019

DOBIN, A.; DAVIS, C.A.; SCHLESINGER, F.; DRENKOW, J.; ZALESKI, C.; JHA, S.; BATUT, P.; CHAISSON, M.; GINGERAS, T.R. STAR: Ultrafast universal RNA-seq aligner. **Bioinformatics**, v.29, p.15–21, 2013. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts635.

DOIMO, M.; DESBATS, M.A.; CERQUA, C.; CASSINA, M.; TREVISSON, E.; SALVIATI, L. Genetics of coenzyme Q10 deficiency. **Molecular Syndromology**, v.5, p.156–162, 2014. DOI: 10.1159/000362826.

DU, Z.Q.; ZHAO, X.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association and haplotype analyses of positional candidate genes in five genomic regions linked to scrotal hernia in commercial pig lines. **PLoS ONE**, v.4,

p.e4837, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004837.

EVRONY, G.D.; CORDERO, D.R.; SHEN, J.; PARTLOW, J.N.; YU, T.W.; RODIN, R.E.; HILL, R.S.; COULTER, M.E.; LAM, A.T.N.; JAYARAMAN, D.; GERRELLI, D.; DIAZ, D.G.; SANTOS, C.; MORRISON, V.; GALLI, A.; TSCHULENA, U.; WIEMANN, S.; MARTEL, M.J.; SPOONER, B.; RYU, S.C.; ELHOSARY, P.C.; RICHARDSON, J.M.; TIERNEY, D.; ROBINSON, C.A.; CHIBBAR, R.; DIUDEA, D.; FOLKERTH, R.; WIEBE, S.; BARKOVICH, A.J.; MOCHIDA, G.H.; IRVINE, J.; LEMIRE, E.G.; BLAKLEY, P.; WALSH, C.A. Integrated genome and transcriptome sequencing identifies a noncoding mutation in the genome replication factor DONSON as the cause of microcephaly-micromelia syndrome. **Genome Research**, v.27, p.1323–1335, 2017. DOI: 10.1101/gr.219899.116.

FEDERICO, A.; CARDAIOLI, E.; POZZO, P. DA; FORMICHI, P.; GALLUS, G.N.; RADI, E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. **Journal of the Neurological Sciences**, v.322, p.254–262, 2012. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.030.

FERREIRA DE CAMARGO, G.M. The role of molecular genetics in livestock production. **Animal Production Science**, v.59, p.201, 2019. DOI: 10.1071/AN18013.

GARRIDO-MARAVER, J.; CORDERO, M.D.; OROPESA-AVILA, M.; FERNANDEZ VEGA, A.; LA MATA, M. DE; DELGADO PAVON, A.; ALCOCER-GOMEZ, E.; PEREZ CALERO, C.; VILLANUEVA PAZ, M.; ALANIS, M.; LAVERA, I. DE; COTAN, D.; SANCHEZ-ALCAZAR, J.A. **Clinical applications of coenzyme Q10** *Frontiers in Bioscience - Landmark* **Frontiers in Bioscience**, , 2014.

GILKES, D.M.; BAJPAI, S.; CHATURVEDI, P.; WIRTZ, D.; SEMENZA, G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. **The Journal of biological chemistry**, v.288, p.10819–29, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M112.442939.

GODFREY, R.; QUINLIVAN, R. Skeletal muscle disorders of glycogenolysis and glycolysis. **Nature Reviews Neurology**, v.12, p.393–402, 2016. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.75.

GOEBBELS, S.; NAVE, K.A. **Conditional mutagenesis in oligodendrocyte lineage cells**. [s.l.: s.n.]. v.1936 249–274p. DOI: 10.1007/978-1-4939-9072-6\_15.

GORRES, K.L.; RAINES, R.T. Prolyl 4-hydroxylase. **Critical reviews in**

**biochemistry and molecular biology**, v.45, p.106–24, 2010. DOI: 10.3109/10409231003627991.

GRIMAL, S.; PUECH, S.; WAGENER, R.; VENTÉO, S.; CARROLL, P.; FICHARD-CARROLL, A. Collagen XXVIII is a distinctive component of the peripheral nervous system nodes of Ranvier and surrounds nonmyelinating glial cells. **GLIA**, v.58, p.1977–1987, 2010. DOI: 10.1002/glia.21066.

GRINDFLEK, E.; MOE, M.; TAUBERT, H.; SIMIANER, H.; LIEN, S.; MOEN, T. Genome-wide linkage analysis of inguinal hernia in pigs using affected sib pairs. **BMC Genetics**, v.7, p.25, 2006. DOI: 10.1186/1471-2156-7-25.

GUO, Y.; LONG, J.; HE, J.; LI, C.I.; CAI, Q.; SHU, X.O.; ZHENG, W.; LI, C. Exome sequencing generates high quality data in non-target regions. **BMC Genomics**, v.13, p.194, 2012. DOI: 10.1186/1471-2164-13-194.

HARA, M.R.; AGRAWAL, N.; KIM, S.F.; CASCIO, M.B.; FUJIMURO, M.; OZEKI, Y.; TAKAHASHI, M.; CHEAH, J.H.; TANKOU, S.K.; HESTER, L.D.; FERRIS, C.D.; HAYWARD, S.D.; SNYDER, S.H.; SAWA, A. S-nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding. **Nature Cell Biology**, v.7, p.665–674, 2005. DOI: 10.1038/ncb1268.

HENGARTNER, M.O. **The biochemistry of apoptosis** Nature Publishing Group, , 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/35037710>>. Acesso em: 14 out. 2019

HOSGOR, M.; KARACA, I.; OZER, E.; ERDAG, G.; ULUKUS, C.; FESCEKOGLU, O.; AIKAWA, M. The role of smooth muscle cell differentiation in the mechanism of obliteration of processus vaginalis. **Journal of Pediatric Surgery**, v.39, p.1018–1023, 2004. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.03.056.

HUDSON, B.G.; REEDERS, S.; TRYGGVASON, K. Type IV Collagen: Structure, Gene Organization, and Role in Human Diseases. **Journal of Biological Chemistry**, v.238, p.26003–036, 1993. DOI: 10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76.

KNOL, E.F.; NIELSEN, B.; KNAP, P.W. Genomic selection in commercial pig breeding. **Animal Frontiers**, v.6, p.15–22, 2016. DOI: 10.2527/af.2016-0003.

LAGO, L.; NERY DA SILVA, A.; ZANELLA, E.; GROKE MARQUES, M.; PEIXOTO, J.; SILVA, M. DA; LEDUR, M.; ZANELLA, R.; LAGO, L.V.; NERY DA SILVA, A.; ZANELLA, E.L.; GROKE MARQUES, M.; PEIXOTO, J.O.; SILVA,

M.V.G.B. DA; LEDUR, M.C.; ZANELLA, R. Identification of Genetic Regions Associated with Scrotal Hernias in a Commercial Swine Herd. **Veterinary Sciences**, v.5, p.15, 2018. DOI: 10.3390/vetsci5010015.

LEE, H.; HUANG, A.Y.; WANG, L.; YOON, A.J.; RENTERIA, G.; ESKIN, A.; SIGNER, R.H.; DORRANI, N.; NIEVES-RODRIGUEZ, S.; WAN, J.; DOUINE, E.D.; WOODS, J.D.; DELL'ANGELICA, E.C.; FOGEL, B.L.; MARTIN, M.G.; BUTTE, M.J.; PARKER, N.H.; WANG, R.T.; SHIEH, P.B.; WONG, D.A.; GALLANT, N.; SINGH, K.E.; TAVYEV ASHER, Y.J.; SINSHEIMER, J.S.; KRAKOW, D.; LOO, S.K.; ALLARD, P.; PAPP, J.C.; PALMER, C.G.S.; MARTINEZ-AGOSTO, J.A.; NELSON, S.F. Diagnostic utility of transcriptome sequencing for rare Mendelian diseases. **Genetics in Medicine**, 2019. DOI: 10.1038/s41436-019-0672-1.

LELIEVELD, S.H.; VELTMAN, J.A.; GILISSEN, C. **Novel bioinformatic developments for exome sequencing** *Human Genetics* Springer Berlin Heidelberg, , 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00439-016-1658-6>>. Acesso em: 17 out. 2019

LI, H.; DURBIN, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. **Bioinformatics**, v.25, p.1754–1760, 2009. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp324.

MANALAYSAY, J.G.; ANTONIO, N.D.; APILADO, R.L.R.; BAMBICO, J.F.; MINGALA, C.N. Screening of BCL-2 associated X protein gene polymorphism associated with scrotal hernia in domesticated swine using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, v.30, p.262–266, 2017. DOI: 10.5713/ajas.16.0022.

MAO, M.; ALAVI, M. V.; LABELLE-DUMAIS, C.; GOULD, D.B. Type IV Collagens and Basement Membrane Diseases: Cell Biology and Pathogenic Mechanisms. **Current Topics in Membranes**, v.76, p.61–116, 2015. DOI: 10.1016/bs.ctm.2015.09.002.

MASTELLOS, D.; LAMBRIS, J.D. Complement: More than a “guard” against invading pathogens? **Trends in Immunology**, v.23, p.485–491, 2002. DOI: 10.1016/S1471-4906(02)02287-1.

MATTSSON, P. **Prevalence of congenital defects in Swedish Hampshire, Landrace and Yorkshire pig breeds and opinions on their prevalence in Swedish**

**commercial herds**. 2011. 1–31p. Swedish University of Agricultural Sciences,

MCKENNA, A.; HANNA, M.; BANKS, E.; SIVACHENKO, A.; CIBULSKIS, K.; KERNYTSKY, A.; GARIMELLA, K.; ALTSHULER, D.; GABRIEL, S.; DALY, M.; DEPRISTO, M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. **Genome research**, v.20, p.1297–303, 2010. DOI: 10.1101/gr.107524.110.

MCLAREN, W.; GIL, L.; HUNT, S.E.; RIAT, H.S.; RITCHIE, G.R.S.; THORMANN, A.; FLICEK, P.; CUNNINGHAM, F. The Ensembl Variant Effect Predictor. **Genome Biology**, v.17, p.122, 2016. DOI: 10.1186/s13059-016-0974-4.

MCLENNAN, A.G. The Nudix hydrolase superfamily. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.63, p.123–143, 2006. DOI: 10.1007/s00018-005-5386-7.

MERKS, J.W.M.; MATHUR, P.K.; KNOL, E.F. New phenotypes for new breeding goals in pigs. **animal**, v.6, p.535–543, 2012. DOI: 10.1017/S1751731111002266.

MI, H.; MURUGANUJAN, A.; EBERT, D.; HUANG, X.; THOMAS, P.D. PANTHER version 14: More genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools. **Nucleic Acids Research**, v.47, p.D419–D426, 2019. DOI: 10.1093/nar/gky1038.

MILTENBERGER-MILTENYI, G.; SCHWARZBRAUN, T.; LÖSCHER, W.N.; WANSCHITZ, J.; WINDPASSINGER, C.; DUBA, H.C.; SEIDL, R.; ALBRECHT, G.; WEIRICH-SCHWAIGER, H.; ZOLLER, H.; UTERMANN, G.; AUER-GRUMBACH, M.; JANECKE, A.R. Identification and in silico analysis of 14 novel GJB1, MPZ and PMP22 gene mutations. **European Journal of Human Genetics**, v.17, p.1154–1159, 2009. DOI: 10.1038/ejhg.2009.29.

MOREIRA, P.I.; ZHU, X.; WANG, X.; LEE, H. GON; NUNOMURA, A.; PETERSEN, R.B.; PERRY, G.; SMITH, M.A. **Mitochondria: A therapeutic target in neurodegeneration** *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2010.

NAVE, K.A. **Myelination and support of axonal integrity by glia** *Nature* Nature Publishing Group, , 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature09614>>. Acesso em: 9 out. 2019

NYHUS, L.M.; KLEIN, M.S.; ROGERS, F.B. Inguinal hernia. **Current Problems in Surgery**, v.28, p.407–450, 1991. DOI: 10.1016/0011-3840(91)90028-N.

ÖBERG, S.; ANDRESEN, K.; ROSENBERG, J. Etiology of Inguinal Hernias: A Comprehensive Review. **Frontiers in Surgery**, v.4, p.52, 2017. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00052.

RAMSEY, S.A.; XU, T.; GOODALL, C.; RHODES, A.C.; KASHYAP, A.; HE, J.; BRACHA, S. Cross-species analysis of the canine and human bladder cancer transcriptome and exome. **Genes Chromosomes and Cancer**, v.56, p.328–343, 2017. DOI: 10.1002/gcc.22441.

ROBERT, C.; FUENTES-UTRILLA, P.; TROUP, K.; LOECHERBACH, J.; TURNER, F.; TALBOT, R.; ARCHIBALD, A.L.; MILEHAM, A.; DEEB, N.; HUME, D.A.; WATSON, M. Design and development of exome capture sequencing for the domestic pig (*Sus scrofa*). **BMC Genomics**, v.15, p.550, 2014. DOI: 10.1186/1471-2164-15-550.

ROBINSON, M.D.; MCCARTHY, D.J.; SMYTH, G.K. edgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. **Bioinformatics**, v.26, p.139–140, 2009. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp616.

ROMANO, G. DE S.; IBELLI, A.M.G.; LORENZETTI, W.R.; WEBER, T.; PEIXOTO, J. DE O.; CANTÃO, M.E.; MORES, M.A.Z.; MORÉS, N.; PEDROSA, V.B.; COUTINHO, L.L.; LEDUR, M.C. Inguinal Ring RNA Sequencing Reveals Downregulation of Muscular Genes Related to Scrotal Hernia in Pigs. **Genes** **2020**, Vol. **11**, Page **117**, v.11, p.117, 2020. DOI: 10.3390/GENES11020117.

SAMUELS, D.C.; HAN, L.; LI, J.; QUANGHU, S.; CLARK, T.A.; SHYR, Y.; GUO, Y. **Finding the lost treasures in exome sequencing data** **Trends in Genetics** Elsevier Current Trends, , 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952513001273#bib0025>>.

Acesso em: 9 set. 2019

SANNA-CERCHI, S.; KHAN, K.; WESTLAND, R.; KRITHIVASAN, P.; FIEVET, L.; RASOULY, H.M.; IONITA-LAZA, I.; CAPONE, V.P.; FASEL, D.A.; KIRYLUK, K.; KAMALAKARAN, S.; BODRIA, M.; OTTO, E.A.; SAMPSON, M.G.; GILLIES, C.E.; VEGA-WARNER, V.; VUKOJEVIC, K.; PEDIADITAKIS, I.; MAKAR, G.S.; MITROTTI, A.; VERBITSKY, M.; MARTINO, J.; LIU, Q.; NA, Y.J.; GOJ, V.; ARDISSINO, G.; GIGANTE, M.; GESUALDO, L.; JANEZCKO, M.; ZANIEW, M.; MENDELSON, C.L.; SHRIL, S.; HILDEBRANDT, F.; WIJK, J.A.E.



VAN; ARAPOVIC, A.; SARAGA, M.; ALLEGRI, L.; IZZI, C.; SCOLARI, F.; TASIC, V.; GHIGGERI, G.M.; LATOS-BIELENSKA, A.; MATERNA-KIRYLUK, A.; MANE, S.; GOLDSTEIN, D.B.; LIFTON, R.P.; KATSANIS, N.; DAVIS, E.E.; GHARAVI, A.G. Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. **American Journal of Human Genetics**, v.101, p.789–802, 2017. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.018.

SEN, N.; HARA, M.R.; KORNBERG, M.D.; CASCIO, M.B.; BAE, B.-I.; SHAHANI, N.; THOMAS, B.; DAWSON, T.M.; DAWSON, V.L.; SNYDER, S.H.; SAWA, A. Nitric oxide-induced nuclear GAPDH activates p300/CBP and mediates apoptosis. **Nature Cell Biology**, v.10, p.866–873, 2008. DOI: 10.1038/ncb1747.

SEVILLANO, C.A.; LOPES, M.S.; HARLIZIUS, B.; HANENBERG, E.H.A.T.; KNOL, E.F.; BASTIAANSEN, J.W.M. Genome-wide association study using deregressed breeding values for cryptorchidism and scrotal/inguinal hernia in two pig lines. **Genetics, selection, evolution : GSE**, v.47, p.18, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0096-6.

SHY, M.E.; GARBERN, J.Y.; KAMHOLZ, J. **Hereditary motor and sensory neuropathies: A biological perspective** *Lancet Neurology* Elsevier, , 2002. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444220200042X?via%3Dihub>>  
. Acesso em: 8 out. 2019

SUPEK, F.; BOŠNJAK, M.; ŠKUNCA, N.; ŠMUC, T. Revigo summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. **PLoS ONE**, v.6, p.e21800, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0021800.

SURAVAJHALA, P.; KOGELMAN, L.J.A.; KADARMIDEEN, H.N. Multi-omic data integration and analysis using systems genomics approaches: methods and applications in animal production, health and welfare. **Genetics Selection Evolution**, v.48, p.38, 2016. DOI: 10.1186/s12711-016-0217-x.

SZKLARCZYK, D.; FRANCESCHINI, A.; WYDER, S.; FORSLUND, K.; HELLER, D.; HUERTA-CEPAS, J.; SIMONOVIC, M.; ROTH, A.; SANTOS, A.; TSAFOU, K.P.; KUHN, M.; BORK, P.; JENSEN, L.J.; MERING, C. VON. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. **Nucleic Acids Research**, v.43, p.D447–D452, 2015. DOI: 10.1093/nar/gku1003.

TANYEL, F.C. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. **The Turkish journal of pediatrics**, v.46 Suppl, p.18–27, 2004.

TANYEL, F.C.; ERDEM, S.; BÜYÜKPAMUKÇU, N.; TAN, E. Smooth Muscle within Incomplete Obliterations of Processus vaginalis Lacks Apoptotic Nuclei. **Urologia Internationalis**, v.69, p.42–45, 2002. DOI: 10.1159/000064359.

TEGLA, C.A.; CUDRICI, C.; PATEL, S.; TRIPPE, R.; RUS, V.; NICULESCU, F.; RUS, H. Membrane attack by complement: The assembly and biology of terminal complement complexes. **Immunologic Research**, v.51, p.45–60, 2011. DOI: 10.1007/s12026-011-8239-5.

TURNER, S.P.; CAMERLINK, I.; BAXTER, E.M.; D'EATH, R.B.; DESIRE, S.; ROEHE, R. Breeding for pig welfare: Opportunities and challenges. **Advances in Pig Welfare**, p.399–414, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-08-101012-9.00012-5.

VISSCHER, P.M.; WRAY, N.R.; ZHANG, Q.; SKLAR, P.; MCCARTHY, M.I.; BROWN, M.A.; YANG, J. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. **The American Journal of Human Genetics**, v.101, p.5–22, 2017. DOI: 10.1016/J.AJHG.2017.06.005.

YUN, J.; OLKKOLA, S.; HÄNNINEN, M.-L.; OLIVIERO, C.; HEINONEN, M. The effects of amoxicillin treatment of newborn piglets on the prevalence of hernias and abscesses, growth and ampicillin resistance of intestinal coliform bacteria in weaned pigs. **PLOS ONE**, v.12, p.e0172150, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0172150.

ZAK, L.J.; GAUSTAD, A.H.; BOLARIN, A.; BROEKHUIJSE, M.L.W.J.; WALLING, G.A.; KNOL, E.F. Genetic control of complex traits, with a focus on reproduction in pigs. **Molecular Reproduction and Development**, v.84, p.1004–1011, 2017. DOI: 10.1002/mrd.22875.

ZHAO, X.; DU, Z.; VUKASINOVIC, N.; RODRIGUEZ, F.; CLUTTER, A.C.; ROTHSCHILD, M.F. Association of HOXA10 , ZFPM2 , and MMP2 genes with scrotal hernias evaluated via biological candidate gene analyses in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1006–1012, 2009. DOI: 10.2460/ajvr.70.8.1006.

ZHBANNIKOV, I.Y.; HUNTER, S.S.; FOSTER, J.A.; SETTLES, M.L. SeqyClean. In: PROCEEDINGS OF THE 8TH ACM INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOINFORMATICS, COMPUTATIONAL BIOLOGY, AND

HEALTH INFORMATICS - ACM-BCB '172017, New York, New York, USA. **Anais.**  
New York, New York, USA: ACM Press, 2017. Disponível em:  
<<http://dl.acm.org/citation.cfm?doi=3107411.3107446>>. Acesso em: 30 abr. 2019 DOI:  
10.1145/3107411.3107446.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da hérnia escrotal ser uma característica complexa, controlada por vários genes, a integração de metodologias genômicas propiciou o aumento na eficiência da elucidação de genes e mecanismos genéticos relacionados ao acometimento dessa anomalia em suínos. Este estudo mostrou genes e variantes importantes nos genes, contribuindo para uma melhor compreensão da etiologia das hérnias escrotais em suínos. Baseado nos conhecimentos gerados, posteriormente poderá ser desenvolvido um método de diagnóstico de suínos (machos e fêmeas) portadores de alelos que predisõem ao aparecimento de hérnia escrotal, visando direcionar as decisões de seleção e acasalamento para reduzir a incidência da hérnia escrotal, possibilitando a seleção mais confiável de matrizes.

Os dados do transcriptoma do anel inguinal dos suínos, permitiram melhor entendimento do conhecimento metabólico e fisiológico da patologia da hérnia por meio da análise funcional, possibilitando associar diversos genes que influenciam a hérnia escrotal a vias e redes genéticas que atuam em conjunto na regulação biológica desse defeito. A partir desses dados, foi possível observar que, o perfil de expressão de vários genes no transcriptoma do anel inguinal (*MYBPC1*, *BOK*, *SLC25A4*, *SLC8A3*, *DES*, *TPM2*, *MAP1CL3C* e *FGF1*), encontrado neste estudo, poderiam explicar alterações patológicas, como a redução do conteúdo de cálcio na célula e a presença de músculo liso, além da diminuição da diferenciação do músculo liso, levando a menor taxa de apoptose e contração muscular da região do canal inguinal, predispondo os suínos a hérnia escrotal.

A utilização do sequenciamento completo do exoma permitiu a descoberta de novas variantes de DNA. Além disso, as variantes identificadas no exoma, combinadas com o conhecimento do transcriptoma, possibilitaram a melhor compreensão dos efeitos biológicos resultantes das variantes genéticas. Variantes em genes relacionados à diferenciação do músculo liso (*C8B*), formação de colágeno (*P4HA2*), neurogênese (*PDSSI*, *MYRF*, *MPZ*), contração muscular (*NUDT22*) e apoptose (*GAPDH*) estavam presentes em suínos com hérnia escrotal. Assim, o possível desequilíbrio das proporções de colágeno no tecido inguinal, a não obliteração do *processus vaginalis*, alterações na neurogênese, bem como a baixa contração da região inguinal podem predispor os animais à hérnia escrotal.

## **ANEXOS**

---

## **CAPÍTULO 01**

---

**Sequenciamento do RNA do anel inguinal revela a menor expressão de genes musculares relacionados à hérnia escrotal em suínos**

**Arquivo Suplementar 1.** Lista de todos os genes diferencialmente expressos entre suínos normais e afetados por hérnia escrotal. Apresentando o Ensembl Gene ID, Log<sub>2</sub>FC (log2-fold change), logCPM (log2counts-per-million), LR (likelihood ratio statistics), pValor, FDR (false discovery rate), nome, descrição e tipo de cada gene.

GENES SUPER EXPRESSOS								
Ensembl Gene ID	Log <sub>2</sub> FC	Log CPM	LR	PValue	FDR	Gene ID	Descrição do gene	
ENSSSCG00000010190	-13.41	11.45	42.80	6.05E-11	4.80E-08	ACTA1	Actin, alpha skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000000866	-13.28	7.37	55.19	1.09E-13	2.95E-10	MYBPC1	myosin binding protein C, slow type	protein_coding
ENSSSCG00000016157	-12.91	9.23	42.43	7.33E-11	4.82E-08	MYL1	myosin light chain 1/3, skeletal muscle isoform	protein_coding
ENSSSCG00000032720	-12.25	4.02	35.76	2.23E-09	4.94E-07	SMPX	Small muscular protein	protein_coding
ENSSSCG00000014324	-11.85	5.21	37.70	8.25E-10	2.27E-07	MYOT	myotilin	protein_coding
ENSSSCG00000031903	-11.61	8.37	39.11	4.00E-10	1.28E-07	TNNT3	Troponin T, fast skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000039710	-11.33	5.43	46.36	9.84E-12	1.33E-08	MYL2	myosin regulatory light chain 2, ventricular/cardiac muscle isoform	protein_coding
ENSSSCG00000013354	-11.24	4.60	35.13	3.09E-09	6.61E-07	CSRP3	cysteine and glycine-rich protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000011325	-10.96	2.73	41.62	1.11E-10	5.96E-08	MYL3	myosin light chain 3	protein_coding
ENSSSCG00000029441	-10.78	10.55	33.14	8.56E-09	1.59E-06	MYH2	myosin-2	protein_coding
ENSSSCG00000016640	-10.41	3.79	32.17	1.42E-08	2.33E-06	PPP1R3A	protein phosphatase 1 regulatory subunit 3A	protein_coding
ENSSSCG00000024061	-10.28	3.64	45.03	1.94E-11	2.38E-08	TNNI1	troponin I, slow skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000010304	-10.26	6.82	41.88	9.73E-11	5.47E-08	MYOZ1	Myozenin-1	protein_coding
ENSSSCG00000036018	-10.26	3.66	41.48	1.19E-10	5.96E-08	APOBEC2	apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 2	protein_coding
ENSSSCG00000033260	-9.93	7.94	43.93	3.41E-11	3.06E-08	TNNI2	troponin I, fast skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000029311	-9.87	3.97	37.19	1.07E-09	2.68E-07	MYPN	myopalladin	protein_coding
ENSSSCG00000038323	-9.78	6.24	39.08	4.06E-10	1.28E-07	ACTN3	actinin alpha 3 (gene/pseudogene)	protein_coding
ENSSSCG00000035429	-9.70	3.10	34.84	3.58E-09	7.56E-07			protein_coding
ENSSSCG00000016397	-9.66	8.26	35.58	2.45E-09	5.34E-07	NEB	nebulin	protein_coding

ENSSSCG00000002029	-9.56	5.91	47.74	4.88E-12	7.31E-09	MYH7	Myosin-7	protein_coding
ENSSSCG00000015917	-9.50	8.03	34.17	5.05E-09	1.03E-06	XIRP2	xin actin binding repeat containing 2	protein_coding
ENSSSCG00000034015	-9.49	4.75	29.99	4.35E-08	5.99E-06			pseudogene
ENSSSCG00000007805	-9.37	6.71	41.20	1.37E-10	6.20E-08	ATP2A1	sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1	protein_coding
ENSSSCG00000006311	-9.13	2.51	32.98	9.33E-09	1.70E-06	DUSP27	dual specificity phosphatase 27, atypical	protein_coding
ENSSSCG00000036235	-8.78	5.43	52.46	4.38E-13	9.86E-10			protein_coding
ENSSSCG00000040643	-8.76	2.15	33.88	5.85E-09	1.14E-06	CAV3	Caveolin-3	protein_coding
ENSSSCG00000007424	-8.74	7.86	38.06	6.86E-10	1.97E-07	TNNC2	troponin C, skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000008215	-8.68	3.28	29.11	6.84E-08	8.39E-06	SMYD1	histone-lysine N-methyltransferase SMYD1	protein_coding
ENSSSCG00000010461	-8.59	5.34	29.54	5.47E-08	7.17E-06	ANKRD1	Ankyrin repeat domain-containing protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000029651	-8.52	6.43	35.95	2.02E-09	4.54E-07	SLN	sarcolipin	protein_coding
ENSSSCG00000036132	-8.40	9.27	47.98	4.31E-12	7.27E-09	CKM	creatine kinase M-type	protein_coding
ENSSSCG00000032838	-8.36	2.96	27.48	1.58E-07	1.70E-05	MYOZ2	myozenin-2	protein_coding
ENSSSCG00000033049	-8.35	6.99	37.58	8.75E-10	2.36E-07	KLHL41	kelch like family member 41	protein_coding
ENSSSCG00000004803	-8.02	4.34	40.97	1.54E-10	6.32E-08	ACTC1	actin, alpha cardiac muscle 1	protein_coding
ENSSSCG00000017500	-7.90	5.28	39.07	4.08E-10	1.28E-07	TCAP	telethonin	protein_coding
ENSSSCG00000015747	-7.76	5.47	57.09	4.16E-14	1.40E-10			protein_coding
ENSSSCG00000010144	-7.72	7.31	37.33	9.98E-10	2.59E-07	ACTN2	alpha-actinin-2	protein_coding
ENSSSCG00000006754	-7.67	4.75	32.94	9.51E-09	1.71E-06	AMPD1	AMP deaminase 1	protein_coding
ENSSSCG00000017904	-7.66	8.82	38.43	5.69E-10	1.71E-07	ENO3	beta-enolase	protein_coding
ENSSSCG00000003832	-7.64	6.85	19.20	1.18E-05	7.06E-04	TACSTD2	tumor associated calcium signal transducer 2	protein_coding
ENSSSCG00000003218	-7.63	7.26	30.45	3.43E-08	5.09E-06	MYBPC2	myosin binding protein C, fast type	protein_coding
ENSSSCG00000036052	-7.62	5.06	28.23	1.08E-07	1.22E-05			protein_coding
ENSSSCG00000010359	-7.53	5.49	39.57	3.16E-10	1.09E-07			protein_coding
ENSSSCG00000020785	-7.45	8.65	72.91	1.35E-17	6.09E-14	DES	Desmin	protein_coding
ENSSSCG00000006829	-7.42	3.99	32.65	1.10E-08	1.94E-06	SYPL2	synaptophysin like 2	protein_coding
ENSSSCG00000018003	-7.33	5.69	22.58	2.01E-06	1.54E-04	MYH4	Myosin-4	protein_coding



ENSSSCG00000016605	-7.15	4.18	33.14	8.58E-09	1.59E-06	LMOD2	leiomodin 2	protein_coding
ENSSSCG00000013022	-7.06	8.13	50.29	1.33E-12	2.56E-09	PYGM	glycogen phosphorylase, muscle associated	protein_coding
ENSSSCG00000016720	-7.04	6.04	40.57	1.90E-10	7.53E-08	PGAM2	phosphoglycerate mutase 2	protein_coding
ENSSSCG00000035729	-7.03	3.96	36.95	1.21E-09	2.92E-07	MYOZ3	myozenin-3	protein_coding
ENSSSCG00000007485	-6.97	3.76	30.54	3.27E-08	4.95E-06	BCAS1	breast carcinoma-amplified sequence 1	protein_coding
ENSSSCG00000007757	-6.97	3.42	29.55	5.46E-08	7.17E-06	TRIM72	tripartite motif containing 72	protein_coding
ENSSSCG00000001487	-6.96	4.03	17.07	3.61E-05	1.84E-03	KLHL31	kelch like family member 31	protein_coding
ENSSSCG00000040401	-6.96	7.17	36.42	1.59E-09	3.68E-07	EEF1A2	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2	protein_coding
ENSSSCG00000011286	-6.75	2.05	32.35	1.29E-08	2.21E-06	KLHL40	kelch like family member 40	protein_coding
ENSSSCG00000018005	-6.68	5.76	19.17	1.20E-05	7.12E-04	MYH8	myosin heavy chain 8	protein_coding
ENSSSCG00000024784	-6.68	4.97	22.89	1.72E-06	1.35E-04	CACNA1S	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S	protein_coding
ENSSSCG00000033489	-6.68	2.61	29.25	6.36E-08	8.03E-06	C10orf71	chromosome 10 open reading frame 71	protein_coding
ENSSSCG00000031423	-6.36	5.45	18.62	1.59E-05	9.14E-04	UPK3A	uroplakin 3A	protein_coding
ENSSSCG00000011287	-6.35	3.24	44.23	2.92E-11	2.90E-08	HHATL	hedgehog acyltransferase like	protein_coding
ENSSSCG00000017271	-6.30	2.86	23.72	1.11E-06	9.70E-05	CACNG1	Voltage-dependent calcium channel gamma-1 subunit	protein_coding
ENSSSCG00000010455	-6.22	4.70	30.51	3.33E-08	4.99E-06	SLC16A12	solute carrier family 16 member 12	protein_coding
ENSSSCG00000006390	-6.11	6.29	38.20	6.38E-10	1.87E-07	CASQ1	calsequestrin-1 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000004094	-6.04	1.05	28.39	9.90E-08	1.15E-05	PPP1R14C	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14C	protein_coding
ENSSSCG00000037457	-6.01	3.74	42.42	7.35E-11	4.82E-08	HSPB7	heat shock protein beta-7	protein_coding
ENSSSCG00000038607	-5.96	2.30	29.63	5.22E-08	7.05E-06	GADL1	glutamate decarboxylase like 1	protein_coding
ENSSSCG00000008294	-5.95	7.95	40.08	2.43E-10	9.12E-08	ACTG2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	protein_coding
ENSSSCG00000036948	-5.92	3.81	14.20	1.64E-04	6.14E-03			protein_coding
ENSSSCG00000025353	-5.90	4.16	40.99	1.53E-10	6.32E-08	TNNT1	Troponin T, slow skeletal muscle	protein_coding
ENSSSCG00000036534	-5.88	4.94	26.69	2.38E-07	2.40E-05	MYOM3	myomesin 3	protein_coding
ENSSSCG00000014128	-5.77	3.55	32.22	1.38E-08	2.30E-06	CKMT2	creatine kinase S-type, mitochondrial	protein_coding

ENSSSCG0000004492	-5.76	3.95	23.21	1.45E-06	1.20E-04	SLC14A1	solute carrier family 14 member 1 (Kidd blood group)	protein_coding
ENSSSCG00000036976	-5.75	2.66	33.31	7.86E-09	1.49E-06			protein_coding
ENSSSCG00000010303	-5.71	3.36	23.33	1.37E-06	1.15E-04	SYNPO2L	synaptopodin 2 like	protein_coding
ENSSSCG00000021527	-5.64	3.80	13.18	2.83E-04	9.40E-03	ATP10B	ATPase phospholipid transporting 10B (putative)	protein_coding
ENSSSCG00000032657	-5.55	2.68	26.53	2.60E-07	2.58E-05	RPL3L	ribosomal protein L3 like	protein_coding
ENSSSCG00000003894	-5.50	5.08	23.44	1.29E-06	1.10E-04	CYP4B1	cytochrome P450 family 4 subfamily B member 1	protein_coding
ENSSSCG00000011441	-5.43	4.70	36.40	1.61E-09	3.68E-07	TNNC1	Troponin C, slow skeletal and cardiac muscles	protein_coding
ENSSSCG00000014137	-5.37	1.92	27.25	1.79E-07	1.87E-05	HAPLN1	hyaluronan and proteoglycan link protein 1 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000001715	-5.22	4.50	19.87	8.27E-06	5.24E-04	ENPP5	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 5 (putative)	protein_coding
ENSSSCG00000024676	-5.16	2.79	24.67	6.81E-07	6.05E-05	SRPK3	SRSF protein kinase 3	protein_coding
ENSSSCG00000000253	-5.16	3.90	23.04	1.59E-06	1.27E-04	KRT18	keratin 18	protein_coding
ENSSSCG00000036274	-5.13	4.15	16.43	5.04E-05	2.41E-03		UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000009856	-5.13	0.25	37.85	7.64E-10	2.15E-07	NOS1	nitric oxide synthase 1	protein_coding
ENSSSCG00000008115	-5.11	4.44	27.62	1.48E-07	1.61E-05			protein_coding
ENSSSCG00000010947	-5.09	3.24	22.50	2.10E-06	1.60E-04	FBP2	fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2	protein_coding
ENSSSCG00000002277	-5.09	3.21	22.11	2.57E-06	1.92E-04	SPTB	spectrin beta, erythrocytic	protein_coding
ENSSSCG00000012780	-5.04	1.95	31.10	2.45E-08	3.89E-06	PLXNB3	plexin B3	protein_coding
ENSSSCG00000007949	-4.95	5.26	39.89	2.69E-10	9.81E-08	SRL	sarcalumenin	protein_coding
ENSSSCG00000006174	-4.95	3.31	39.43	3.39E-10	1.14E-07	JPH1	junctophilin 1	protein_coding
ENSSSCG00000025592	-4.89	4.22	10.57	1.15E-03	2.71E-02	TP63	tumor protein p63	protein_coding
ENSSSCG00000016200	-4.88	2.12	37.24	1.04E-09	2.66E-07	PRKAG3	5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-3	protein_coding
ENSSSCG00000022209	-4.87	2.25	42.07	8.81E-11	5.41E-08	ITGB1BP2	integrin beta-1-binding protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000006352	-4.87	6.26	33.79	6.14E-09	1.18E-06	MPZ	myelin protein zero	protein_coding

ENSSSCG00000039204	-4.82	-0.34	30.80	2.86E-08	4.38E-06	SOST	sclerostin	protein_coding
ENSSSCG00000011508	-4.64	3.45	23.24	1.43E-06	1.19E-04	LMOD3	leiomodin 3	protein_coding
ENSSSCG00000009709	-4.63	3.06	18.46	1.74E-05	9.82E-04	MFAP3L	microfibril associated protein 3 like	protein_coding
ENSSSCG00000017005	-4.62	4.30	42.39	7.49E-11	4.82E-08	KCNMB1	potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1	protein_coding
ENSSSCG00000011885	-4.62	1.94	31.75	1.75E-08	2.85E-06	FBXO40	F-box protein 40	protein_coding
ENSSSCG00000039341	-4.61	5.11	15.03	1.06E-04	4.36E-03		estrogen sulfotransferase	protein_coding
ENSSSCG00000008976	-4.60	2.57	18.56	1.65E-05	9.42E-04	ART3	ecto-ADP-ribosyltransferase 3 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000027684	-4.58	2.35	20.85	4.96E-06	3.41E-04	TRIM63	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63	protein_coding
ENSSSCG00000010809	-4.51	1.12	25.45	4.55E-07	4.21E-05	BRINP3	BMP/retinoic acid inducible neural specific 3	protein_coding
ENSSSCG00000009644	-4.47	6.23	10.81	1.01E-03	2.47E-02	ADAM28	ADAM metallopeptidase domain 28	protein_coding
ENSSSCG00000011646	-4.46	1.90	42.69	6.40E-11	4.80E-08	KY	kyphoscoliosis peptidase	protein_coding
ENSSSCG00000024666	-4.42	2.94	10.03	1.54E-03	3.35E-02		FXD domain-containing ion transport regulator 3 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000031904	-4.39	1.62	20.81	5.07E-06	3.47E-04	UGT8	2-hydroxyacylsphingosine 1-beta-galactosyltransferase	protein_coding
ENSSSCG00000007231	-4.38	3.73	18.16	2.03E-05	1.11E-03	MYLK2	myosin light chain kinase 2	protein_coding
ENSSSCG00000006888	-4.37	2.31	21.75	3.11E-06	2.27E-04	SLC44A3	solute carrier family 44 member 3	protein_coding
ENSSSCG00000011397	-4.34	0.53	21.68	3.22E-06	2.33E-04	SLC38A3	solute carrier family 38 member 3	protein_coding
ENSSSCG00000002754	-4.33	6.41	19.27	1.13E-05	6.86E-04	NQO1	NAD(P)H dehydrogenase	protein_coding
ENSSSCG00000031023	-4.32	5.03	17.67	2.63E-05	1.39E-03			protein_coding
ENSSSCG00000011043	-4.26	3.31	19.45	1.03E-05	6.36E-04	C1QL3	complement C1q like 3	protein_coding
ENSSSCG00000014443	-4.26	3.75	32.39	1.26E-08	2.19E-06	CAMK2A	calcium/calmodulin dependent protein kinase II alpha	protein_coding
ENSSSCG00000039506	-4.24	3.06	28.24	1.07E-07	1.22E-05			protein_coding
ENSSSCG00000011723	-4.24	3.81	44.26	2.88E-11	2.90E-08	MME	membrane metalloendopeptidase	protein_coding
ENSSSCG00000004399	-4.16	0.84	17.25	3.27E-05	1.69E-03	SLC22A16	solute carrier family 22 member 16	protein_coding
ENSSSCG00000006141	-4.15	7.90	29.33	6.11E-08	7.88E-06	CA3	Carbonic anhydrase 3	protein_coding
ENSSSCG00000007849	-4.12	0.81	30.25	3.79E-08	5.45E-06	CRYM	crystallin mu	protein_coding

ENSSSCG00000029275	-4.12	2.38	23.13	1.51E-06	1.24E-04	PPARGC1A	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha	protein_coding
ENSSSCG00000034754	-4.12	2.76	12.73	3.60E-04	1.13E-02	PLEKHS1	pleckstrin homology domain containing S1	protein_coding
ENSSSCG00000006245	-4.04	2.44	41.31	1.30E-10	6.20E-08	SDR16C5	epidermal retinol dehydrogenase 2	protein_coding
ENSSSCG00000012363	-4.03	2.36	27.16	1.87E-07	1.93E-05	HEPH	hephaestin	protein_coding
ENSSSCG00000000146	-4.02	9.20	30.31	3.69E-08	5.36E-06	MYH11	myosin heavy chain 11	protein_coding
ENSSSCG00000016516	-4.01	2.60	19.97	7.89E-06	5.07E-04	ATP6V0A4	ATPase H+ transporting V0 subunit a4	protein_coding
ENSSSCG00000014827	-3.93	1.52	19.77	8.72E-06	5.50E-04	PLEKHB1	pleckstrin homology domain-containing family B member 1	protein_coding
ENSSSCG00000007909	-3.91	5.05	18.26	1.93E-05	1.07E-03	ABAT	4-aminobutyrate aminotransferase, mitochondrial	protein_coding
ENSSSCG00000017282	-3.87	2.37	20.11	7.30E-06	4.74E-04	SCN4A	sodium voltage-gated channel alpha subunit 4	protein_coding
ENSSSCG00000005316	-3.86	9.36	32.31	1.32E-08	2.22E-06	TPM2	tropomyosin beta chain	protein_coding
ENSSSCG00000029471	-3.85	3.21	12.91	3.27E-04	1.05E-02	STAC3	SH3 and cysteine rich domain 3	protein_coding
ENSSSCG00000002467	-3.84	3.47	36.64	1.42E-09	3.36E-07	ASB2	ankyrin repeat and SOCS box containing 2	protein_coding
ENSSSCG00000011894	-3.81	1.07	21.75	3.10E-06	2.27E-04	POPDC2	popeye domain-containing protein 2	protein_coding
ENSSSCG000000033537	-3.81	2.81	14.35	1.52E-04	5.78E-03			lincRNA
ENSSSCG00000010522	-3.76	1.52	13.89	1.94E-04	7.07E-03	ANKRD2	ankyrin repeat domain 2	protein_coding
ENSSSCG000000000298	-3.75	4.42	26.73	2.34E-07	2.37E-05	PPP1R1A	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1A	protein_coding
ENSSSCG000000002847	-3.74	4.55	16.34	5.31E-05	2.51E-03	GPT2	glutamic--pyruvic transaminase 2	protein_coding
ENSSSCG00000013614	-3.73	7.01	43.21	4.93E-11	4.16E-08	CNN1	calponin-1	protein_coding
ENSSSCG000000031087	-3.73	1.17	29.09	6.90E-08	8.39E-06			protein_coding
ENSSSCG00000014238	-3.69	1.93	28.62	8.83E-08	1.04E-05	PRDM6	PR/SET domain 6	protein_coding
ENSSSCG00000026098	-3.63	5.66	17.52	2.84E-05	1.48E-03	CMYA5	cardiomyopathy-associated protein 5	protein_coding
ENSSSCG00000039186	-3.61	3.17	13.06	3.01E-04	9.89E-03	RAB25	RAB25, member RAS oncogene family	protein_coding
ENSSSCG00000038455	-3.60	1.97	23.16	1.49E-06	1.23E-04	RBM24	RNA binding motif protein 24	protein_coding
ENSSSCG00000026894	-3.57	3.29	20.47	6.06E-06	4.05E-04	NFE2L3	nuclear factor, erythroid 2 like 3	protein_coding
ENSSSCG00000011680	-3.53	4.56	11.30	7.74E-04	2.06E-02	PLS1	plastin 1	protein_coding

ENSSSCG00000014029	-3.52	4.09	18.75	1.49E-05	8.64E-04	COL23A1	collagen type XXIII alpha 1 chain	protein_coding
ENSSSCG00000002280	-3.48	2.49	12.80	3.47E-04	1.09E-02	RAB15	RAB15, member RAS oncogene family	protein_coding
ENSSSCG00000011747	-3.48	3.03	25.56	4.29E-07	3.99E-05	CLDN11	claudin-11	protein_coding
ENSSSCG00000000659	-3.48	2.28	15.68	7.51E-05	3.34E-03			protein_coding
ENSSSCG00000026068	-3.45	2.18	18.24	1.95E-05	1.07E-03	GRHL1	grainyhead like transcription factor 1	protein_coding
ENSSSCG00000003693	-3.45	5.10	27.32	1.73E-07	1.82E-05	MYOM1	myomesin 1	protein_coding
ENSSSCG00000012536	-3.43	3.39	26.24	3.02E-07	2.95E-05	PLP1	Myelin proteolipid protein	protein_coding
ENSSSCG00000001566	-3.39	-0.55	25.99	3.44E-07	3.34E-05	RAB44	RAB44, member RAS oncogene family	protein_coding
ENSSSCG00000014293	-3.37	2.37	16.83	4.09E-05	2.02E-03	FSTL4	follistatin like 4	protein_coding
ENSSSCG00000027875	-3.37	0.20	24.81	6.32E-07	5.69E-05	CA14	carbonic anhydrase 14	protein_coding
ENSSSCG00000006725	-3.33	2.69	11.97	5.42E-04	1.58E-02	TBX15	T-box 15	protein_coding
ENSSSCG00000015618	-3.28	2.95	10.90	9.64E-04	2.41E-02	LAMB3	laminin subunit beta 3	protein_coding
ENSSSCG00000006867	-3.26	2.28	14.51	1.39E-04	5.43E-03	LRRC39	leucine rich repeat containing 39	protein_coding
ENSSSCG00000006391	-3.25	5.28	40.34	2.13E-10	8.21E-08	ATP1A2	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2	protein_coding
ENSSSCG000000035402	-3.22	0.33	29.56	5.42E-08	7.17E-06	RGS9	regulator of G protein signaling 9	protein_coding
ENSSSCG000000034609	-3.18	2.04	12.27	4.61E-04	1.37E-02	RNF112	ring finger protein 112	protein_coding
ENSSSCG000000008150	-3.17	2.79	21.32	3.88E-06	2.75E-04	TMEM182	transmembrane protein 182	protein_coding
ENSSSCG000000036984	-3.15	2.40	29.30	6.19E-08	7.88E-06	GALR1	galanin receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000010212	-3.12	4.41	29.32	6.14E-08	7.88E-06			protein_coding
ENSSSCG000000031053	-3.11	6.25	26.89	2.15E-07	2.20E-05	S100A1	S100 calcium binding protein A1	protein_coding
ENSSSCG000000032115	-3.11	1.66	13.84	1.99E-04	7.17E-03	OSGIN1	oxidative stress induced growth inhibitor 1	protein_coding
ENSSSCG000000021222	-3.10	1.45	34.41	4.47E-09	9.29E-07		tryptase precursor	protein_coding
ENSSSCG000000015363	-3.10	2.14	11.32	7.66E-04	2.04E-02	AGR2	anterior gradient protein 2 homolog precursor	protein_coding
ENSSSCG000000011125	-3.09	4.39	12.24	4.68E-04	1.39E-02	GATA3	trans-acting T-cell-specific transcription factor GATA-3	protein_coding
ENSSSCG000000034213	-3.07	3.29	18.05	2.16E-05	1.17E-03	ACER2	alkaline ceramidase 2	protein_coding
ENSSSCG00000000791	-3.02	1.93	17.09	3.57E-05	1.83E-03	PDZRN4	PDZ domain containing ring finger 4	protein_coding

ENSSSCG00000009045	-3.01	4.59	44.17	3.01E-11	2.90E-08	HHIP	hedgehog interacting protein	protein_coding
ENSSSCG00000001485	-2.97	2.79	15.41	8.65E-05	3.75E-03	MLIP	muscular LMNA interacting protein	protein_coding
ENSSSCG00000010640	-2.96	5.71	14.69	1.27E-04	5.07E-03	NRAP	nebulin-related-anchoring protein	protein_coding
ENSSSCG00000004570	-2.96	9.45	30.23	3.84E-08	5.45E-06	TPM1	tropomyosin alpha-1 chain	protein_coding
ENSSSCG00000004191	-2.94	3.30	12.40	4.30E-04	1.29E-02	MOXD1	monooxygenase DBH like 1	protein_coding
ENSSSCG000000030395	-2.93	3.62	23.55	1.22E-06	1.05E-04	ASB5	ankyrin repeat and SOCS box containing 5	protein_coding
ENSSSCG00000023010	-2.93	3.60	28.76	8.19E-08	9.70E-06	TMOD1	tropomodulin 1	protein_coding
ENSSSCG00000015556	-2.92	3.40	16.66	4.46E-05	2.17E-03	LAMC2	laminin subunit gamma 2	protein_coding
ENSSSCG00000008965	-2.89	2.43	23.32	1.37E-06	1.15E-04			protein_coding
ENSSSCG00000003797	-2.88	4.04	15.73	7.32E-05	3.28E-03	DIRAS3	GTP-binding protein Di-Ras3	protein_coding
ENSSSCG00000013512	-2.88	7.41	14.40	1.48E-04	5.71E-03	PLIN4	perilipin 4	protein_coding
ENSSSCG000000031868	-2.87	2.29	15.78	7.11E-05	3.21E-03	XK	X-linked Kx blood group	protein_coding
ENSSSCG000000033344	-2.84	4.37	12.81	3.46E-04	1.09E-02	RF01973		misc_RNA
ENSSSCG00000006233	-2.84	0.39	20.44	6.14E-06	4.08E-04	CA8	carbonic anhydrase 8	protein_coding
ENSSSCG00000018007	-2.83	3.39	10.72	1.06E-03	2.54E-02	MYH3	myosin heavy chain 3	protein_coding
ENSSSCG00000023273	-2.82	3.33	11.38	7.44E-04	2.01E-02	SH3YL1	SH3 domain-containing YSC84-like protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000027404	-2.80	3.35	17.77	2.49E-05	1.32E-03	UNC93A	unc-93 homolog A	protein_coding
ENSSSCG00000006243	-2.79	3.96	22.60	2.00E-06	1.54E-04	PENK	proenkephalin	protein_coding
ENSSSCG00000028047	-2.78	4.21	30.01	4.30E-08	5.98E-06	DTNA	dystrobrevin alpha	protein_coding
ENSSSCG000000030113	-2.78	3.06	25.11	5.42E-07	4.91E-05	SHISA2	shisa family member 2	protein_coding
ENSSSCG00000015619	-2.78	1.54	16.23	5.60E-05	2.62E-03	CAMK1G	calcium/calmodulin-dependent protein kinase type 1G	protein_coding
ENSSSCG00000013043	-2.72	2.99	17.27	3.24E-05	1.68E-03	MACROD1	O-acetyl-ADP-ribose deacetylase MACROD1	protein_coding
ENSSSCG00000021059	-2.71	3.31	15.34	8.99E-05	3.84E-03	ADORA1	adenosine receptor A1	protein_coding
ENSSSCG000000032950	-2.69	5.12	20.53	5.87E-06	3.94E-04	SLC25A34	solute carrier family 25 member 34	protein_coding
ENSSSCG00000021624	-2.69	3.34	11.98	5.37E-04	1.57E-02	LAD1	ladinin 1	protein_coding
ENSSSCG000000039049	-2.68	2.76	9.12	2.53E-03	4.87E-02	MAP7	microtubule associated protein 7	protein_coding
ENSSSCG00000016047	-2.67	1.01	18.02	2.19E-05	1.18E-03	MSTN	Growth/differentiation factor 8	protein_coding

ENSSSCG00000003156	-2.66	3.91	15.74	7.27E-05	3.27E-03	HRC	histidine rich calcium binding protein	protein_coding
ENSSSCG00000004366	-2.66	2.60	20.10	7.34E-06	4.74E-04	BVES	blood vessel epicardial substance	protein_coding
ENSSSCG000000022815	-2.66	3.96	14.64	1.30E-04	5.19E-03	PYGB	glycogen phosphorylase B	protein_coding
ENSSSCG00000004280	-2.65	0.75	14.55	1.37E-04	5.38E-03	RIMS1	regulating synaptic membrane exocytosis 1	protein_coding
ENSSSCG00000017141	-2.65	0.22	16.99	3.75E-05	1.90E-03	AATK	apoptosis associated tyrosine kinase	protein_coding
ENSSSCG00000015796	-2.65	7.19	15.53	8.13E-05	3.58E-03	PDLIM3	PDZ and LIM domain protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000028530	-2.65	2.39	15.29	9.20E-05	3.90E-03	TMEM52	transmembrane protein 52	protein_coding
ENSSSCG00000007022	-2.64	3.93	13.98	1.84E-04	6.76E-03	ANK1	ankyrin 1	protein_coding
ENSSSCG00000000591	-2.62	0.00	14.49	1.41E-04	5.48E-03	PIK3C2G	phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase catalytic subunit type 2 gamma	protein_coding
ENSSSCG00000032374	-2.62	1.69	18.28	1.90E-05	1.07E-03	SULT1B1	sulfotransferase family 1B member 1	protein_coding
ENSSSCG00000009646	-2.60	1.02	16.14	5.90E-05	2.73E-03	ADAM7	ADAM metallopeptidase domain 7	protein_coding
ENSSSCG00000040513	-2.60	5.65	30.86	2.77E-08	4.30E-06	AQP3	aquaporin-3	protein_coding
ENSSSCG00000026945	-2.59	1.68	9.72	1.82E-03	3.79E-02	LRRC2	leucine-rich repeat-containing protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000021129	-2.59	6.41	18.97	1.33E-05	7.80E-04	PFKM	ATP-dependent 6-phosphofructokinase, muscle type	protein_coding
ENSSSCG00000016639	-2.59	2.01	14.75	1.22E-04	4.93E-03	FOXP2	forkhead box protein P2	protein_coding
ENSSSCG00000015901	-2.59	2.20	12.37	4.37E-04	1.31E-02	GRB14	growth factor receptor bound protein 14	protein_coding
ENSSSCG00000002835	-2.58	1.00	10.67	1.09E-03	2.59E-02	TOX3	TOX high mobility group box family member 3	protein_coding
ENSSSCG00000035521	-2.57	0.72	17.46	2.94E-05	1.53E-03	KLHL38	kelch like family member 38	protein_coding
ENSSSCG00000039673	-2.57	0.92	12.28	4.58E-04	1.37E-02	ASB16	ankyrin repeat and SOCS box containing 16	protein_coding
ENSSSCG00000035066	-2.55	5.48	22.30	2.33E-06	1.75E-04	MYOC	myocilin precursor	protein_coding
ENSSSCG00000032383	-2.54	3.54	17.59	2.75E-05	1.44E-03		uncharacterized protein LOC100514340	protein_coding
ENSSSCG00000016606	-2.53	1.10	12.64	3.77E-04	1.18E-02	ASB15	ankyrin repeat and SOCS box containing 15	protein_coding
ENSSSCG00000040707	-2.53	1.88	14.34	1.53E-04	5.78E-03	RASEF	RAS and EF-hand domain containing	protein_coding
ENSSSCG00000017372	-2.53	1.34	14.04	1.79E-04	6.57E-03	MPP3	membrane palmitoylated protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000029219	-2.53	4.60	33.99	5.53E-09	1.11E-06	SH3BGR	SH3 domain-binding glutamic acid-rich protein	protein_coding

ENSSSCG00000023333	-2.52	4.83	32.81	1.01E-08	1.80E-06	FCN2	ficolin-2 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000010529	-2.52	3.39	19.18	1.19E-05	7.10E-04	SFRP5	secreted frizzled-related protein 5 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000002140	-2.52	2.25	13.84	1.99E-04	7.17E-03			protein_coding
ENSSSCG000000034569	-2.52	3.77	13.86	1.97E-04	7.13E-03			protein_coding
ENSSSCG00000010974	-2.51	2.72	23.08	1.55E-06	1.25E-04	CNTFR	ciliary neurotrophic factor receptor	protein_coding
ENSSSCG000000022635	-2.51	0.87	13.75	2.09E-04	7.46E-03	BEX4	brain expressed X-linked 4	protein_coding
ENSSSCG000000032844	-2.49	1.15	13.63	2.22E-04	7.80E-03			protein_coding
ENSSSCG000000011618	-2.49	4.09	18.46	1.74E-05	9.82E-04	GATA2	endothelial transcription factor GATA-2	protein_coding
ENSSSCG00000010647	-2.49	1.34	16.23	5.61E-05	2.62E-03	ADRB1	beta-1 adrenergic receptor	protein_coding
ENSSSCG000000037334	-2.48	5.20	20.72	5.31E-06	3.62E-04	ADSSL1	adenylosuccinate synthetase isozyme 1	protein_coding
ENSSSCG000000040207	-2.47	0.20	20.94	4.73E-06	3.31E-04	P2RY2	P2Y purinoceptor 2	protein_coding
ENSSSCG00000000206	-2.47	2.41	12.84	3.40E-04	1.08E-02	FAIM2	Fas apoptotic inhibitory molecule 2	protein_coding
ENSSSCG00000010478	-2.47	1.04	10.26	1.36E-03	3.06E-02	FFAR4	cone cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit alpha'	protein_coding
ENSSSCG00000017343	-2.46	2.76	19.71	8.99E-06	5.65E-04	GFAP	glial fibrillary acidic protein	protein_coding
ENSSSCG000000040147	-2.46	-0.11	15.71	7.37E-05	3.29E-03	SHISA3	shisa family member 3	protein_coding
ENSSSCG00000004143	-2.45	4.12	11.35	7.56E-04	2.03E-02	TXLNB	taxilin beta	protein_coding
ENSSSCG000000039874	-2.45	4.26	25.20	5.17E-07	4.74E-05	CCL26	C-C motif chemokine 26 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000017144	-2.42	5.33	10.65	1.10E-03	2.62E-02	NPTX1	neuronal pentraxin 1	protein_coding
ENSSSCG000000008758	-2.42	0.80	9.26	2.34E-03	4.59E-02	SLC34A2	sodium-dependent phosphate transport protein 2B	protein_coding
ENSSSCG000000002315	-2.42	1.54	15.32	9.08E-05	3.87E-03	SLC8A3	solute carrier family 8 member A3	protein_coding
ENSSSCG00000011147	-2.41	5.46	15.35	8.92E-05	3.82E-03		aldo-keto reductase family 1 member C1	protein_coding
ENSSSCG00000000795	-2.41	2.68	10.96	9.30E-04	2.35E-02	ADAMTS20	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 20 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000015873	-2.40	3.22	9.59	1.96E-03	3.99E-02	ACVR1C	activin A receptor type 1C	protein_coding
ENSSSCG00000016131	-2.40	3.13	14.85	1.16E-04	4.72E-03	ADAM23	ADAM metalloproteinase domain 23	protein_coding
ENSSSCG000000036441	-2.40	3.02	12.41	4.27E-04	1.29E-02	PMP2	Myelin P2 protein	protein_coding
ENSSSCG000000031201	-2.40	5.26	39.74	2.90E-10	1.03E-07	LMOD1	leiomodoin 1	protein_coding



ENSSSCG00000012292	-2.39	0.14	16.00	6.35E-05	2.91E-03	SYP	synaptophysin	protein_coding
ENSSSCG00000036402	-2.38	7.49	27.22	1.81E-07	1.88E-05	MYL9	Myosin regulatory light polypeptide 9	protein_coding
ENSSSCG00000038077	-2.37	3.86	41.88	9.73E-11	5.47E-08	PPP1R14A	protein phosphatase 1 regulatory subunit 14A	protein_coding
ENSSSCG00000031216	-2.36	1.47	16.40	5.12E-05	2.43E-03	HS3ST6	heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 6	protein_coding
ENSSSCG00000004367	-2.36	1.93	11.36	7.52E-04	2.02E-02	POPDC3	popeye domain-containing protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000009661	-2.36	1.03	16.99	3.75E-05	1.90E-03	ADRA1A	alpha-1A adrenergic receptor	protein_coding
ENSSSCG00000010481	-2.34	3.59	19.65	9.30E-06	5.81E-04	LGI1	leucine rich glioma inactivated 1	protein_coding
ENSSSCG00000021220	-2.33	4.50	13.29	2.67E-04	8.99E-03	CKB	creatine kinase B-type	protein_coding
ENSSSCG00000022091	-2.33	0.99	9.19	2.44E-03	4.74E-02	SLITRK4	SLIT and NTRK like family member 4	protein_coding
ENSSSCG00000023915	-2.33	3.69	25.63	4.14E-07	3.89E-05	SLC2A4	solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4	protein_coding
ENSSSCG00000025483	-2.32	1.03	17.52	2.84E-05	1.48E-03	GREB1	growth regulation by estrogen in breast cancer 1	protein_coding
ENSSSCG00000008501	-2.31	2.86	14.95	1.11E-04	4.55E-03	VIT	vitrin	protein_coding
ENSSSCG00000011527	-2.31	4.07	26.43	2.73E-07	2.69E-05	CNTN4	contactin 4	protein_coding
ENSSSCG00000009364	-2.31	3.43	10.69	1.08E-03	2.57E-02	FREM2	FRAS1 related extracellular matrix protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000013864	-2.30	4.01	16.87	4.00E-05	1.99E-03	TMEM38A	transmembrane protein 38A	protein_coding
ENSSSCG00000015125	-2.30	4.38	10.38	1.27E-03	2.91E-02	NECTIN1	nectin-1 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000031717	-2.30	0.70	16.31	5.38E-05	2.53E-03	ADCY8	adenylate cyclase 8	protein_coding
ENSSSCG00000010447	-2.29	8.86	27.66	1.44E-07	1.59E-05	ACTA2	actin, aortic smooth muscle	protein_coding
ENSSSCG00000011831	-2.29	5.51	19.61	9.50E-06	5.91E-04	APOD	apolipoprotein D	protein_coding
ENSSSCG00000037534	-2.27	1.01	11.91	5.57E-04	1.60E-02	OPCML	opioid binding protein/cell adhesion molecule like	protein_coding
ENSSSCG00000012926	-2.27	7.48	10.78	1.03E-03	2.50E-02	PC	pyruvate carboxylase, mitochondrial	protein_coding
ENSSSCG00000015135	-2.27	5.89	18.36	1.83E-05	1.03E-03	SORL1	sortilin related receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000031988	-2.26	2.28	14.92	1.12E-04	4.58E-03	MYOCD	myocardin	protein_coding
ENSSSCG00000030998	-2.24	2.25	11.18	8.26E-04	2.15E-02	WIF1	wnt inhibitory factor 1 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000012276	-2.23	0.45	12.97	3.16E-04	1.03E-02	SYN1	synapsin-1	protein_coding

ENSSSCG00000003018	-2.22	6.24	10.89	9.67E-04	2.41E-02	LIPE	lipase E, hormone sensitive type	protein_coding
ENSSSCG00000016676	-2.22	1.34	13.02	3.09E-04	1.01E-02	INMT	indolethylamine N-methyltransferase	protein_coding
ENSSSCG00000015131	-2.22	0.84	13.26	2.71E-04	9.11E-03	GRIK4	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 4	protein_coding
ENSSSCG00000011579	-2.20	5.63	22.94	1.67E-06	1.32E-04	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	protein_coding
ENSSSCG00000013869	-2.17	2.35	9.10	2.55E-03	4.91E-02	CPAMD8	C3 and PZP like, alpha-2-macroglobulin domain containing 8	protein_coding
ENSSSCG00000003773	-2.17	2.54	10.67	1.09E-03	2.59E-02	AK5	adenylate kinase 5	protein_coding
ENSSSCG00000026453	-2.17	1.80	13.03	3.07E-04	1.00E-02	ACSM5	acyl-CoA synthetase medium chain family member 5	protein_coding
ENSSSCG00000008970	-2.17	1.82	9.64	1.90E-03	3.90E-02	CDKL2	cyclin dependent kinase like 2	protein_coding
ENSSSCG00000024644	-2.16	5.72	13.61	2.25E-04	7.83E-03	CIDEA	cell death activator CIDE-A	protein_coding
ENSSSCG00000036438	-2.15	4.00	37.41	9.59E-10	2.54E-07	GPX3	glutathione peroxidase 3 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000015914	-2.14	3.13	13.37	2.56E-04	8.75E-03	SCN7A	sodium voltage-gated channel alpha subunit 7	protein_coding
ENSSSCG00000016199	-2.14	4.35	29.00	7.23E-08	8.65E-06	CYP27A1	sterol 26-hydroxylase, mitochondrial	protein_coding
ENSSSCG00000005699	-2.14	6.42	37.12	1.11E-09	2.72E-07	HMCN2	hemacentin 2	protein_coding
ENSSSCG00000022364	-2.14	3.66	18.55	1.66E-05	9.44E-04	CPT1B	carnitine O-palmitoyltransferase 1, muscle isoform	protein_coding
ENSSSCG00000025085	-2.14	2.62	20.87	4.91E-06	3.40E-04	NEGR1	neuronal growth regulator 1	protein_coding
ENSSSCG00000011453	-2.13	6.02	20.30	6.61E-06	4.38E-04	ITIH4	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000010494	-2.11	6.53	40.99	1.53E-10	6.32E-08	SORBS1	sorbin and SH3 domain containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000040638	-2.09	4.31	10.17	1.43E-03	3.15E-02	DIO2	type II iodothyronine deiodinase	protein_coding
ENSSSCG00000040631	-2.09	8.92	9.12	2.53E-03	4.87E-02	LPL	lipoprotein lipase precursor	protein_coding
ENSSSCG00000006003	-2.09	5.21	10.39	1.26E-03	2.90E-02	MAL2	protein MAL2	protein_coding
ENSSSCG00000036076	-2.09	0.60	10.52	1.18E-03	2.75E-02	SAPCD1	suppressor APC domain containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000012167	-2.09	0.62	11.94	5.49E-04	1.59E-02	PHEX	phosphate-regulating neutral endopeptidase	protein_coding
ENSSSCG00000018513	-2.08	0.46	11.20	8.17E-04	2.14E-02	ssc-mir-145	ssc-mir-145	miRNA
ENSSSCG00000031649	-2.05	3.80	31.35	2.16E-08	3.47E-06	RNASE1	ribonuclease pancreatic precursor	protein_coding

ENSSSCG00000035533	-2.05	5.35	15.24	9.47E-05	3.98E-03	ANKRD39	ankyrin repeat domain 39	protein_coding
ENSSSCG0000001068	-2.05	5.13	27.41	1.64E-07	1.75E-05	CAP2	cyclase associated actin cytoskeleton regulatory protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000010348	-2.05	3.07	10.35	1.30E-03	2.93E-02	CDHR1	cadherin related family member 1	protein_coding
ENSSSCG00000022060	-2.05	1.59	9.93	1.62E-03	3.50E-02	RASSF10	Ras association domain family member 10	protein_coding
ENSSSCG00000006415	-2.04	3.32	17.97	2.25E-05	1.21E-03	CADM3	cell adhesion molecule 3	protein_coding
ENSSSCG00000036208	-2.03	2.40	15.56	7.98E-05	3.52E-03			protein_coding
ENSSSCG00000010992	-2.03	3.80	22.45	2.16E-06	1.63E-04		aquaporin-7	protein_coding
ENSSSCG00000030026	-2.02	2.37	10.82	1.00E-03	2.46E-02	SORCS1	sortilin related VPS10 domain containing receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000025188	-2.02	3.95	12.81	3.45E-04	1.09E-02	LEPR	leptin receptor precursor	protein_coding
ENSSSCG00000014113	-2.01	3.69	18.79	1.46E-05	8.49E-04	HOMER1	homer protein homolog 1	protein_coding
ENSSSCG00000010009	-2.01	-0.26	11.26	7.90E-04	2.09E-02	GAL3ST1	galactosylceramide sulfotransferase	protein_coding
ENSSSCG00000037106	-2.01	2.95	13.98	1.85E-04	6.77E-03	C2orf40	augurin precursor	protein_coding
ENSSSCG00000040779	-2.00	1.69	13.36	2.57E-04	8.75E-03			protein_coding
ENSSSCG00000026850	-2.00	2.76	12.40	4.29E-04	1.29E-02	SNCG	gamma-synuclein	protein_coding
ENSSSCG00000015297	-1.99	3.44	13.72	2.12E-04	7.52E-03	ADAM22	ADAM metallopeptidase domain 22	protein_coding
ENSSSCG00000006745	-1.99	3.07	9.67	1.87E-03	3.85E-02	CASQ2	calsequestrin 2	protein_coding
ENSSSCG00000036572	-1.99	1.12	9.58	1.97E-03	4.01E-02	BCO1	beta, beta-carotene 15,15'-dioxygenase	protein_coding
ENSSSCG00000036499	-1.98	1.83	9.47	2.09E-03	4.18E-02	LMO3	LIM domain only protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000015212	-1.98	2.28	15.69	7.46E-05	3.32E-03	FEZ1	fasciculation and elongation protein zeta 1	protein_coding
ENSSSCG00000034266	-1.98	4.77	27.76	1.37E-07	1.52E-05			protein_coding
ENSSSCG00000001846	-1.98	0.85	13.46	2.44E-04	8.40E-03	WDR93	WD repeat domain 93	protein_coding
ENSSSCG00000003366	-1.98	2.21	9.89	1.66E-03	3.53E-02	CHD5	chromodomain helicase DNA binding protein 5	protein_coding
ENSSSCG00000017792	-1.97	2.26	11.54	6.83E-04	1.87E-02	CORO6	coronin 6	protein_coding
ENSSSCG00000002265	-1.96	1.72	9.37	2.20E-03	4.38E-02	FAM174B	family with sequence similarity 174 member B	protein_coding
ENSSSCG00000016578	-1.96	7.70	10.62	1.12E-03	2.64E-02	FLNC	filamin C	protein_coding

ENSSSCG00000005268	-1.95	0.23	9.99	1.58E-03	3.42E-02	RORB	RAR related orphan receptor B	protein_coding
ENSSSCG00000006183	-1.95	4.24	25.19	5.20E-07	4.74E-05	SBSPON	somatomedin B and thrombospondin type 1 domain containing	protein_coding
ENSSSCG00000005627	-1.95	5.44	10.76	1.03E-03	2.51E-02	AK1	Adenylate kinase isoenzyme 1	protein_coding
ENSSSCG00000023585	-1.94	4.12	16.46	4.97E-05	2.39E-03	SERINC2	serine incorporator 2 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000002993	-1.94	2.29	11.57	6.69E-04	1.84E-02	CYP2A19	cytochrome P450 2A19	protein_coding
ENSSSCG00000004401	-1.94	3.32	15.26	9.38E-05	3.96E-03	DDO	D-aspartate oxidase	protein_coding
ENSSSCG00000036870	-1.94	2.97	9.50	2.05E-03	4.15E-02	RTN2	reticulon-2	protein_coding
ENSSSCG00000038036	-1.94	0.26	9.78	1.76E-03	3.70E-02			protein_coding
ENSSSCG00000022247	-1.93	3.15	10.92	9.51E-04	2.38E-02	PROSER2	proline and serine rich 2	protein_coding
ENSSSCG00000004236	-1.93	3.97	16.73	4.31E-05	2.11E-03	PKIB	cAMP-dependent protein kinase inhibitor beta	protein_coding
ENSSSCG00000031155	-1.92	0.57	12.84	3.40E-04	1.08E-02	RASD2	RASD family member 2	protein_coding
ENSSSCG00000007437	-1.92	0.40	11.24	8.02E-04	2.11E-02	SLC12A5	solute carrier family 12 member 5	protein_coding
ENSSSCG00000022649	-1.92	2.23	11.79	5.97E-04	1.67E-02	SLC7A11	solute carrier family 7 member 11	protein_coding
ENSSSCG00000016258	-1.92	0.63	11.74	6.13E-04	1.71E-02	DNER	delta/notch like EGF repeat containing	protein_coding
ENSSSCG00000011867	-1.92	8.25	11.98	5.39E-04	1.57E-02	MYLK	myosin light chain kinase	protein_coding
ENSSSCG00000017510	-1.92	3.36	9.49	2.07E-03	4.17E-02	CACNB1	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 1	protein_coding
ENSSSCG00000028148	-1.92	5.63	29.22	6.45E-08	8.06E-06	DMD	dystrophin	protein_coding
ENSSSCG00000032015	-1.91	4.63	9.23	2.38E-03	4.65E-02	SH3BGRL2	SH3 domain binding glutamate rich protein like 2	protein_coding
ENSSSCG00000012644	-1.91	2.90	12.49	4.09E-04	1.26E-02	TENM1	teneurin transmembrane protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000022728	-1.90	1.50	10.85	9.90E-04	2.45E-02	HOXC10	homeobox C10	protein_coding
ENSSSCG00000000188	-1.90	1.17	11.84	5.79E-04	1.63E-02	DHH	desert hedgehog	protein_coding
ENSSSCG00000009666	-1.90	5.48	18.25	1.93E-05	1.07E-03	EPHX2	bifunctional epoxide hydrolase 2	protein_coding
ENSSSCG00000015790	-1.89	5.90	17.78	2.49E-05	1.32E-03	SLC25A4	solute carrier family 25 member 4	protein_coding
ENSSSCG00000015335	-1.88	1.64	10.73	1.05E-03	2.53E-02	DYNC1I1	dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1	protein_coding
ENSSSCG00000029296	-1.88	0.89	11.73	6.15E-04	1.71E-02	FOXC2	forkhead box C2	protein_coding
ENSSSCG00000004250	-1.88	1.28	11.44	7.19E-04	1.95E-02	SLC35F1	solute carrier family 35 member F1	protein_coding

ENSSSCG00000039797	-1.87	5.06	23.07	1.56E-06	1.25E-04	APCDD1	APC down-regulated 1	protein_coding
ENSSSCG00000000660	-1.86	5.79	41.20	1.38E-10	6.20E-08	A2M	alpha-2-macroglobulin	protein_coding
ENSSSCG00000015474	-1.85	1.81	10.48	1.20E-03	2.79E-02	PPFIA4	PTPRF interacting protein alpha 4	protein_coding
ENSSSCG00000003901	-1.81	1.67	11.02	9.00E-04	2.30E-02	FAAH	fatty-acid amide hydrolase 1	protein_coding
ENSSSCG00000037530	-1.81	2.98	9.36	2.22E-03	4.40E-02			protein_coding
ENSSSCG00000007866	-1.80	0.86	10.57	1.15E-03	2.70E-02	TMC7	transmembrane channel like 7	protein_coding
ENSSSCG00000026842	-1.80	2.13	11.34	7.57E-04	2.03E-02	CDH18	cadherin 18	protein_coding
ENSSSCG00000011524	-1.79	3.56	16.03	6.23E-05	2.86E-03	CHL1	cell adhesion molecule L1 like	protein_coding
ENSSSCG00000014256	-1.79	6.31	10.83	9.98E-04	2.46E-02	FBN2	fibrillin 2	protein_coding
ENSSSCG00000023322	-1.79	1.69	9.65	1.89E-03	3.89E-02			protein_coding
ENSSSCG00000022948	-1.78	2.01	10.12	1.47E-03	3.22E-02	SLC7A9	B (0, +)-type amino acid transporter 1	protein_coding
ENSSSCG00000015268	-1.78	6.42	10.97	9.28E-04	2.35E-02	FMO1	Dimethylaniline monooxygenase	protein_coding
ENSSSCG00000008147	-1.78	3.82	12.64	3.78E-04	1.18E-02	FHL2	four and a half LIM domains 2	protein_coding
ENSSSCG00000008624	-1.78	6.01	11.90	5.61E-04	1.61E-02	LPIN1	phosphatidate phosphatase LPIN1	protein_coding
ENSSSCG00000002257	-1.78	3.07	16.44	5.02E-05	2.41E-03	MCTP2	multiple C2 and transmembrane domain containing 2	protein_coding
ENSSSCG00000009789	-1.77	4.09	11.92	5.57E-04	1.60E-02	HCAR1	hydroxycarboxylic acid receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000003812	-1.76	7.05	15.59	7.88E-05	3.49E-03	PGM1	phosphoglucomutase-1	protein_coding
ENSSSCG00000015766	-1.76	3.47	23.12	1.52E-06	1.24E-04	WDR17	WD repeat domain 17	protein_coding
ENSSSCG00000038786	-1.75	2.11	13.40	2.51E-04	8.63E-03			protein_coding
ENSSSCG00000036547	-1.75	3.71	13.88	1.95E-04	7.08E-03	METTL7B	methyltransferase like 7B	protein_coding
ENSSSCG00000024481	-1.74	6.86	9.90	1.66E-03	3.53E-02			protein_coding
ENSSSCG00000027941	-1.74	4.67	12.44	4.19E-04	1.27E-02	LSAMP	limbic system-associated membrane protein precursor	protein_coding
ENSSSCG00000011168	-1.74	0.77	12.41	4.27E-04	1.29E-02	ZNF510	zinc finger protein 510	protein_coding
ENSSSCG00000010814	-1.74	0.59	9.70	1.84E-03	3.82E-02	ESRRG	estrogen related receptor gamma	protein_coding
ENSSSCG00000000214	-1.72	6.02	21.54	3.46E-06	2.48E-04	GPD1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase	protein_coding
ENSSSCG00000015512	-1.71	3.18	9.32	2.26E-03	4.45E-02	PAPPA2	pappalysin 2	protein_coding

ENSSSCG00000002443	-1.71	3.82	12.08	5.11E-04	1.50E-02	TC2N	tandem C2 domains, nuclear	protein_coding
ENSSSCG00000004549	-1.71	3.00	16.94	3.85E-05	1.94E-03	RBPMS2	RNA binding protein, mRNA processing factor 2	protein_coding
ENSSSCG000000035335	-1.71	0.17	10.92	9.51E-04	2.38E-02	FGL1	fibrinogen like 1	protein_coding
ENSSSCG000000026180	-1.70	0.49	9.86	1.69E-03	3.58E-02			protein_coding
ENSSSCG000000014259	-1.70	3.71	15.14	9.99E-05	4.16E-03	ADAMTS19	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 19	protein_coding
ENSSSCG000000011070	-1.70	3.40	10.74	1.05E-03	2.53E-02	MPP7	membrane palmitoylated protein 7	protein_coding
ENSSSCG00000001045	-1.70	0.62	10.36	1.29E-03	2.93E-02	ELOVL2	ELOVL fatty acid elongase 2	protein_coding
ENSSSCG000000025992	-1.69	3.02	20.25	6.78E-06	4.47E-04			protein_coding
ENSSSCG00000003768	-1.69	6.00	16.62	4.58E-05	2.22E-03			protein_coding
ENSSSCG000000032522	-1.68	3.39	13.35	2.59E-04	8.77E-03			protein_coding
ENSSSCG000000038439	-1.68	3.76	14.61	1.33E-04	5.26E-03	PRX	periaxin	protein_coding
ENSSSCG000000006413	-1.66	2.85	16.33	5.33E-05	2.51E-03	FCER1A	Fc fragment of IgE receptor 1a	protein_coding
ENSSSCG000000000607	-1.65	4.76	16.93	3.87E-05	1.94E-03	ART4	ecto-ADP-ribosyltransferase 4 isoform 1	protein_coding
ENSSSCG000000037487	-1.63	5.45	16.69	4.40E-05	2.15E-03			protein_coding
ENSSSCG000000007198	-1.63	2.81	14.33	1.53E-04	5.78E-03	ANGPT4	angiopoietin 4	protein_coding
ENSSSCG000000009194	-1.63	0.17	9.23	2.38E-03	4.65E-02	HPGDS	hematopoietic prostaglandin D synthase	protein_coding
ENSSSCG000000011250	-1.62	6.40	22.69	1.90E-06	1.49E-04	ACAA1	acetyl-CoA acyltransferase 1	protein_coding
ENSSSCG000000001849	-1.62	6.42	13.62	2.24E-04	7.83E-03	ANPEP	aminopeptidase N	protein_coding
ENSSSCG000000004937	-1.60	0.64	9.89	1.66E-03	3.53E-02	SLC24A1	solute carrier family 24 member 1	protein_coding
ENSSSCG000000016018	-1.60	4.32	21.15	4.25E-06	3.00E-04	FRZB	secreted frizzled-related protein 3 precursor	protein_coding
ENSSSCG000000008550	-1.60	5.47	25.66	4.08E-07	3.88E-05	SLC5A6	solute carrier family 5 member 6	protein_coding
ENSSSCG000000009222	-1.59	9.31	12.47	4.13E-04	1.27E-02	SPARCL1	SPARC-like protein 1 precursor	protein_coding
ENSSSCG000000038006	-1.59	2.31	10.30	1.33E-03	3.00E-02	SLC25A33	solute carrier family 25 member 33	protein_coding
ENSSSCG000000035601	-1.59	3.97	10.53	1.17E-03	2.73E-02	HAS3	hyaluronan synthase 3	protein_coding
ENSSSCG000000003640	-1.59	0.27	9.30	2.29E-03	4.48E-02	GRIK3	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 3	protein_coding
ENSSSCG000000040681	-1.58	9.23	14.52	1.39E-04	5.42E-03	FABP4	Fatty acid-binding protein, adipocyte	protein_coding

ENSSSCG00000022447	-1.57	5.04	12.84	3.39E-04	1.08E-02	F3	tissue factor	protein_coding
ENSSSCG00000039756	-1.57	1.92	11.51	6.91E-04	1.89E-02	FOXC1	forkhead box C1	protein_coding
ENSSSCG00000014310	-1.57	3.54	9.10	2.56E-03	4.92E-02	CXCL14	C-X-C motif chemokine 14 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000017186	-1.56	3.42	13.36	2.57E-04	8.75E-03	RNF157	ring finger protein 157	protein_coding
ENSSSCG00000013734	-1.56	3.13	10.35	1.29E-03	2.93E-02	HOOK2	hook microtubule tethering protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000040608	-1.55	5.43	10.56	1.15E-03	2.71E-02	AKR1B1	aldose reductase	protein_coding
ENSSSCG00000022797	-1.55	4.89	19.07	1.26E-05	7.43E-04	PPP1R3B	protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B	protein_coding
ENSSSCG00000012135	-1.55	4.43	14.59	1.34E-04	5.28E-03	VEGFD	vascular endothelial growth factor D	protein_coding
ENSSSCG00000023376	-1.55	3.34	9.72	1.82E-03	3.79E-02	PARD6G	par-6 family cell polarity regulator gamma	protein_coding
ENSSSCG00000023710	-1.54	4.10	12.84	3.39E-04	1.08E-02	REEP1	receptor accessory protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000022550	-1.53	1.85	10.21	1.39E-03	3.10E-02	DGKG	diacylglycerol kinase gamma	protein_coding
ENSSSCG00000035199	-1.52	3.87	19.26	1.14E-05	6.88E-04	PTGES3L	prostaglandin E synthase 3 like	protein_coding
ENSSSCG00000007085	-1.50	8.43	11.23	8.03E-04	2.11E-02		Dextrin	protein_coding
ENSSSCG00000035223	-1.50	6.43	15.12	1.01E-04	4.18E-03	SYNM	synemin	protein_coding
ENSSSCG00000013339	-1.50	3.23	12.46	4.16E-04	1.27E-02	ANO3	anoctamin 3	protein_coding
ENSSSCG00000012525	-1.49	2.49	10.06	1.52E-03	3.31E-02	BEX1	brain expressed, X-linked 1	protein_coding
ENSSSCG00000027820	-1.49	4.34	15.16	9.89E-05	4.13E-03	CD200	CD200 molecule	protein_coding
ENSSSCG00000001793	-1.49	6.40	14.34	1.53E-04	5.78E-03	ADAMTSL 3	ADAMTS like 3	protein_coding
ENSSSCG00000007358	-1.48	2.22	9.93	1.63E-03	3.50E-02	EMILIN3	elastin microfibril interfacier 3	protein_coding
ENSSSCG00000040843	-1.48	2.21	9.72	1.82E-03	3.79E-02			protein_coding
ENSSSCG00000033000	-1.46	4.78	19.38	1.07E-05	6.53E-04	TIMP4	TIMP metalloproteinase inhibitor 4	protein_coding
ENSSSCG00000015342	-1.46	4.54	10.16	1.43E-03	3.16E-02	COL28A1	collagen type XXVIII alpha 1 chain	protein_coding
ENSSSCG00000027312	-1.46	4.94	11.27	7.87E-04	2.08E-02	PTCH1	patched 1	protein_coding
ENSSSCG00000015781	-1.46	4.00	10.69	1.08E-03	2.57E-02	ENPP6	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 6	protein_coding
ENSSSCG00000040411	-1.45	5.00	11.20	8.19E-04	2.14E-02	CCDC69	coiled-coil domain containing 69	protein_coding
ENSSSCG00000021997	-1.45	5.17	10.14	1.45E-03	3.19E-02	ALS2CL	ALS2 C-terminal like	protein_coding

ENSSSCG00000036145	-1.44	3.87	12.52	4.03E-04	1.25E-02	PRKAA2	5'-AMP-activated protein kinase catalytic subunit alpha-2	protein_coding
ENSSSCG00000011721	-1.44	3.60	10.55	1.16E-03	2.72E-02	P2RY1	purinergic receptor P2Y1	protein_coding
ENSSSCG00000014362	-1.43	2.72	9.16	2.47E-03	4.79E-02	HBEGF	Proheparin-binding EGF-like growth factor Heparin-binding EGF-like growth factor	protein_coding
ENSSSCG00000000133	-1.43	5.13	14.17	1.67E-04	6.21E-03	TST	thiosulfate sulfurtransferase	protein_coding
ENSSSCG00000010925	-1.42	6.91	13.36	2.57E-04	8.75E-03	PPP1R12B	protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B	protein_coding
ENSSSCG00000010831	-1.42	3.62	14.94	1.11E-04	4.55E-03	DUSP10	dual specificity phosphatase 10	protein_coding
ENSSSCG00000038969	-1.41	5.85	19.57	9.71E-06	6.01E-04	DMPK	DM1 protein kinase	protein_coding
ENSSSCG00000012680	-1.39	6.81	16.42	5.07E-05	2.42E-03	GPC3	glypican 3	protein_coding
ENSSSCG00000037791	-1.38	4.10	9.90	1.65E-03	3.53E-02	NKD2	naked cuticle homolog 2	protein_coding
ENSSSCG00000021588	-1.38	2.99	11.06	8.83E-04	2.26E-02	DAPK2	death-associated protein kinase 2	protein_coding
ENSSSCG00000034163	-1.35	3.97	10.10	1.49E-03	3.24E-02	PLN	Cardiac phospholamban	protein_coding
ENSSSCG00000026473	-1.35	5.27	11.21	8.12E-04	2.13E-02	ABCA8	ATP binding cassette subfamily A member 8	protein_coding
ENSSSCG00000036237	-1.35	6.25	10.69	1.08E-03	2.57E-02	ITGA7	integrin subunit alpha 7	protein_coding
ENSSSCG00000010017	-1.34	6.75	9.69	1.85E-03	3.84E-02	SMTN	smoothelin	protein_coding
ENSSSCG00000002444	-1.34	8.30	9.96	1.60E-03	3.46E-02	FBLN5	fibulin 5	protein_coding
ENSSSCG00000017861	-1.33	3.28	10.44	1.23E-03	2.84E-02	ASPA	aspartoacylase	protein_coding
ENSSSCG00000028905	-1.33	3.97	17.15	3.45E-05	1.77E-03	TNIK	TRAF2 and NCK interacting kinase	protein_coding
ENSSSCG00000007058	-1.33	5.00	18.08	2.12E-05	1.16E-03	PLCB4	phospholipase C beta 4	protein_coding
ENSSSCG00000021386	-1.33	5.40	16.88	3.99E-05	1.99E-03	PTGR1	prostaglandin reductase 1	protein_coding
ENSSSCG00000028567	-1.31	5.28	12.49	4.10E-04	1.26E-02			protein_coding
ENSSSCG00000040334	-1.30	6.64	19.95	7.94E-06	5.08E-04	CBX6	chromobox 6	protein_coding
ENSSSCG00000005994	-1.29	5.24	22.47	2.14E-06	1.62E-04	SNTB1	syntrophin beta 1	protein_coding
ENSSSCG00000033807	-1.29	4.43	10.34	1.30E-03	2.95E-02	C14orf132	chromosome 14 open reading frame 132	protein_coding
ENSSSCG00000016863	-1.29	6.83	11.90	5.61E-04	1.61E-02	OXCT1	Succinyl-CoA:3-ketoacid coenzyme A transferase 1, mitochondrial	protein_coding
ENSSSCG00000006717	-1.28	4.31	10.79	1.02E-03	2.49E-02	PHGDH	D-3-phosphoglycerate dehydrogenase	protein_coding



ENSSSCG00000033844	-1.28	5.90	14.45	1.44E-04	5.59E-03	CYP1B1	cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1	protein_coding
ENSSSCG00000032213	-1.27	7.44	12.45	4.18E-04	1.27E-02	DBI	Acyl-CoA-binding protein DBI (32-86)	protein_coding
ENSSSCG00000009111	-1.27	7.36	13.17	2.84E-04	9.40E-03	SYNPO2	synaptopodin 2	protein_coding
ENSSSCG00000032709	-1.26	5.02	16.75	4.26E-05	2.10E-03		ADP-ribosylation factor-like protein 4A	protein_coding
ENSSSCG00000006059	-1.26	3.96	12.76	3.54E-04	1.11E-02	NCALD	neurocalcin-delta	protein_coding
ENSSSCG00000000810	-1.25	3.89	14.35	1.52E-04	5.78E-03	AMIGO2	adhesion molecule with Ig like domain 2	protein_coding
ENSSSCG00000024158	-1.25	3.21	10.88	9.72E-04	2.41E-02	ANO1	anoctamin 1	protein_coding
ENSSSCG00000016618	-1.22	6.93	13.79	2.04E-04	7.31E-03	CPED1	cadherin like and PC-esterase domain containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000001090	-1.22	3.96	11.85	5.76E-04	1.63E-02	ALDH5A1	succinate-semialdehyde dehydrogenase, mitochondrial	protein_coding
ENSSSCG00000008237	-1.21	8.06	9.81	1.73E-03	3.65E-02	RETSAT	retinol saturase	protein_coding
ENSSSCG00000010330	-1.21	3.00	9.32	2.27E-03	4.46E-02	PPIF	peptidylprolyl isomerase F	protein_coding
ENSSSCG00000011398	-1.20	5.57	9.69	1.86E-03	3.84E-02	SEMA3F	semaphorin 3F	protein_coding
ENSSSCG00000017256	-1.20	6.55	9.31	2.27E-03	4.46E-02	ABCA6	ATP binding cassette subfamily A member 6	protein_coding
ENSSSCG00000032684	-1.18	4.41	10.19	1.42E-03	3.13E-02	BOK	BOK, BCL2 family apoptosis regulator	protein_coding
ENSSSCG00000009477	-1.17	4.28	13.30	2.65E-04	8.95E-03	EDNRB	Endothelin receptor type B	protein_coding
ENSSSCG00000012841	-1.17	6.44	11.82	5.85E-04	1.64E-02	PNPLA2	patatin-like phospholipase domain-containing protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000012572	-1.16	7.45	9.93	1.63E-03	3.50E-02	COL4A5	collagen type IV alpha 5 chain	protein_coding
ENSSSCG00000017583	-1.13	4.52	9.94	1.62E-03	3.50E-02	SGCA	alpha-sarcoglycan precursor	protein_coding
ENSSSCG00000011133	-1.13	5.24	13.14	2.89E-04	9.53E-03	PFKFB3	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3	protein_coding
ENSSSCG00000006325	-1.12	6.35	14.43	1.46E-04	5.63E-03	MGST3	microsomal glutathione S-transferase 3	protein_coding
ENSSSCG00000035867	-1.11	3.65	10.61	1.12E-03	2.65E-02	GFOD1	glucose-fructose oxidoreductase domain containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000036223	-1.11	4.18	10.25	1.37E-03	3.06E-02	ACKR1	atypical chemokine receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000032941	-1.10	5.60	10.74	1.05E-03	2.53E-02	SIK2	salt inducible kinase 2	protein_coding
ENSSSCG00000037065	-1.10	6.67	11.16	8.34E-04	2.16E-02	EMP2	epithelial membrane protein 2	protein_coding

ENSSSCG00000010966	-1.03	4.44	9.86	1.69E-03	3.58E-02	CCL19	C-C motif chemokine 19 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000011729	-1.03	4.27	9.56	1.99E-03	4.03E-02			protein_coding
ENSSSCG00000012126	-1.02	6.12	12.13	4.97E-04	1.47E-02			protein_coding
ENSSSCG00000020720	-1.00	4.53	9.17	2.46E-03	4.77E-02	MRVI1	murine retrovirus integration site 1 homolog	protein_coding
ENSSSCG00000007264	-1.00	4.25	11.13	8.50E-04	2.20E-02			protein_coding
ENSSSCG00000001500	-1.00	4.68	9.76	1.79E-03	3.75E-02			protein_coding
ENSSSCG00000011119	-0.99	5.31	14.86	1.16E-04	4.71E-03	ECHDC3	enoyl-CoA hydratase domain containing 3	protein_coding
ENSSSCG00000010826	-0.99	6.71	9.80	1.74E-03	3.67E-02	MARC2	mitochondrial amidoxime reducing component 2	protein_coding
ENSSSCG00000039573	-0.97	4.67	9.65	1.89E-03	3.89E-02	SLPI	antileukoproteinase	protein_coding
ENSSSCG00000024134	-0.96	6.87	11.86	5.73E-04	1.63E-02	MGLL	monoglyceride lipase	protein_coding
ENSSSCG00000033135	-0.95	4.80	10.38	1.27E-03	2.91E-02	VAMP5	vesicle associated membrane protein 5	protein_coding
ENSSSCG00000032320	-0.93	5.16	10.35	1.30E-03	2.93E-02	TCIM	transcriptional and immune response regulator	protein_coding
ENSSSCG00000031299	-0.93	5.62	12.01	5.30E-04	1.56E-02	TECR	trans-2,3-enoyl-CoA reductase	protein_coding
ENSSSCG00000023105	-0.92	6.48	12.10	5.05E-04	1.49E-02	NET1	neuroepithelial cell transforming 1	protein_coding
ENSSSCG00000009338	-0.91	4.64	11.73	6.14E-04	1.71E-02	FRY	FRY microtubule binding protein	protein_coding
ENSSSCG00000017835	-0.88	5.39	9.89	1.66E-03	3.53E-02	CLUH	clustered mitochondria homolog	protein_coding
ENSSSCG00000003465	-0.87	4.96	9.84	1.71E-03	3.61E-02	FBLIM1	filamin binding LIM protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000025631	-0.86	4.88	10.44	1.23E-03	2.84E-02			protein_coding
ENSSSCG00000033189	-0.84	5.87	10.19	1.41E-03	3.13E-02	FAM107A	protein FAM107A	protein_coding

#### GENES MENOS EXPRESSOS

Ensembl Gene ID	Log <sub>2</sub> FC	Log CPM	LR	PValue	FDR	Gene ID	Descrição do gene	
ENSSSCG00000029289	7.13	4.62	100.0 2	1.51E-23	1.02E-19			protein_coding
ENSSSCG00000034838	6.72	3.05	132.0 5	1.46E-30	1.96E-26	MAP1LC3C	microtubule associated protein 1 light chain 3 gamma	protein_coding
ENSSSCG00000039102	5.01	0.10	28.30	1.04E-07	1.20E-05			IG_V_gene
ENSSSCG00000036318	4.70	1.00	25.62	4.15E-07	3.89E-05			IG_C_gene

ENSSSCG00000036983	4.67	4.37	21.69	3.20E-06	2.32E-04			protein_coding
ENSSSCG00000039804	4.55	0.70	29.15	6.71E-08	8.31E-06			protein_coding
ENSSSCG00000007678	4.54	1.50	38.94	4.37E-10	1.34E-07	COL26A1	collagen type XXVI alpha 1 chain	protein_coding
ENSSSCG000000038719	4.53	-0.03	24.46	7.59E-07	6.69E-05			protein_coding
ENSSSCG00000036203	4.44	1.37	22.08	2.62E-06	1.94E-04			IG_C_gene
ENSSSCG000000039111	4.42	3.30	30.42	3.48E-08	5.11E-06			IG_C_gene
ENSSSCG000000037913	4.36	0.69	20.70	5.38E-06	3.65E-04			protein_coding
ENSSSCG000000033225	4.19	0.84	16.48	4.93E-05	2.38E-03			IG_C_gene
ENSSSCG00000008957	4.18	1.90	24.70	6.70E-07	5.99E-05	AMCF-II	Alveolar macrophage chemotactic factor 2	protein_coding
ENSSSCG000000040381	4.11	3.50	30.06	4.19E-08	5.89E-06			IG_C_gene
ENSSSCG00000002720	4.05	2.19	41.51	1.18E-10	5.96E-08			protein_coding
ENSSSCG000000035443	3.87	0.37	25.74	3.91E-07	3.74E-05			protein_coding
ENSSSCG000000032582	3.85	3.27	27.88	1.29E-07	1.44E-05			protein_coding
ENSSSCG000000032431	3.80	0.39	25.77	3.85E-07	3.71E-05	TMEM52B	transmembrane protein 52B	protein_coding
ENSSSCG000000033417	3.80	1.40	17.82	2.43E-05	1.30E-03			IG_C_gene
ENSSSCG000000037009	3.69	2.41	18.04	2.16E-05	1.17E-03			protein_coding
ENSSSCG000000032343	3.64	1.64	13.53	2.34E-04	8.10E-03			protein_coding
ENSSSCG000000031037	3.60	2.67	21.74	3.12E-06	2.27E-04			protein_coding
ENSSSCG000000009921	3.58	2.87	19.12	1.23E-05	7.28E-04	OASL	2'-5'-oligoadenylate synthase-like protein	protein_coding
ENSSSCG000000020439	3.49	3.25	14.05	1.78E-04	6.55E-03	RF00009	ribonuclease P RNA component H1	ribozyme
ENSSSCG000000017010	3.36	2.12	23.41	1.31E-06	1.11E-04	FAM196B	family with sequence similarity 196 member B	protein_coding
ENSSSCG000000025708	3.35	1.29	29.96	4.40E-08	6.01E-06	GABRA3	gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha3 subunit	protein_coding
ENSSSCG000000036224	3.35	3.78	24.04	9.42E-07	8.25E-05			protein_coding
ENSSSCG000000030775	3.21	1.16	13.18	2.83E-04	9.40E-03			IG_V_gene
ENSSSCG000000019556	3.15	4.96	14.53	1.38E-04	5.41E-03	RF00100		misc_RNA
ENSSSCG000000032395	3.11	5.08	11.80	5.93E-04	1.66E-02			protein_coding

ENSSSCG00000037358	3.06	1.10	13.53	2.35E-04	8.10E-03		serum amyloid A-3 protein precursor	protein_coding
ENSSSCG00000035379	2.88	4.53	29.00	7.24E-08	8.65E-06	JCHAIN	joining chain of multimeric IgA and IgM	protein_coding
ENSSSCG00000028674	2.84	7.63	22.59	2.01E-06	1.54E-04	CR2	complement C3d receptor 2	protein_coding
ENSSSCG00000001832	2.84	2.63	16.87	4.01E-05	1.99E-03	ACAN	aggrecan core protein precursor	protein_coding
ENSSSCG00000037141	2.84	0.48	19.39	1.06E-05	6.53E-04			IG_C_gene
ENSSSCG00000021573	2.68	2.35	14.34	1.52E-04	5.78E-03	KCNJ5	G protein-activated inward rectifier potassium channel 4	protein_coding
ENSSSCG00000011837	2.67	0.16	21.09	4.37E-06	3.07E-04	MELTF	melanotransferrin	protein_coding
ENSSSCG00000023125	2.67	0.23	13.92	1.91E-04	6.95E-03	CNTNAP4	contactin associated protein like 4	protein_coding
ENSSSCG00000027409	2.62	2.97	15.42	8.62E-05	3.75E-03	TCF23	transcription factor 23	protein_coding
ENSSSCG00000006336	2.61	0.54	14.06	1.77E-04	6.55E-03	CCDC190	coiled-coil domain containing 190	protein_coding
ENSSSCG00000024392	2.60	0.94	20.54	5.85E-06	3.94E-04	THEMIS	thymocyte selection associated	protein_coding
ENSSSCG00000008648	2.52	7.27	14.15	1.69E-04	6.27E-03	RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain-containing protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000002782	2.51	1.25	15.42	8.60E-05	3.75E-03	PLEKHG4	pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G4	protein_coding
ENSSSCG00000010505	2.49	1.86	11.86	5.74E-04	1.63E-02	DNTT	DNA nucleotidylexotransferase	protein_coding
ENSSSCG00000034570	2.46	9.82	12.84	3.39E-04	1.08E-02	IFI6	interferon alpha inducible protein 6	protein_coding
ENSSSCG00000036943	2.43	0.56	13.32	2.63E-04	8.89E-03	C11orf87	chromosome 11 open reading frame 87	protein_coding
ENSSSCG00000016838	2.40	2.24	28.18	1.10E-07	1.24E-05	RANBP3L	RAN binding protein 3 like	protein_coding
ENSSSCG00000002980	2.37	-0.25	15.83	6.94E-05	3.14E-03			protein_coding
ENSSSCG00000005953	2.36	0.99	10.85	9.87E-04	2.45E-02	KCNQ3	potassium voltage-gated channel subfamily Q member 3	protein_coding
ENSSSCG00000015488	2.36	-0.12	15.35	8.91E-05	3.82E-03		tumor necrosis factor ligand superfamily member 4	protein_coding
ENSSSCG00000039553	2.35	2.84	20.17	7.09E-06	4.62E-04	ASPG	asparaginase	protein_coding
ENSSSCG00000038848	2.33	2.49	10.72	1.06E-03	2.54E-02	IL22RA1	interleukin 22 receptor subunit alpha 1	protein_coding
ENSSSCG00000015507	2.33	4.57	9.12	2.53E-03	4.87E-02	TNN	tenascin N	protein_coding
ENSSSCG00000000647	2.30	5.52	20.20	6.96E-06	4.56E-04	OLR1	oxidized low-density lipoprotein receptor 1	protein_coding
ENSSSCG00000009138	2.28	8.27	30.97	2.62E-08	4.11E-06			protein_coding

ENSSSCG0000006736	2.28	5.25	10.27	1.35E-03	3.03E-02	CD2	T-cell surface antigen CD2 precursor	protein_coding
ENSSSCG0000009240	2.24	7.31	20.87	4.91E-06	3.40E-04	PLAC8	placenta specific 8	protein_coding
ENSSSCG00000037395	2.23	0.52	13.12	2.92E-04	9.61E-03	CLIC3	chloride intracellular channel 3	protein_coding
ENSSSCG00000017886	2.22	6.23	13.74	2.10E-04	7.47E-03	FBXO39	F-box protein 39	protein_coding
ENSSSCG00000036379	2.19	0.82	11.18	8.25E-04	2.15E-02			lincRNA
ENSSSCG00000036383	2.11	8.71	11.95	5.47E-04	1.58E-02	LGALS3BP	galectin 3 binding protein	protein_coding
ENSSSCG0000004452	2.08	5.44	18.90	1.38E-05	8.05E-04	PRSS35	serine protease 35	protein_coding
ENSSSCG00000009237	2.08	4.16	15.38	8.80E-05	3.80E-03	HPSE	heparanase precursor	protein_coding
ENSSSCG00000003521	2.08	2.48	16.06	6.15E-05	2.83E-03		protein Wnt-4	protein_coding
ENSSSCG00000003755	2.07	4.24	33.90	5.81E-09	1.14E-06	MCOLN2	mucoilin 2	protein_coding
ENSSSCG00000032249	2.07	0.04	13.19	2.82E-04	9.40E-03	GBX1	gastrulation brain homeobox 1	protein_coding
ENSSSCG00000010370	2.05	7.48	19.90	8.18E-06	5.21E-04		annexin A8	protein_coding
ENSSSCG00000035297	2.04	9.25	11.87	5.72E-04	1.63E-02	ISG12(A)	uncharacterized protein LOC100153902	protein_coding
ENSSSCG00000034943	2.04	0.68	11.98	5.37E-04	1.57E-02	GDF6	growth differentiation factor 6	protein_coding
ENSSSCG00000011877	2.03	6.00	26.61	2.49E-07	2.49E-05	CD86	T-lymphocyte activation antigen CD86 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000003669	2.02	0.90	11.30	7.77E-04	2.06E-02	MFSD2A	major facilitator superfamily domain containing 2A	protein_coding
ENSSSCG00000037202	1.99	1.09	9.19	2.43E-03	4.73E-02	CACNG4	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 4	protein_coding
ENSSSCG00000030877	1.95	2.53	14.70	1.26E-04	5.04E-03	FRMPD4	FERM and PDZ domain containing 4	protein_coding
ENSSSCG00000035928	1.95	3.10	14.29	1.57E-04	5.90E-03	CLDN3		pseudogene
ENSSSCG00000038429	1.95	2.87	11.43	7.23E-04	1.96E-02			lincRNA
ENSSSCG00000003508	1.94	0.47	12.50	4.06E-04	1.25E-02	KIF17	kinesin family member 17	protein_coding
ENSSSCG00000032241	1.94	7.82	18.65	1.57E-05	9.04E-04	GPNMB	transmembrane glycoprotein NMB precursor	protein_coding
ENSSSCG00000024954	1.91	3.83	15.44	8.52E-05	3.74E-03	FGF1	fibroblast growth factor 1	protein_coding
ENSSSCG00000009542	1.89	4.56	22.72	1.87E-06	1.47E-04	TNFSF13B	tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B	protein_coding
ENSSSCG00000010452	1.87	7.89	11.85	5.76E-04	1.63E-02	IFIT1	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	protein_coding

ENSSSCG00000007135	1.86	4.71	27.49	1.58E-07	1.70E-05				protein_coding
ENSSSCG00000006979	1.86	5.27	13.65	2.20E-04	7.75E-03	MSR1	macrophage scavenger receptor types I and II		protein_coding
ENSSSCG000000038067	1.86	-0.32	11.36	7.50E-04	2.02E-02				protein_coding
ENSSSCG000000013316	1.85	6.08	10.11	1.47E-03	3.22E-02	WT1	Wilms tumor protein homolog		protein_coding
ENSSSCG00000003753	1.82	0.42	9.13	2.51E-03	4.85E-02		PDZK1-interacting protein 1 precursor		protein_coding
ENSSSCG00000002662	1.82	2.47	10.35	1.29E-03	2.93E-02	C16orf74	chromosome 16 open reading frame 74		protein_coding
ENSSSCG000000023785	1.81	3.77	13.81	2.02E-04	7.25E-03	TMEM156	transmembrane protein 156		protein_coding
ENSSSCG000000030408	1.81	7.18	10.91	9.55E-04	2.39E-02	DDX58	probable ATP-dependent RNA helicase DDX58		protein_coding
ENSSSCG000000037775	1.80	7.02	15.08	1.03E-04	4.28E-03				protein_coding
ENSSSCG000000017416	1.80	5.41	12.69	3.67E-04	1.15E-02	DHX58	probable ATP-dependent RNA helicase DHX58		protein_coding
ENSSSCG000000004179	1.79	4.42	15.19	9.73E-05	4.08E-03	VNN2	vanin 2		protein_coding
ENSSSCG000000007528	1.79	2.36	12.84	3.40E-04	1.08E-02	PHACTR3	phosphatase and actin regulator 3		protein_coding
ENSSSCG000000033453	1.77	7.20	12.59	3.88E-04	1.20E-02	BST2	bone marrow stromal antigen 2		protein_coding
ENSSSCG000000017920	1.76	6.47	21.49	3.55E-06	2.54E-04		C-X-C motif chemokine 16 precursor		protein_coding
ENSSSCG000000007146	1.76	5.91	18.27	1.92E-05	1.07E-03	SIGLEC1	sialoadhesin precursor		protein_coding
ENSSSCG000000002749	1.75	4.11	11.25	7.96E-04	2.10E-02		Haptoglobin Haptoglobin alpha chain Haptoglobin beta chain		protein_coding
ENSSSCG000000001422	1.74	7.40	12.13	4.97E-04	1.47E-02	C2	complement C2 precursor		protein_coding
ENSSSCG000000012077	1.73	7.70	11.09	8.70E-04	2.23E-02	MX1	interferon-induced GTP-binding protein Mx1		protein_coding
ENSSSCG0000000035621	1.73	0.16	10.32	1.31E-03	2.96E-02	GABRB1	gamma-aminobutyric acid type A receptor beta1 subunit		protein_coding
ENSSSCG0000000033913	1.72	4.00	19.35	1.09E-05	6.61E-04	C1RL	complement C1r subcomponent like		protein_coding
ENSSSCG0000000033641	1.71	4.64	10.98	9.22E-04	2.34E-02	COL8A2	collagen type VIII alpha 2 chain		protein_coding
ENSSSCG000000026890	1.70	2.44	9.47	2.09E-03	4.18E-02	GALNT6	polypeptide N- acetylgalactosaminyltransferase 6		protein_coding
ENSSSCG0000000033469	1.70	0.89	10.25	1.37E-03	3.06E-02				lincRNA
ENSSSCG0000000030548	1.68	5.99	11.71	6.21E-04	1.72E-02	HERC5	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 5		protein_coding

ENSSSCG00000008937	1.67	4.32	11.72	6.20E-04	1.72E-02	AMBN	Ameloblastin	protein_coding
ENSSSCG00000040746	1.67	4.97	14.73	1.24E-04	4.97E-03	LRP2	LDL receptor related protein 2	protein_coding
ENSSSCG00000014840	1.66	4.65	14.09	1.74E-04	6.46E-03	P4HA3	prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 3	protein_coding
ENSSSCG00000014565	1.65	7.43	10.55	1.16E-03	2.71E-02			protein_coding
ENSSSCG00000038138	1.65	3.57	11.51	6.94E-04	1.89E-02	TFEC	transcription factor EC	protein_coding
ENSSSCG00000006025	1.65	6.31	10.54	1.17E-03	2.72E-02	PKHD1L1	PKHD1 like 1	protein_coding
ENSSSCG00000004109	1.62	1.70	9.56	1.99E-03	4.03E-02	ZC3H12D	zinc finger CCCH-type containing 12D	protein_coding
ENSSSCG00000009881	1.62	7.82	9.32	2.26E-03	4.45E-02	OAS2	2'-5'-oligoadenylate synthase 2	protein_coding
ENSSSCG00000008072	1.59	9.48	10.60	1.13E-03	2.67E-02	ASPN	asporin precursor	protein_coding
ENSSSCG00000008712	1.59	3.14	10.56	1.16E-03	2.71E-02	PPP2R2C	protein phosphatase 2 regulatory subunit Bgamma	protein_coding
ENSSSCG00000015047	1.57	2.31	10.78	1.02E-03	2.49E-02	TTC12	tetratricopeptide repeat domain 12	protein_coding
ENSSSCG00000036814	1.57	4.84	14.36	1.51E-04	5.78E-03	CLEC11A	C-type lectin domain containing 11A	protein_coding
ENSSSCG00000005379	1.56	4.66	14.78	1.21E-04	4.89E-03	GALNT12	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12	protein_coding
ENSSSCG00000023451	1.56	3.83	16.18	5.76E-05	2.68E-03	KCNK2	potassium channel subfamily K member 2	protein_coding
ENSSSCG00000006678	1.54	4.80	9.76	1.78E-03	3.74E-02	FCGR1A	high affinity immunoglobulin gamma Fc receptor I precursor	protein_coding
ENSSSCG00000017087	1.54	7.30	14.26	1.59E-04	5.96E-03	GM2A	GM2 ganglioside activator	protein_coding
ENSSSCG00000007522	1.52	6.72	15.83	6.92E-05	3.14E-03	CTSZ	cathepsin Z precursor	protein_coding
ENSSSCG00000037572	1.52	5.33	11.63	6.49E-04	1.79E-02	EPSTI1	epithelial stromal interaction 1	protein_coding
ENSSSCG00000012076	1.52	7.74	9.36	2.22E-03	4.40E-02	MX2	Interferon-induced GTP-binding protein Mx2	protein_coding
ENSSSCG00000032652	1.51	4.23	12.19	4.81E-04	1.43E-02			protein_coding
ENSSSCG00000037430	1.50	8.43	9.32	2.26E-03	4.45E-02	COL6A6	collagen type VI alpha 6 chain	protein_coding
ENSSSCG00000008647	1.49	5.86	11.89	5.65E-04	1.61E-02	CMPK2	cytidine/uridine monophosphate kinase 2	protein_coding
ENSSSCG00000017749	1.49	4.50	10.20	1.40E-03	3.11E-02			protein_coding
ENSSSCG00000039271	1.49	3.20	11.44	7.19E-04	1.95E-02	ST8SIA2	alpha-2,8-sialyltransferase 8B precursor	protein_coding
ENSSSCG00000023591	1.48	5.32	9.87	1.68E-03	3.57E-02	ADGRF2	adhesion G protein-coupled receptor F2	protein_coding

ENSSSCG00000001770	1.48	9.04	13.18	2.83E-04	9.40E-03	CTSH	Pro-cathepsin H Cathepsin H mini chain Cathepsin H heavy chain Cathepsin H light chain	protein_coding
ENSSSCG00000023379	1.47	6.45	9.68	1.87E-03	3.85E-02	UBE2L6	ubiquitin/ISG15-conjugating enzyme E2 L6	protein_coding
ENSSSCG00000038912	1.47	6.69	13.77	2.07E-04	7.38E-03	IFITM3	interferon-induced transmembrane protein 3	protein_coding
ENSSSCG00000032561	1.46	5.24	10.89	9.69E-04	2.41E-02	PDCD1LG2	programmed cell death 1 ligand 2 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000017896	1.46	4.27	9.36	2.22E-03	4.40E-02	SCIMP	SLP adaptor and CSK interacting membrane protein	protein_coding
ENSSSCG00000015664	1.46	7.23	14.59	1.34E-04	5.28E-03		complement decay-accelerating factor precursor	protein_coding
ENSSSCG00000034555	1.46	6.08	11.11	8.59E-04	2.21E-02			protein_coding
ENSSSCG00000004322	1.45	3.61	11.10	8.62E-04	2.22E-02	ANKRD6	ankyrin repeat domain 6	protein_coding
ENSSSCG00000012201	1.44	2.94	9.47	2.09E-03	4.18E-02	CXorf21	chromosome X open reading frame 21	protein_coding
ENSSSCG00000020967	1.44	4.48	17.87	2.36E-05	1.27E-03			protein_coding
ENSSSCG00000001099	1.43	4.40	23.51	1.24E-06	1.07E-04	CMAH	cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase	protein_coding
ENSSSCG00000007508	1.42	4.52	11.12	8.55E-04	2.21E-02	ZBP1	Z-DNA-binding protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000001561	1.42	4.01	10.76	1.04E-03	2.51E-02	ETV7	ETS variant 7	protein_coding
ENSSSCG00000040550	1.42	5.29	15.39	8.74E-05	3.78E-03	CASC1	cancer susceptibility 1	protein_coding
ENSSSCG00000024344	1.41	5.75	9.42	2.14E-03	4.28E-02	CCR5	C-C chemokine receptor type 5	protein_coding
ENSSSCG00000006051	1.41	5.66	10.40	1.26E-03	2.89E-02	CTHRC1	collagen triple helix repeat containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000028218	1.40	3.71	11.08	8.71E-04	2.23E-02	CEACAM20	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 20	protein_coding
ENSSSCG00000035170	1.39	7.29	15.27	9.30E-05	3.93E-03	VSIG4	V-set and immunoglobulin domain-containing protein 4 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000015270	1.38	9.80	10.76	1.04E-03	2.51E-02	FMOD	fibromodulin	protein_coding
ENSSSCG00000005498	1.38	4.09	13.03	3.06E-04	1.00E-02	PAPPA	pappalysin 1	protein_coding
ENSSSCG00000004052	1.37	8.92	9.33	2.26E-03	4.45E-02	FNDC1	fibronectin type III domain containing 1	protein_coding
ENSSSCG00000006379	1.36	4.92	9.39	2.18E-03	4.35E-02	CD48	CD48 antigen precursor	protein_coding
ENSSSCG00000003763	1.34	7.00	9.40	2.17E-03	4.33E-02	IFI44	interferon-induced protein 44	protein_coding



ENSSSCG00000008227	1.33	5.49	13.19	2.82E-04	9.40E-03	ST3GAL5	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5	protein_coding
ENSSSCG00000001787	1.33	4.73	14.34	1.53E-04	5.78E-03	IL16	interleukin 16	protein_coding
ENSSSCG00000034802	1.32	6.47	12.34	4.43E-04	1.33E-02			protein_coding
ENSSSCG00000011874	1.31	6.56	13.00	3.12E-04	1.01E-02	PARP14	poly (ADP-ribose) polymerase family member 14	protein_coding
ENSSSCG00000020872	1.30	2.95	10.19	1.41E-03	3.13E-02			protein_coding
ENSSSCG00000005638	1.29	6.67	9.83	1.72E-03	3.63E-02		neutrophil gelatinase-associated lipocalin precursor	protein_coding
ENSSSCG00000003451	1.28	6.46	11.37	7.48E-04	2.02E-02			protein_coding
ENSSSCG00000022361	1.28	4.72	10.46	1.22E-03	2.81E-02			protein_coding
ENSSSCG00000017258	1.28	4.06	13.56	2.31E-04	8.03E-03	FAM20A	FAM20A, golgi associated secretory pathway pseudokinase	protein_coding
ENSSSCG00000029592	1.28	3.59	11.32	7.66E-04	2.04E-02	GPRC5A	G protein-coupled receptor class C group 5 member A	protein_coding
ENSSSCG00000011925	1.28	4.93	15.89	6.72E-05	3.06E-03	CD200R1	cell surface glycoprotein CD200 receptor 2 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000037142	1.26	7.11	11.71	6.20E-04	1.72E-02			protein_coding
ENSSSCG00000013078	1.26	6.05	9.90	1.65E-03	3.53E-02	MYRF	myelin regulatory factor	protein_coding
ENSSSCG00000015897	1.24	5.73	10.93	9.46E-04	2.38E-02	IFIH1	interferon-induced helicase C domain-containing protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000027372	1.24	7.40	9.19	2.43E-03	4.73E-02	SAMD9	sterile alpha motif domain containing 9	protein_coding
ENSSSCG00000027709	1.23	5.96	12.45	4.18E-04	1.27E-02	PARP9	poly(ADP-ribose) polymerase family member 9	protein_coding
ENSSSCG00000013401	1.22	7.72	12.96	3.18E-04	1.03E-02	DKK3	dickkopf-related protein 3 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000004744	1.21	4.02	11.62	6.51E-04	1.79E-02	TYRO3	TYRO3 protein tyrosine kinase	protein_coding
ENSSSCG00000025271	1.21	4.25	10.96	9.31E-04	2.35E-02			protein_coding
ENSSSCG00000016522	1.21	8.35	12.95	3.19E-04	1.03E-02	PTN	Pleiotrophin	protein_coding
ENSSSCG00000036136	1.20	5.32	10.83	1.00E-03	2.46E-02	BHLHE40	class E basic helix-loop-helix protein 40	protein_coding
ENSSSCG00000039175	1.20	4.84	9.61	1.94E-03	3.96E-02	MARCH1	membrane associated ring-CH-type finger 1	protein_coding
ENSSSCG00000000907	1.18	5.64	14.81	1.19E-04	4.83E-03	PLXNC1	plexin C1	protein_coding

ENSSSCG00000032251	1.17	5.30	10.23	1.38E-03	3.07E-02	MAFB	MAF bZIP transcription factor B	protein_coding
ENSSSCG00000015037	1.17	4.48	13.66	2.19E-04	7.71E-03	IL18	Interleukin-18	protein_coding
ENSSSCG00000017750	1.16	5.29	9.35	2.23E-03	4.41E-02	EVI2B	ecotropic viral integration site 2B	protein_coding
ENSSSCG00000040160	1.15	4.89	10.05	1.52E-03	3.31E-02	MMP24	matrix metalloproteinase 24	protein_coding
ENSSSCG00000033636	1.14	3.87	9.50	2.06E-03	4.15E-02	AFMID	arylformamidase	protein_coding
ENSSSCG00000002795	1.14	7.43	12.65	3.75E-04	1.17E-02	CDH11	cadherin-11 preproprotein	protein_coding
ENSSSCG00000017668	1.13	6.55	16.15	5.87E-05	2.72E-03	VMP1	vacuole membrane protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000011750	1.10	6.51	13.54	2.34E-04	8.10E-03	PLD1	phospholipase D1	protein_coding
ENSSSCG00000015896	1.09	8.03	9.70	1.84E-03	3.82E-02	FAP	fibroblast activation protein alpha	protein_coding
ENSSSCG00000009169	1.08	6.33	10.23	1.38E-03	3.07E-02	SLC39A8	solute carrier family 39 member 8	protein_coding
ENSSSCG00000006175	1.08	5.53	11.59	6.63E-04	1.82E-02	LY96	lymphocyte antigen 96	protein_coding
ENSSSCG00000012893	1.07	5.76	10.14	1.45E-03	3.19E-02	UNC93B1	unc-93 homolog B1, TLR signaling regulator	protein_coding
ENSSSCG00000002385	1.07	7.25	9.98	1.58E-03	3.43E-02	TGFB3	transforming growth factor beta-3 precursor	protein_coding
ENSSSCG00000033350	1.05	5.68	10.80	1.02E-03	2.48E-02			protein_coding
ENSSSCG00000008943	1.02	5.92	11.83	5.82E-04	1.64E-02	SLC4A4	electrogenic sodium bicarbonate cotransporter 1	protein_coding
ENSSSCG00000034692	1.00	6.16	13.70	2.14E-04	7.57E-03	SH3BP4	SH3 domain binding protein 4	protein_coding
ENSSSCG00000007739	1.00	7.05	11.95	5.45E-04	1.58E-02	GUSB	beta-glucuronidase precursor	protein_coding
ENSSSCG00000011689	1.00	7.52	12.46	4.17E-04	1.27E-02	PLOD2	procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	protein_coding
ENSSSCG00000010325	1.00	4.71	9.48	2.08E-03	4.18E-02	KCNMA1	Calcium-activated potassium channel subunit alpha-1	protein_coding
ENSSSCG00000021651	0.99	4.31	9.65	1.90E-03	3.89E-02	SCN2B	sodium voltage-gated channel beta subunit 2	protein_coding
ENSSSCG00000034491	0.98	5.85	10.48	1.21E-03	2.79E-02	PRICKLE1	prickle planar cell polarity protein 1	protein_coding
ENSSSCG00000032428	0.98	5.67	10.39	1.27E-03	2.90E-02	ARSA	arylsulfatase A precursor	protein_coding
ENSSSCG00000032360	0.98	4.14	10.84	9.95E-04	2.45E-02	PANX1	pannexin 1	protein_coding
ENSSSCG00000037264	0.97	6.81	10.93	9.48E-04	2.38E-02	RAB31	RAB31, member RAS oncogene family	protein_coding
ENSSSCG00000026592	0.95	4.28	9.64	1.91E-03	3.90E-02	TLR6	toll like receptor 6	protein_coding
ENSSSCG00000035153	0.95	5.30	10.99	9.15E-04	2.33E-02	TRIM38	tripartite motif containing 38	protein_coding

ENSSSCG00000008437	0.90	6.12	10.48	1.21E-03	2.79E-02	SOCS5	suppressor of cytokine signaling 5	protein_coding
ENSSSCG00000002245	0.88	5.48	9.74	1.80E-03	3.77E-02	KATNBL1	katanin regulatory subunit B1 like 1	protein_coding
ENSSSCG000000028536	0.85	6.49	11.32	7.65E-04	2.04E-02	LHFPL2	lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	protein_coding
ENSSSCG000000010204	0.85	5.72	11.14	8.46E-04	2.19E-02	BICC1	BicC family RNA binding protein 1	protein_coding
ENSSSCG000000011951	0.85	6.44	9.56	1.99E-03	4.03E-02	NFKBIZ	NF-kappa-B inhibitor zeta	protein_coding
ENSSSCG000000029708	0.84	5.46	9.58	1.97E-03	4.01E-02	SLC25A38	solute carrier family 25 member 38	protein_coding
ENSSSCG00000002283	0.82	6.07	10.95	9.36E-04	2.36E-02	FUT8	alpha-(1,6)-fucosyltransferase	protein_coding
ENSSSCG000000036556	0.80	6.23	9.74	1.80E-03	3.77E-02	IL10RB	interferon alpha/beta receptor 2	protein_coding

**Arquivo Suplementar 2.** Lista dos novos genes, anotados manualmente usando o software blast2go, seguido da descrição, comprimento da sequência em pares de base (pb), E-Valor, similaridade e log<sub>2</sub>-fold change (log<sub>2</sub>FC).

Ensembl Gene Id	Descrição	Comprimento Da Sequência	E-Value	Similaridade	Log <sub>2</sub> FC
ENSSSCG00000035429	hemojuvelin isoform X3	1706	5.00E-119	96.77	-9.70
ENSSSCG00000034015	xin actin-binding repeat-containing protein 1 isoform X1	5511	0.00E+00	87.70	-9.49
ENSSSCG00000036235	creatine kinase M-type	252	1.52E-17	100.00	-8.78
ENSSSCG00000015747	myomesin-2	7217	0.00E+00	93.38	-7.76
ENSSSCG00000036052	titin isoform X1	1326	0.00E+00	98.06	-7.62
ENSSSCG00000010359	LIM domain-binding protein 3 isoform X5	2014	0.00E+00	94.39	-7.53
ENSSSCG00000036948	immunoglobulin-like and fibronectin type III domain-containing protein 1	7965	0.00E+00	78.34	-5.92
ENSSSCG00000036976	LIM domain-binding protein 3 isoform X3	756	2.70E-154	99.36	-5.75
ENSSSCG00000008115	myelin and lymphocyte protein	1349	1.94E-135	91.75	-5.11
ENSSSCG00000031023	signal transducer CD24-like	1841	2.38E-35	83.05	-4.32
ENSSSCG00000039506	myosin light chain 6B	1230	2.26E-112	98.23	-4.24
ENSSSCG00000031087	protein Wfdc21-like	183	1.72E-07	64.88	-3.73
ENSSSCG00000000659	ovostatin homolog 2-like	4278	0.00E+00	86.68	-3.48
ENSSSCG00000010212	ankyrin-3 isoform X31	6800	0.00E+00	98.94	-3.12
ENSSSCG00000008965	probetacellulin isoform X2	2715	4.53E-106	95.22	-2.89
ENSSSCG00000002140	kelch-like protein 33 isoform X2	5662	0.00E+00	93.11	-2.52
ENSSSCG00000034569	obscurin isoform X28	3070	0.00E+00	94.07	-2.52
ENSSSCG00000032844	ATP-binding cassette sub-family A member 10	3168	0.00E+00	74.95	-2.49
ENSSSCG00000036208	serine hydroxymethyltransferase, cytosolic isoform X1	3208	0.00E+00	97.07	-2.03
ENSSSCG00000040779	cystathionine beta-synthase isoform X2	5312	0.00E+00	95.75	-2.00

ENSSSCG00000034266	voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1H isoform X2	12541	0.00E+00	92.46	-1.98
ENSSSCG00000038036	tubulin polyglutamylase TTLL11	6502	1.29E-81	93.80	-1.94
ENSSSCG00000037530	transforming acidic coiled-coil-containing protein 2 isoform X1	6263	0.00E+00	72.44	-1.81
ENSSSCG00000023322	collagen alpha-2(IX) chain	5802	3.90E-122	96.18	-1.79
ENSSSCG00000038786	F-box and leucine-rich protein 22	2615	5.76E-145	97.25	-1.75
ENSSSCG00000024481	myomegalin isoform X20	8338	0.00E+00	95.82	-1.74
ENSSSCG00000026180	neurexin-1 isoform X33	4033	2.38E-70	98.47	-1.70
ENSSSCG00000025992	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 3	3260	0.00E+00	94.28	-1.69
ENSSSCG00000003768	nexilin isoform X2	3101	0.00E+00	95.32	-1.69
ENSSSCG00000032522	LOW QUALITY PROTEIN: striated muscle preferentially expressed protein kinase	3504	0.00E+00	95.95	-1.68
ENSSSCG00000037487	membrane primary amine oxidase isoform X1	2277	0.00E+00	92.92	-1.63
ENSSSCG00000040843	melanocortin-2 receptor accessory protein	3266	3.27E-75	80.63	-1.48
ENSSSCG00000028567	butyrophilin-like protein 9 isoform X1	3242	0.00E+00	87.14	-1.31
ENSSSCG00000011729	schwannomin-interacting protein 1 isoform X1	1828	7.15E-128	99.56	-1.03
ENSSSCG00000012126	neuronal membrane glycoprotein M6-b isoform X6	4533	1.10E-162	99.96	-1.02
ENSSSCG00000007264	CDK5 regulatory subunit-associated protein 1 isoform X1	3756	0.00E+00	96.18	-1.00
ENSSSCG00000001500	collagen alpha-1(XXI) chain isoform X1	2142	0.00E+00	97.85	-1.00
ENSSSCG00000025631	envelope glycoprotein	1980	3.71E-149	85.68	-0.86
ENSSSCG00000033350	cholinesterase	1329	0.00E+00	55.79	1.05
ENSSSCG00000025271	paired immunoglobulin-like type 2 receptor beta	1065	3.41E-104	82.09	1.21
ENSSSCG00000037142	cysteine-rich protein 1	409	7.96E-52	98.89	1.26
ENSSSCG00000022361	B-cell scaffold protein with ankyrin repeats isoform X4	1337	0.00E+00	85.13	1.28
ENSSSCG00000003451	podoplanin isoform X1	2515	4.21E-62	61.06	1.28

ENSSSCG00000020872	PDZK1-interacting protein 1	827	4.46E-53	88.59	1.30
ENSSSCG00000034802	receptor-transporting protein 4	5663	0.00E+00	75.23	1.32
ENSSSCG00000020967	CMRF35-like molecule 2	2557	1.74E-92	84.91	1.44
ENSSSCG00000034555	C-type lectin-like domain family 1	5079	4.61E-121	80.02	1.46
ENSSSCG00000017749	protein EVI2A	1578	2.95E-164	91.01	1.49
ENSSSCG00000032652	schlafen family member 11	2697	0.00E+00	88.60	1.51
ENSSSCG00000014565	interferon-induced transmembrane protein 1-like	776	2.70E-71	87.45	1.65
ENSSSCG00000033469	zinc finger protein 665-like isoform X1	2508	4.17E-67	80.42	1.70
ENSSSCG00000037775	IgM heavy chain constant region	4025	0.00E+00	83.07	1.80
ENSSSCG00000038067	small integral membrane protein 24	5114	2.91E-57	84.73	1.86
ENSSSCG00000007135	ninein-like protein isoform X1	4060	0.00E+00	89.62	1.86
ENSSSCG00000038429	cullin-7 isoform X1	1079	7.06E-07	77.89	1.95
ENSSSCG00000036379	Retrovirus-related Pol polyprotein LINE-1	5762	2.68E-71	67.96	2.19
ENSSSCG00000009138	complement factor I	2617	0.00E+00	89.28	2.28
ENSSSCG00000002980	carbohydrate-binding protein AQN-1-like	525	8.25E-93	72.67	2.37
ENSSSCG00000037141	immunoglobulin IgA heavy chain constant region	393	5.31E-91	93.97	2.84
ENSSSCG00000032395	basic proline-rich protein-like	974	2.92E-74	71.79	3.11
ENSSSCG00000030775	Ig lambda chain V region 4A	294	1.17E-58	90.00	3.21
ENSSSCG00000036224	immunoglobulin kappa-chain	2745	3.19E-47	85.49	3.35
ENSSSCG00000031037	immunoglobulin iota chain-like	381	2.96E-69	88.89	3.60
ENSSSCG00000032343	C-C motif chemokine 4	1710	1.24E-68	97.13	3.64
ENSSSCG00000037009	IgG heavy chain precursor	987	0.00E+00	92.32	3.69
ENSSSCG00000033417	IgG heavy chain precursor	294	4.80E-60	99.59	3.80
ENSSSCG00000032582	immunoglobulin iota chain-like	2275	3.39E-68	85.84	3.85
ENSSSCG00000035443	Ig lambda chain V region 4A	366	2.45E-53	87.25	3.87
ENSSSCG00000002720	C-type lectin domain family 18 member A	1464	0.00E+00	92.22	4.05
ENSSSCG00000040381	IgG heavy chain precursor	327	9.80E-72	99.07	4.11

ENSSSCG00000033225	IgG heavy chain precursor	294	1.42E-57	96.58	4.19
ENSSSCG00000037913	immunoglobulin heavy chain variable region	375	1.53E-69	97.71	4.36
ENSSSCG00000039111	IgG heavy chain precursor	327	1.43E-74	97.39	4.42
ENSSSCG00000036203	IgG heavy chain precursor	327	1.93E-74	95.42	4.44
ENSSSCG00000038719	immunoglobulin lambda chain	2853	3.45E-86	81.40	4.53
ENSSSCG00000039804	immunoglobulin heavy chain variable region	405	1.29E-65	97.20	4.55
ENSSSCG00000036983	IgG heavy chain precursor	987	0.00E+00	96.07	4.67
ENSSSCG00000036318	IgG heavy chain precursor	327	6.64E-73	98.62	4.70
ENSSSCG00000039102	immunoglobulin kappa variable region	297	5.24E-63	94.09	5.01
ENSSSCG00000029289	cystatin-9-like	1146	1.71E-93	76.56	7.13

---

## **CAPÍTULO 02**

---

**Análise integrada do exoma e transcriptoma revela novas variantes associadas à hérnia escrotal em suínos**



**Arquivo Suplementar 1.** Listagem e anotação de todas as variantes que possuíam os alelos diferentes entre os grupos estudados, na abordagem do exoma. Apresentando a localização da variante, alelo referência e variante, alelos presentes no grupo controle e no grupo afetado por hérnia escrotal, identificação ensembl e do gene, consequência, aminoácidos, códons, identificação da variante e análise SIFT.

Localização	Alelo Ref./Var	Grupo Controle	Grupo Afetado	Gene Ensembl Id	Gene Id	Consequência	Amino ácido	Codons	Variante Id	SIFT
17:3754	T/G	T/T	T/G							
1:139608794	GCT/G	GCT/G	GCT/GCT							
1:139617517	AT/A	AT/A	AT/AT							
1:149622303	CT/C	CT/C	CT/CT							
		CTTGTC								
		TTCGA								
	CTTGTC	G/CTTG								
	TTCGA	TCTTCG	CTTGTCT							
1:44557449	G/C	AG	TCGAG/C							
		TTAA/T								
1:45175170	TTAA/T	TAA	TTAA/T							
1:46318215	T/C	T/T	T/C						rs320708046	
	CTACA/									
10:49116486	C	C/C	CTACA/C							
12:49066793	GA/G	GA/G	GA/GA							
12:49214467	AT/A	AT/A	AT/AT							
13:147704804	GA/G	GA/GA	GA/G							
13:200805912	GT/G	GT/G	GT/GT	ENSSSCG00000012062					rs788959531	
13:26141886	CT/C	CT/C	CT/CT							
13:5317528	TA/T	TA/TA	TA/T							
		TCACC								
	TCACC	TAAGG	TCACCT							
	TAAGG	TCCCG	AAGGTC							
	TCCCG	GGCG/T	CCGGGC							
14:12590143	GGCG/T	CACCT	G/T							

		AAGGT CCCGG GCG		
	CAAGT		CAAGTG/ C	
15:129002714	G/C	C/C	C	
15:47362818	TA/T	TA/T	TA/TA	
16:20485721	A/C	A/A	A/C	rs340298821
16:20485752	A/G	A/A	A/G	
16:20489464	C/T	C/C	C/T	
16:20629551	TG/T	T/T	TG/T	
17:29193479	TA/T	TA/T	TA/TA	
17:63073317	C/A	C/A	C/C	
		CTTGG		
	CTTGG	GTTTT		
	GTTTT	/CTTGG	CTTGGG	
18:43303354	/C	GTTTT	TTTTT/C	
2:11594755	A/G	A/G	A/A	rs1113946170
2:134514175	GT/G	GT/G	G/G	
2:134520171	GTT/G	GTT/G	G/G	
2:134533476	GC/G	GC/G	G/G	
3:16845082	GA/G	GA/G	G/G	
3:16845266	TA/T	TA/T	T/T	
3:17937928	TA/T	TA/T	T/T	
3:5069203	C/CA	C/C	CA/CA	intergenic rs791627485
4:88559994	AT/A	A/A	AT/A	
4:88846945	TA/T	TA/TA	TA/T	
		GGGGG		
	GGGGG	T/GGGG	GGGGGT/ G	
4:89133512	T/G	GT	G	
5:22498021	GGA/G	G/G	GGA/G	

5:69734140	CA/C	CA/C	CA/CA					
5:73715281	TAC/T	TAC/TA	TAC/T					
5:77782833	CTAAA/ C	C	CTAAA/ CTAAA					
5:77783044	AG/A	AG/AG	AG/A					
5:90234844	A/G	A/G	A/A					rs695341601
5:90234860	T/C	T/C	T/T					rs702768345
6:115379387	CA/C	CA/C	CA/CA					
6:13827988	A/G	A/G	A/A					rs1110726437
6:155429390	AG/A	AG/AG	AG/A					
		CAGGG						
		CACTG						
		GAGTG						
	CAGGG	TAATA/						
	CACTG	CAGGG	CAGGGC					
	GAGTG	CACTG	ACTGGA					
	TAATA/	GAGTG	GTGTAA					
6:155452229	C	TAATA	TA/C					
7:104276392	TA/T	TA/T	T/T					
7:13822626	TA/T	TA/T	TA/TA	ENSSSCG00000001072				rs691328791
7:43729741	C/T	C/T	C/C					rs320556900
7:63778183	GT/G	GT/G	GT/GT					
	GA/GAA							
8:114369084	,G	GA/G	GA/GAA					
9:127264663	AT/A	AT/AT	AT/A					
9:53362772	GA/G	GA/G	GA/GA					
12:38744399	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000017694	ACACA	intron		rs333787464
					ADAMTS			
2:132363602	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000014259	19	intron		rs345457300
					ADAMTS			
2:132379454	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014259	19	synonymous	P	CCA/CCG rs325977213

16:20605256	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000016829	AGXT2	intron	rs327560169
9:36077286	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000024628	ALKBH8	3_prime_UTR downstream_g	rs338484879
3:5093016	C/G	C/C	G/G	ENSSSCG00000007593	ANKRD61	ene	rs332761718
4:88759453	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000006346	ATF6	intron	rs710856926
4:88759458	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000006346	ATF6	intron	rs693540808
4:88759499	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000006346	ATF6	intron	rs335432779
4:88759846	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000006346	ATF6	intron	rs338049296
4:88784363	A/AT	A/A	A/AT	ENSSSCG00000006346	ATF6	intron	
13:192658186	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000012029	BACH1	intron	rs325905976
4:93440382	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000006477	BCAN	intron	rs334293263
4:93440393	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000006477	BCAN	intron downstream_g	rs343716722
3:5414570	G/GC	G/GC	G/G	ENSSSCG00000038489	BHLHA15	ene downstream_g	
3:5417543	C/CAA	C/C	CAA/CAA	ENSSSCG00000038489	BHLHA15	ene downstream_g	
3:5418053	G/A	G/G	A/A	ENSSSCG00000038489	BHLHA15	ene	rs325763472
2:9056211	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000020823	BSCL2	intron non_coding_tr	rs333464194
7:22826621	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000020823	BSCL2	anscript_exon	rs692560555
6:111145968	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000003719		intron splice_region,	
3:17073045	T/TC G/GCAC CGCCG TACCC	T/TC G/GCAC CGCCG TACCC	TC/TC	ENSSSCG00000007753	C16orf58	intron	
3:17073173	AAGA	AAGA	G/G	ENSSSCG00000007753	C16orf58	intron	rs695632337
3:17073217	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000007753	C16orf58	intron	rs343951539
3:17073270	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000007753	C16orf58	intron	rs329243611
3:17073278	C/G	C/G	C/C	ENSSSCG00000007753	C16orf58	intron	rs341053379

3:17082764	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000007753	C16orf58	3_prime_UTR			rs329155053	
6:155412108	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	I/V	ATA/GTA	rs324777691	tolerated (0.95)
6:155412154	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	A/V	GCA/GTA	rs346073307	tolerated (0.47)
6:155412268	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs318382640	
6:155412278	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs330098585	
6:155413997	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs339881691	
6:155414141	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs331689603	
6:155414171	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs343886408	
6:155414190	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs319560123	
6:155419752	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs326774829	
6:155423784	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs81393371	
6:155423878	A/C	A/A	A/C	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	N/H	AAC/CAC	rs81393372	tolerated (0.2)
6:155424011	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs81393373	
6:155425966	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs344214908	
6:155425969	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs325910356	
6:155426116	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	synonymous	A	GCA/GC G	rs335826216	
6:155429102	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs792196393	
6:155429163	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs326793077	
6:155429191	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs343501663	
6:155429213	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs328426923	
6:155429388	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs337996192	
6:155429509	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs319872103	
6:155432853	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs342084651	
6:155432883	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs320555750	
6:155433045	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	synonymous	F	TTC/TTT	rs81393376	

6:155433055	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	I/V	ATA/GTA	rs81393377	tolerated (0.15)
6:155433203	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs340638695	
6:155433312	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs326315635	
6:155434895	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	T/S	ACA/TCA	rs323691396	tolerated (0.64)
6:155435149	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs333504017	
6:155437337	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs321018954	
6:155437358	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs330686742	
6:155437474	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	I/V	ATC/GTC	rs337441070	tolerated (1) deleterious (0.03)
6:155437489	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	S/P	TCG/CCG	rs318663131	
6:155437613	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs341181181	
6:155437624	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs322640298	
6:155437666	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs706484930	
6:155437667	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs328783479	
6:155437677	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs341460766	
6:155437686	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs325035673	
6:155440011	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs330840205	
6:155440100	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	missense	A/V	GCC/GTC	rs325387940	deleterious (0.01)
6:155440224	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs321878556	
6:155440245	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs335070837	
6:155447636	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs345989888	
6:155447643	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs326003778	
6:155449951	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	splice_region,i ntron			rs336813276	
6:155450032	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs331317934	
6:155450056	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs338897230	
6:155450096	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	intron			rs81393389	

6:155452178	A/C	A/A	A/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron	rs336499444
6:155452181	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	intron	rs318913222
6:155452267	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003834	C8B	intron	rs338590366
6:155452715	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs326256443
6:155452738	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs342032425
6:155452754	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs329203034
6:155452885	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs337732270
6:155452909	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs81393390
6:155452931	T/G	T/T	T/G	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs321539629
6:155452994	A/C	A/A	A/C	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs331531290
6:155453028	C/CAAA T	C/C	C/CAAAT	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	
6:155454449	T/TC	T/T	T/TC	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs700829587
6:155454451	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000003834	C8B	3_prime_UTR	rs789447631
6:69463658	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000003391	CA6	intron	rs319671788
3:15910591	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007730	CALN1	intron	rs319029963
12:51956424	G/C	C/C	G/C	ENSSSCG00000017902	CAMTA2	downstream_gene	rs329283992
12:51956432	G/C	C/C	G/C	ENSSSCG00000017902	CAMTA2	downstream_gene	rs344976521
13:199644830	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000020706		intron	
13:199644833	T/G	T/T	T/G	ENSSSCG00000020706		intron	
13:199644859	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000020706		intron	
4:93748903	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000006487	CCT3	intron	rs323532764
4:92058233	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000006452	CD1D	intron	rs339706239
4:92096542	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000006452	CD1D	3_prime_UTR	rs318240963
3:17953410	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene	rs331488063
3:17953419	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene	rs339764233

3:17953444	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs322783975
3:17953617	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs342198823
3:17954436	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs343777015
3:17954533	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs338059822
3:17955526	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs323918478
3:17955528	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs334275749
3:17957669	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs342900807
3:17957677	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs337927769
3:17959591	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	synonymous	L	CTT/CTC	rs344473222
3:17960928	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs345086103
3:17961465	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs340951007
3:17961872	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs323631565
3:17961910	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs333156896
3:17962036	A/ACT	A/ACT	ACT/ACT	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs705619814
3:17962455	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007791	CD2BP2	3_prime_UTR			rs331853081
11:79089290	G/GT	G/G	G/GT	ENSSSCG00000020899	CDC16	intron			
2:132537101	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs346300598
2:132652772	A/AG	A/AG	AG/AG	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			
2:132692198	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs340403848
2:132692496	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs334102643
2:132692503	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs324421223
2:132692641	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs327073476
2:132692647	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron			rs341148645



2:132692880	A/AC	A/AC	AC/AC	ENSSSCG00000035069	CHSY3	intron	
4:50278436	A/AG	A/AG	AG/AG	ENSSSCG00000006135	CPNE3	3_prime_UTR	
2:16193168	G/GGT	G/GGT	G/G	ENSSSCG00000013263	CREB3L1	intron	
10:57862651	C/CT	C/CT	CT/CT	ENSSSCG00000011106	CREM	intron	rs692338731
10:57862658	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000011106	CREM	intron	rs45430724
10:57862659	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000011106	CREM	intron	rs713943587
7:38335454	C/CAG	C/C	C/CAG	ENSSSCG00000001672	CRIP3	splice_region, intron	rs694359749
7:43778490	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000024347	CRISP3	3_prime_UTR	rs336842999
7:43791783	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000024347	CRISP3	intron	rs346401620
7:43806714	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000024347	CRISP3	upstream_gene	rs343755936
17:55111435	T/G	T/G	T/T	ENSSSCG00000007486	CYP24A1	3_prime_UTR	rs322820875
15:126468498	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000016237	DOCK10	intron	rs45434682
18:3517539	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000016423	DPP6	intron	rs341182432
7:29164081	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000001499	DST	intron	rs331291756
7:29274401	G/GGC	G/G	G/GGC	ENSSSCG00000001499	DST	intron	
4:88811484	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000006347	DUSP12	intron	rs321111711
3:5082142	T/A	T/T	A/A	ENSSSCG00000007592	EIF2AK1	intron	rs340802213
3:5093016	C/G	C/C	G/G	ENSSSCG00000007592	EIF2AK1	intron	rs332761718
12:51956424	G/C	C/C	G/C	ENSSSCG00000017904	ENO3	intron	rs329283992
12:51956432	G/C	C/C	G/C	ENSSSCG00000017904	ENO3	intron	rs344976521
5:80724061	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000000854		intron	
7:12118563	G/T	T/T	G/G	ENSSSCG00000001063		intron	rs1111504486
7:12118571	G/T	T/T	G/G	ENSSSCG00000001063		intron	rs787972102
7:12118994	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000001063		intron	rs331686206
7:12119035	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000001063		intron	rs341847697
7:12119269	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000001063		intron	rs330372781

7:12119457	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000001063	intron			rs332784015
7:12133527	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000001063	synonymous	T	ACC/ACT	rs336367802
7:12136596	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000001063	3_prime_UTR			rs341675974
7:12136748	G/T	T/T	G/T	ENSSSCG00000001063	3_prime_UTR			rs326292614
7:12136979	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000001063	3_prime_UTR			rs331683704
7:12137039	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000001063	3_prime_UTR			rs319937494
7:78825226	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000002613	downstream_gene			rs340285352
7:78825227	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000002613	downstream_gene			rs693994956
6:95573631	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000003664	intron			rs787689706
1:44899370	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000004261	missense	L/Q	CTG/CAG	rs792728808
1:46649480	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000004269	synonymous	L	TTG/TTA	rs343116517
17:12084726	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000007004	intron			rs704778322
17:58453168	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000007512	synonymous	P	CCT/CCC	rs337738697
3:15910591	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007733	intron			rs319029963
2:7883220	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			rs328944028
2:7883229	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			rs55618483
2:7883538	C/CG	C/C	C/CG	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			
2:7883841	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			
2:7883855	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			rs331395884
2:7883986	C/A	A/A	C/A	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			rs322532589
2:7884028	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			rs325499428
2:7884301	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000013038	upstream_gene			

deleterious  
(0.02)

2:134259859	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014272	splice_region,i intron			rs326224030	
2:134259952	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014272	intron			rs81488230	
2:134676219	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000014280	intron			rs333558455	
2:134676276	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000014280	intron			rs345338543	
2:134676290	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014280	intron			rs326398446	
2:134678632	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014280	intron			rs81219888	
2:134695310	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014280	intron			rs328068218	
2:142330809	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000014368	missense	C/R	TGC/CGC	rs81488361	tolerated (0.76)
15:115809081	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000016166	upstream_gene			rs328178489	
15:120261328	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000016183	upstream_gene			rs80942703	
15:120229274	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000016184	synonymous	F	TTC/TTT	rs318565088	
18:6857414	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000016459	splice_region,i intron			rs328403435	
18:7422785	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000016475	intron			rs701902119	
18:7430048	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000016475	intron				
16:50741566	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000016982	synonymous	A	GCA/GC G	rs327033796	
16:50742780	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000016982	3_prime_UTR			rs324042563	
16:50742953	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000016982	3_prime_UTR			rs339347166	
3:16839200	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020808	downstream_gene			rs332830201	
3:16839475	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020808	downstream_gene			rs323477911	
3:16840885	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	downstream_gene			rs322956526	
3:16840918	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000020808	downstream_gene			rs333451697	
3:16843942	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs343736015	

			AGAC/AG						
3:16843946	A/AGAC	A/AGAC	AC	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR				
3:16844017	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs338827234	
3:16844021	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs320300960	
3:16844221	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs321315173	
3:16844356	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs329159642	
3:16844489	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR			rs324119844	
			GAAAAA						
3:16844731	G/GAAA AA A/ATCC TTT,AG AAAAT	G/GAAA AA ATCCTT T/AGAA AATCC	/GAAAA A ATCCTT /ATCCTT	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR				
3:16844736	CCTTT	TTT	T	ENSSSCG00000020808	3_prime_UTR				
3:16845300	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020808	intron			rs789304389	
					splice_region,i				
3:16846305	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020808	ntron			rs1113194758	
3:16846320	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	synonymous	L	TTG/TTA	rs1112390809	
3:16846466	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020808	intron			rs1107462777	
3:16847341	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020808	intron			rs692306840	
3:16847421	T/A	T/A	A/A	ENSSSCG00000020808	intron			rs696815447	
3:16847772	A/AG	A/AG	AG/AG	ENSSSCG00000020808	intron				
					downstream_g				
10:43068921	A/AT	A/A	A/AT	ENSSSCG00000023200	ene			rs691332371	
2:10341559	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000023987	intron			rs330810670	
2:10348645	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000023987	intron				
3:11970859	T/C	C/C	T/T	ENSSSCG00000024045	intron			rs330339097	
9:4319904	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000024612	missense	A/T	GCC/ACC		tolerated (1)
					downstream_g				
9:36077286	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000026049	ene			rs338484879	
1:262976956	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000027589	intron			rs710540117	

1:262976957	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000027589	intron			rs80959329	
15:119997161	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000027669	missense	A/T	GCT/ACT	rs344208061	tolerated (0.56)
15:119997216	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000027669	synonymous	T	ACT/ACC	rs335988271	
3:11970859	T/C	C/C	T/T	ENSSSCG00000028635	intron			rs330339097	
2:142510229	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000029281	intron			rs697664233	
2:142510229	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000029442	intron			rs697664233	
18:7422785	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000031902	intron			rs701902119	
18:7430048	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000031902	intron				
9:4621480	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000031964	missense	G/S	GGT/AGT	rs694231279	tolerated (0.67)
9:4621482	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000031964	synonymous	G	GGT/GGC	rs701078134	
10:24959723	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000032301	intron,non_coding_transcript			rs318873751	
12:49327950	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000032683	missense	T/A	ACA/GC A		deleterious (0.03)
12:49327956	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000032683	missense	P/T	CCC/ACC		deleterious (0.03)
2:134594702	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000033210	intron			rs331318257	
2:134594883	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000033210	intron			rs318364557	
2:134594887	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000033210	intron			rs329708571	
2:134595968	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000033210	intron			rs334795670	
2:134611491	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000033210	intron			rs81365388	
2:134611524	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000033210	intron			rs81365389	
2:134613810	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000033210	intron			rs331813135	
2:134613840	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033210	intron			rs81365391	
4:91553505	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000033343	downstream_gene			rs324428595	
2:132379454	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000033503	upstream_gene			rs325977213	

7:79248278	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000033826	upstream_gene	rs709741979
16:49640179	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000034025	intron	
1:214011103	G/GT	G/GT	G/G	ENSSSCG00000034133	upstream_gene	
2:7883220	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000034755	intron	rs328944028
2:7883229	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000034755	intron	rs55618483
2:7883538	C/CG	C/C	C/CG	ENSSSCG00000034755	intron	
2:7883841	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	
2:7883855	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs331395884
2:7883986	C/A	A/A	C/A	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs322532589
2:7884028	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs325499428
2:7884301	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	
2:7885815	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs320568806
2:7886709	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs81359463
2:7886942	C/CA	CA/CA	C/CA	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	
2:7887466	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs343946578
2:7887520	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs337956194
2:7887560	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs341505119
2:7887671	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs81211523
2:7887807	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000034755	downstream_gene	rs81359461

12:49267865	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000034780	missense	A/V	GCG/GTG	rs789511523	deleterious (0.04)
12:49267866	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000034780	missense	A/T	GCG/AC	rs698880548	tolerated (0.67)
12:49267966	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000034780	synonymous	C	TGT/TGC	rs788623505	
12:49268151	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000034780	missense	R/C	CGC/TGC		tolerated (0.12)
7:79183593	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000034830	downstream_gene				
1:93098848	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000035076	intron				
12:49078078	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000035490	intron				
2:12104676	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000036715	missense	F/S	TTC/TCC	rs330841642	tolerated (0.34)
6:95573631	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000037514	missense	V/M	GTG/ATG	rs787689706	tolerated (0.12)
18:7422785	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000037885	intron			rs701902119	
18:7430048	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000037885	intron				
2:12043762	C/G	C/C	C/G	ENSSSCG00000038922	missense	I/M	ATC/ATG	rs324788576	deleterious (0)
18:7422785	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000039581	intron			rs701902119	
18:7430048	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000039581	intron				
15:139124344	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000039667	synonymous	T	ACG/AC		
3:18116272	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000040342	upstream_gene		A	rs331114161	
3:18116337	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000040342	upstream_gene			rs321610088	
3:18116541	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000040342	upstream_gene			rs338438141	
3:18121242	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000040342	intron			rs337001009	
1:44899370	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000038522	downstream_gene			rs792728808	
2:100460549	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000027608	intron			rs344947007	
						FAM162B			
						FAM172A			

2:7062739	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000039740	FAU	5_prime_UTR			rs81505731	
10:65071769	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000030030	FBXO18	intron			rs698624993	
10:65071772	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000030030	FBXO18	intron			rs705416928	
4:88845781	T/G	T/T	T/G	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs324826212	
4:88845827	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs344451284	
4:88846734	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs339009283	
4:88846740	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs318647711	
4:88846763	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs331613982	
4:88846962	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000030246	FCRLA	3_prime_UTR			rs343682724	
4:88848202	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000030246	FCRLA	intron			rs1113455420	
4:88849554	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000030246	FCRLA	intron			rs80923666	
4:88849580	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000030246	FCRLA	splice_region,synonymous	Y	TAT/TAC	rs324832990	
4:88849797	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000030246	FCRLA	intron			rs340993092	
4:88849894	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000030246	FCRLA	intron			rs322694580	
4:88855044	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000030246	FCRLA	intron			rs331818718	
4:88833707	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000006348	FCRLB	downstream_gene			rs80926940	
4:88833758	C/G	C/C	C/G	ENSSSCG00000006348	FCRLB	downstream_gene			rs80844450	
4:88833930	A/ATGTG	A/A	A/ATGTG	ENSSSCG00000006348	FCRLB	downstream_gene				
4:88834277	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000006348	FCRLB	synonymous	P	CCC/CCG GAA/AA	rs341846855	
4:88834450	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000006348	FCRLB	missense	E/K	A	rs323617684	tolerated (0.11)
4:88834454	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000006348	FCRLB	synonymous	P	CCC/CCG	rs333003332	
4:88834551	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000006348	FCRLB	missense	A/V	GCT/GTT	rs344735243	tolerated (0.06)
4:88834637	C/G	C/C	C/G	ENSSSCG00000006348	FCRLB	synonymous	T	ACG/ACC GAA/GA	rs80792202	
4:88835083	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000006348	FCRLB	synonymous	E	G	rs80839181	



4:88838298	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000006348	FCRLB	intron			rs329047158
4:88838820	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000006348	FCRLB	upstream_gene			rs80831364
4:88839047	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000006348	FCRLB	upstream_gene			rs321923967
2:7883220	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			rs328944028
2:7883229	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			rs55618483
2:7883538	C/CG	C/C	C/CG	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			
2:7883841	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			
2:7883855	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			rs331395884
2:7883986	C/A	A/A	C/A	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			rs322532589
2:7884028	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			rs325499428
2:7884301	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			
2:7885815	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			rs320568806
2:7886709	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			rs81359463
2:7886942	C/CA	CA/CA	C/CA	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			
2:7887466	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013041	FERMT3	intron			rs343946578
2:7887520	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013041	FERMT3	intron			rs337956194
2:7887560	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013041	FERMT3	intron			rs341505119
2:7887671	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013041	FERMT3	synonymous	N	AAT/AAC	rs81211523
2:7887807	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013041	FERMT3	intron			rs81359461
12:40049523	T/G	T/G	T/T	ENSSSCG00000021617	FNDC8	intron			rs336967958
2:135638427	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014293	FSTL4	intron			rs335263293
2:135638432	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014293	FSTL4	intron			rs343158516
1:140904723	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs346170863

1:140905156	A/AC	A/AC	AC/AC	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs695593095	
1:140905219	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs326694784	
1:140905365	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs346349197	
1:140905894	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs336911198	
1:140906741	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs339633727	
1:140907475	C/CCTT	C/CCTT	TT	ENSSSCG00000038547	GABRB3	3_prime_UTR			rs712194592	
3:18289411	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000021811	GDPD3	missense	H/R	CAC/CGC	rs706105853	tolerated (0.85)
3:18290378	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000021811	GDPD3	intron			rs1108154516	
2:11670427	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000013117	GIF	intron			rs693559198	
6:20166553	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000002802	GINS3	intron			rs324691997	
5:64136952	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000000694		upstream_gene			rs332382728	
2:9056211	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000032197	GNG3	5_prime_UTR			rs333464194	
9:35736560	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000030565	GRIA4	intron			rs328971726	
13:135308332	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000011859	HEG1	intron			rs322108125	
4:87720934	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000006337	HSD17B7	3_prime_UTR			rs1113957403	
7:64372117	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000001949	INSM2	downstream_gene			rs343732012	
7:64374084	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000001949	INSM2	ene			rs344852821	
15:87016487	T/TA	TA/TA	T/TA	ENSSSCG00000016009	ITGA4	intron			rs702176118	
3:17162362	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron			rs319684718	
3:17162422	T/TC	T/TC	TC/TC	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron				
3:17162513	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron			rs335481571	
3:17162526	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron			rs326327630	
3:17162689	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron			rs81376542	
3:17162725	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron			rs81376540	
3:17169402	A/AG	A/AG	A/A	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron				

3:17169601	G/GC	G/GC	GC/GC	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron					
3:17169614	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007754	ITGAX	intron				rs321094600	
3:18121242	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000040888	KCTD13	downstream_g					rs337001009
2:132421655	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000014261	KIAA1024	ene					rs324675902
2:132421732	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014261	L	intron					rs340546128
2:132422763	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014261	KIAA1024	intron					rs320471589
2:132423044	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000014261	L	intron					rs322329194
2:132424711	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000014261	KIAA1024	intron					rs322329194
2:132424757	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014261	L	synonymous	L	CTC/CTT		rs324210066	
2:132428816	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014261	KIAA1024	missense	T/A	ACA/GC		rs340118386	tolerated (0.96)
10:18136055	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000010879	L	downstream_g				rs329613482	
10:18136159	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000010879	KIF26B	ene				rs332543342	
10:18136252	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000010879	KIF26B	intron				rs344187601	
10:18136291	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000010879	KIF26B	synonymous	N	AAC/AAT		rs324185647	
10:18136382	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000010879	KIF26B	synonymous	S	TCA/TCG		rs335973709	
10:18136385	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000010879	KIF26B	synonymous	P	CCG/CCA		rs343150951	
10:18140019	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000010879	KIF26B	intron				rs326392733	
10:18140086	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000010879	KIF26B	intron				rs339995309	
10:18140140	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000010879	KIF26B	synonymous	E	GAG/GA		rs321348105	tolerated (0.07)
10:18194206	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000010879	KIF26B	missense	G/S	GGC/AG		rs329721425	
4:92185248	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000006453	KIRREL1	intron				rs81421535	tolerated (0.07)
							R/H	CGT/CAT		rs320842130	

1:44899370	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000004262	KPNA5	downstream_g ene			rs792728808
16:23680085	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000016850	LIFR	intron			
16:23680142	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000016850	LIFR	intron			rs1112674816
3:11279028	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000030378	LIMK1	3_prime_UTR			rs345779314
3:5341736	T/TA	T/TA	T/T	ENSSSCG00000007599	LMTK2	intron			
4:88949434	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000006350		intron			
4:88953979	C/G	G/G	C/G	ENSSSCG00000006350		intron			
4:88949434	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000036618		intron			
4:88953979	C/G	G/G	C/G	ENSSSCG00000036618		intron			
1:139574739	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs1108944189
1:139575436	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			
1:139578265	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			
1:139585849	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	P	CCC/CCT CAA/CA	rs80818663
1:139602083	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	Q	G	rs344828537
1:139608761	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs342283954
1:139612674	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs80815749
1:139615682	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs336772626
1:139617190	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	P	CCG/CCA	rs344057064
1:139617450	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs323043559
1:139617485	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs332552595
1:139617576	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs346331265
1:139617677	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs334272968
1:139617678	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	intron			rs342448117
1:139620010	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	P	CCT/CCC	rs80947590
1:139620265	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	C	TGC/TGT	rs344821996
1:139620274	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000004823	LRRK1	synonymous	P	CCT/CCC	rs326724198

1:139623407	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs341485163
1:139623556	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs323035993
1:139623744	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs340694967
1:139623772	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs323624861
1:139623965	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs333072557
1:139624218	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs342234573
1:139624297	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs80866654
1:139624324	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000004823	LRRK1	3_prime_UTR			rs345961589
3:18289411	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG000000040682	MAPK3	3_prime_UTR			rs706105853
3:18290378	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG000000040682	MAPK3	3_prime_UTR			rs1108154516
7:63659132	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000001946	MBIP	5_prime_UTR			rs336348307
7:63665118	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000001946	MBIP	intron			rs325794086
7:63665546	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000001946	MBIP	intron			rs337003514
2:71608651	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000013570	MCOLN1	intron			rs1114107995
1:31986688	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000004196	MED23	intron			
7:22826621	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000001229		intron			rs692560555
7:62714802	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG000000039714	MIPOL1	intron			rs327831751
2:30137982	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000013327	MPPED2	intron			rs333864497
2:30146173	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000013327	MPPED2	intron			rs324155927
2:30146219	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000013327	MPPED2	intron			rs342782540
2:30146278	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000013327	MPPED2	intron			rs326569663
2:30151237	C/G	C/C	C/G	ENSSSCG00000013327	MPPED2	intron			rs334142466
4:89179350	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000006352	MPZ	3_prime_UTR			rs322777135
2:7062739	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000013001	MRPL49	downstream_g ene			rs81505731
3:18076008	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000027946	MVP	synonymous downstream_g ene	Y	TAC/TAT	rs330911016
3:17934848	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000007799	MYLPF	ene			rs81214937

3:17937984	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007799	MYLPF	downstream_g ene			rs343595304	
3:17938358	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000007799	MYLPF	intron			rs319107106	
3:17939405	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000007799	MYLPF	intron			rs339750157	
3:17939519	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007799	MYLPF	synonymous	D	GAC/GAT	rs318927025	
2:9770363	A/C	A/A	A/C	ENSSSCG00000013078	MYRF	synonymous	T	ACT/ACG GAA/GA	rs338107849	
2:9771723	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013078	MYRF	synonymous	E	G	rs342623943	
3:132230958	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000029334	MYT1L	missense	E/D	GAG/GA T	rs786304657	tolerated (0.32)
3:132230965	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000029334	MYT1L	missense	E/K	GAG/AA G	rs788325152	deleterious (0)
3:132230986	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000029334	MYT1L	missense	S/G	AGC/GG C	rs786974313	tolerated (0.07)
3:132230987	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000029334	MYT1L	missense	S/N	AGC/AA C		deleterious (0.02)
3:132230997	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000029334	MYT1L	synonymous	K	AAG/AA A		deleterious (0.01)
3:132231001	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000029334	MYT1L	missense	R/W	CGG/TGG	rs791901594	
5:64136952	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000000693	NCAPD2	intron			rs332382728	
1:37166904	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000004222	NCOA7	intron			rs335108141	
7:64510557	A/T	A/T	A/A	ENSSSCG00000001952	NFKBIA	intron			rs340792589	
12:40049523	T/G	T/G	T/T	ENSSSCG00000025796	NLE1	downstream_g ene			rs336967958	
2:100460549	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000014157	NR2F1 NSMCE4	downstream_g ene			rs344947007	
14:131594001	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000010700	A NSMCE4	intron			rs80787745	
14:131594022	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000010700	A	intron			rs343089601	
3:125091283	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000008625	NTSR2	intron			rs335653587	
3:125091483	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000008625	NTSR2	synonymous	A	GCT/GCC	rs337499981	

2:7883220	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000013039	NUDT22	synonymous	Q	CAG/CA A	rs328944028
2:7883229	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013039	NUDT22	synonymous	P	CCA/CCG	rs55618483
2:7883538	C/CG	C/C	C/CG	ENSSSCG00000013039	NUDT22	intron			
2:7883841	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000013039	NUDT22	frameshift	G/RX	GGA/AG GA	
2:7883855	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000013039	NUDT22	missense	A/E	GCA/GA A	rs331395884
2:7883986	C/A	A/A	C/A	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs322532589
2:7884028	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs325499428
2:7884301	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			
2:7885815	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs320568806
2:7886709	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs81359463
2:7886942	C/CA	CA/CA	C/CA	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			
2:7887466	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs343946578
2:7887520	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs337956194
2:7887560	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs341505119
2:7887671	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs81211523
2:7887807	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs81359461
4:88559715	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000006345	OLFML2B	synonymous	N	AAT/AAC	rs330986417
4:88559748	T/G	G/G	T/G	ENSSSCG00000006345	OLFML2B	synonymous	T	ACT/ACG	rs80801180
2:134502393	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	3_prime_UTR			rs346022448
2:134502458	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	3_prime_UTR			rs328500299

deleterious  
(0)

2:134504761	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs328623442
2:134505206	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs345911056
2:134505397	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	D	GAC/GAT	rs344350584
2:134505447	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs325652777
2:134507100	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs321726887
2:134507449	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs340623149
2:134507466	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs322018784
2:134507841	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs318406638
2:134507933	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs321716031
2:134513893	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs345528893
2:134513898	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs326127783
2:134514074	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	I	ATT/ATC	rs81214013
2:134514892	T/A	T/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs321538758
2:134516657	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	L	TTG/CTG	rs81365336
2:134520176	G/GT	G/GT	GT/GT GGA/GG	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			
2:134520181	G/GGA	G/GGA	A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron		ACG/AC	
2:134520258	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	T	A	rs323170636
2:134520288	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	A	GCC/GCT	rs334410412
2:134520515	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs327339293
2:134522962	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs331164792
2:134522964	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs341697791
2:134523011	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	L	CTC/CTT	rs329965597
2:134523104	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	synonymous	S	TCG/TCA	rs331580151
2:134523172	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs323166048
2:134523267	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs335061794
2:134523381	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs321872847



2:134523531	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	splice_region,i intron	rs332953909
2:134523563	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs327990311
2:134524112	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs324415195
2:134533612	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	splice_region,i intron	rs343051819
2:134566986	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs337356541
2:134569316	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs330964251
2:134569505	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs337791307
2:134569514	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs318890952
2:134569518	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs330095368
2:134569544	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs342786870
2:134569562	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs323749372
2:134569564	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs331565582
2:134569965	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs81365366
2:134570121	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs81218171
2:134570264	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs327405343
2:134570329	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs338426616
2:134570482	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs330707093
2:134594702	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron	rs331318257
2:134594883	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	5_prime_UTR	rs318364557
2:134594887	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	5_prime_UTR upstream_gene	rs329708571
2:134595968	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	e	rs334795670
2:10341559	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000013095	PAG6	intron	rs330810670
2:10348645	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000013095	PAG6	intron	
1:251190679	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000033120	PALM2	3_prime_UTR	rs345008309
7:63325626	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000001942	PAX9	3_prime_UTR	rs325525130
5:77782060	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	5_prime_UTR	rs707825209

5:77782065	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000000811	PCED1B	5_prime_UTR			rs697542665
5:77782418	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1109608633
5:77782509	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs702774598
5:77782582	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1107511418
5:77782587	G/GT	G/G	G/GT	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			
5:77782690	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1110316130
5:77782744	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1112089669
5:77782915	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1110027372
5:77782971	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1110989604
5:77783009	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1108522450
5:77783021	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1109474897
5:77783092	T/G	T/T	T/G	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1113836343
5:77783096	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1108808328
5:77783138	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1108234169
5:77783174	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1111677414
5:77783178	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000000811	PCED1B	intron			rs1113452949
2:134566986	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs337356541
2:134569316	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	splice_region,synonymous	S	AGT/AGC	rs330964251
2:134569505	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs337791307
2:134569514	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs318890952
2:134569518	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs330095368
2:134569544	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs342786870
2:134569562	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs323749372
2:134569564	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs331565582
2:134569965	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs81365366
2:134570121	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	synonymous	Q	CAA/CA G	rs81218171

2:134570264	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	3_prime_UTR			rs327405343	
2:134570329	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	3_prime_UTR			rs338426616	
2:134570482	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	3_prime_UTR			rs330707093	
10:49116373	A/T	T/T	A/T	ENSSSCG00000011061	PDSS1	splice_region,synonymous	S	TCT/TCA	rs342254635	
10:49116383	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000011061	PDSS1	missense	C/Y	TGT/TAT	rs322750020	tolerated (1)
10:49116393	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000011061	PDSS1	missense	P/S	CCA/TCA	rs340529718	tolerated (0.12)
10:49116467	A/T	T/T	A/T	ENSSSCG00000011061	PDSS1	intron			rs318348636	
10:49116493	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000011061	PDSS1	intron				
2:119427457	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000014215	PGGT1B	intron			rs690925642	
4:96277686	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000027322	PGLYRP3	downstream_gene				
3:16825175	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007744	PHKG1	synonymous	T	ACA/ACG	rs319153825	
3:16839200	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007744	PHKG1	downstream_gene			rs332830201	
2:9004414	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000025571	POLR2G	3_prime_UTR			rs334878841	
2:9005177	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000025571	POLR2G	intron			rs322119524	
2:9005205	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000025571	POLR2G	intron			rs335141536	
2:9006684	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000025571	POLR2G	intron			rs333692942	
2:9006820	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000025571	POLR2G	synonymous	L	CTT/CTG CGA/AG	rs81212735	
2:9006834	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000025571	POLR2G	synonymous	R	A	rs55618554	
2:9008421	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000025571	POLR2G	intron			rs341795911	
2:9008528	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000025571	POLR2G	upstream_gene			rs330122064	
2:9008574	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG00000025571	POLR2G	upstream_gene			rs331938955	
2:9008590	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000025571	POLR2G	upstream_gene			rs340959843	

2:9008752	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000025571	POLR2G	upstream_gene			rs323530034	
2:10476319	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000013096	PPAG3	synonymous	T	ACC/ACA	rs706406054	
5:73714554	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE 1	intron			rs713108504	
5:73714656	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE 1	intron			rs81385358	
5:73714680	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000034491	PRICKLE 1	intron			rs1110616347	
5:73714741	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000034491	PRICKLE 1	intron			rs691651617	
5:73714896	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000034491	PRICKLE 1	intron			rs701452413	
16:20629162	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron			rs327905221	
16:20629230	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron			rs335860915	
16:20629604	T/A	A/A	T/A	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron			rs318997053	
16:20629998	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron				
16:20630000	G/GA	G/G	G/GA	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron				
16:20636520	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron			rs340219555	
16:20636573	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000016830	PRLR	intron			rs344074229	
1:45174186	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000025941	PTP4A1	intron			rs320220040	
1:45175897	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000025941	PTP4A1	intron			rs328936849	
1:45175957	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000025941	PTP4A1	intron			rs338441040	
1:45178864	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000025941	PTP4A1	3_prime_UTR			rs699814235	
1:45181912	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000025941	PTP4A1	intron			rs335940078	
1:214011102	G/GT	G/GT	G/G	ENSSSCG00000005194	PTPRD	3_prime_UTR upstream_gene				
12:40049523	T/G	T/G	T/T	ENSSSCG00000026989	RAD51D	e			rs336967958	
16:20418972	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000016824	RAI14	missense	S/G	AGC/GG C	rs325370594	tolerated (1)
16:20430280	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000016824	RAI14	synonymous	L	CTG/CTA	rs321482827	

7:64197818	G/GA	G/GA	G/G	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	intron	rs691419881
7:64257593	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	intron	rs1112580751
7:64326876	C/G	C/G	C/C	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	intron	rs334916690
7:64326945	G/T	G/T	G/G	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	intron	rs326350504
7:64363704	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	intron	rs341538524
7:64372117	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	3_prime_UTR	rs343732012
7:64374084	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000032377	RALGAP A1	3_prime_UTR	rs344852821
12:49014188	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000034858	RAP1GAP 2	3_prime_UTR	rs345909862
5:78103149	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000023526	RAPGEF3	intron	rs1113788859
7:91441285	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000002296	RDH11	intron	rs323752124
7:91441292	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000002296	RDH11	intron	rs711817819
17:41475844	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000028689	RF00056	downstream_g ene	
17:41475844	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000034064	RF00056	downstream_g ene	
17:41475851	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000028689	RF00056	downstream_g ene	
17:41475851	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000034064	RF00056	downstream_g ene	
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000026212	RF00070	upstream_gen e	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000029095	RF00085	upstream_gen e	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000028290	RF00086	upstream_gen e	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000026837	RF00087	upstream_gen e	rs339481406

2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000023669	RF00088	upstream_gene	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000027032	RF00089	upstream_gene	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000025513	RF00099	upstream_gene	rs339481406
2:8919419	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000029549	RF00099	upstream_gene	rs339481406
3:16843942	A/G	A/G	G/G AGAC/AG	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs343736015
3:16843946	A/AGAC	A/AGAC	AC	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	
3:16844017	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs338827234
3:16844021	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs320300960
3:16844221	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs321315173
3:16844356	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs329159642
3:16844489	C/A	C/A	A/A GAAAAA	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs324119844
3:16844731	G/GAAAA AA A/ATCC TTT,AG AAAAT	G/GAAAA AA ATCCTT T/AGAA AATCC	/GAAAA A ATCCTTT /ATCCTT	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	
3:16844736	CCTTT	TTT	T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	
3:16845300	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs789304389
3:16846305	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs1113194758
3:16846320	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene	rs1112390809

3:16846466	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_g ene			rs1107462777	
3:16847341	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_g ene			rs692306840	
3:16847421	T/A	T/A	A/A	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_g ene			rs696815447	
3:16847772	A/AG	A/AG	AG/AG	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_g ene				
15:120197224	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000016182	RUFY4	splice_region,i ntron			rs334143039	
15:120197654	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000016182	RUFY4	intron			rs341082696	
15:120197854	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000016182	RUFY4	intron			rs341569767	
15:120199221	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000016182	RUFY4	synonymous	R	AGA/AG G	rs338069881	
3:3113113	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000007574	SDK1	intron				
3:3197903	C/G	C/G	C/C	ENSSSCG00000007574	SDK1	missense	S/C	TCC/TGC	rs334131082	tolerated (0.07)
12:7615202	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000017244	SDK2	intron			rs345863231	
7:104221039	G/GA	G/GA	GA/GA	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR				
7:104221041	A/AC	A/AC	A/A	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR				
7:104223100	T/TA	T/TA	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR				
7:104223338	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR			rs321448108	
7:104223402	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR			rs339523164	
7:104240730	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs340926296	
7:104240760	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs334495929	
7:104240932	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron				
7:104241028	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs326062429	
7:104241185	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs343221671	
7:104241309	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs336190679	
7:104241346	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs331610540	
7:104241501	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs320513684	

7:104241523	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs330803359
7:104241553	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs325382071
7:104241556	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs334527210
7:104244011	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs333088204
7:104247613	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs332505748
7:104247760	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	P	CCA/CCG	rs334902692
7:104247817	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	S	TCG/TCA	rs345905406
7:104250934	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs332852324
7:104250950	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs334634257
7:104251094	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs327813466
7:104251095	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs336656588
7:104251294	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs319283587
7:104253583	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs329880456
7:104253844	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs324359661
7:104254924	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	Q	CAG/CA A	rs337177437
7:104255000	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs344273396
7:104255042	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs704981119
7:104256566	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs322626715
7:104256675	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	splice_region,i ntron			rs340538014
7:104256746	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	D	GAC/GAT	rs323684157
7:104256830	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	G	GGT/GGC	rs333120728
7:104270891	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs334289581
7:104271162	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs320057229
7:104271167	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs326647305
7:104271186	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs336582492
7:104271297	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000002414	SEL1L	intron			rs318538836



7:104271397	T/A	T/A	T/T AAGG/A	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs331542366	
7:104271589	A/AAGG	A/AAGG	AGG	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron				
7:104271621	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs343822244	
7:104271668	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs323912278	
7:104271767	T/A	T/A	A/A	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs334520973	
7:104271819	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs342921265	
7:104276043	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs334977299	
7:104276325	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs335526641	
7:104276346	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs318691388	
7:104277471	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs320708251	
7:104277522	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs330179740	
7:104277611	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG0000002414	SEL1L	intron			rs338249554	
3:17934848	C/A	C/A	C/C	ENSSSCG0000007800	SEPT1	missense	T/N	ACC/AAC	rs81214937	deleterious (0.05)
3:17937984	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG0000007800	SEPT1	3_prime_UTR			rs343595304	
3:17938358	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG0000007800	SEPT1	3_prime_UTR			rs319107106	
3:17939405	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG0000007800	SEPT1	3_prime_UTR			rs339750157	
3:17939519	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG0000007800	SEPT1	3_prime_UTR			rs318927025	
3:18116272	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000029186	SEZ6L2	intron			rs331114161	
3:18116337	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000029186	SEZ6L2	intron			rs321610088	
3:18116541	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000029186	SEZ6L2	intron			rs338438141	
3:18121242	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000029186	SEZ6L2	upstream_gene			rs337001009	
15:129071472	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000021968	SLC19A3	3_prime_UTR			rs325314782	
15:129071480	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000021968	SLC19A3	3_prime_UTR			rs340982771	
15:129071548	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000021968	SLC19A3	3_prime_UTR			rs330423718	
15:129072162	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000021968	SLC19A3	3_prime_UTR			rs335515133	

15:129073474	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000021968	SLC19A3	synonymous	T	ACT/ACC	rs332340128
2:134594702	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	5_prime_UTR			rs331318257
2:134594883	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	5_prime_UTR			rs318364557
2:134594887	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	5_prime_UTR			rs329708571
2:134595968	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	synonymous	A	GCT/GCG	rs334795670
2:134611491	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs81365388
2:134611524	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs81365389
2:134613810	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs331813135
2:134613840	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs81365391
2:134636512	A/C	A/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	missense	L/F	TTA/TTC	rs323048290
2:134636635	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs334926124
2:134637320	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs338004181
2:134637460	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs321044391
2:134637558	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs329583429
2:134637600	G/T	G/T	T/T	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs320795819
2:134637668	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs339562473
2:134637681	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs323412169
2:134637736	T/TAAA C	T/TAAA C	TAAAC/T AAAC	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			
2:134637788	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs344814450
2:134637838	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs322333545
2:134637917	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs333857436
2:134639090	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs335963619
2:134639094	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs344115799
2:134639177	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	intron			rs327996026
2:134639486	T/TGGA	T/TGGA	TGGA/TG GA	ENSSSCG00000014275	SLC22A4	3_prime_UTR			rs706592324

tolerated  
(0.28)

7:38335454	C/CAG	C/C	C/CAG	ENSSSCG00000027796	SLC22A7	downstream_g ene			rs694359749	
7:63325626	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000039317	SLC25A21	3_prime_UTR			rs325525130	
2:16650973	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000025647	SLC35C1	missense	S/N	AGC/AA C		tolerated (0.52)
2:16656309	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000025647	SLC35C1	intron				
1:43655663	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000004250	SLC35F1	3_prime_UTR			rs330400687	
5:77116285	A/T	A/A	A/T	ENSSSCG00000000808	SLC38A2	3_prime_UTR			rs1109017049	
3:17073045	T/TC G/GCAC CGCCG TACCC AAGA	T/TC G/GCAC CGCCG TACCC AAGA	TC/TC	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_g ene				
3:17073173			G/G	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_g ene			rs695632337	
3:17073217	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_g ene			rs343951539	
3:17073270	G/C	G/C	G/G	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_g ene			rs329243611	
3:17073278	C/G	C/G	C/C	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_g ene			rs341053379	
3:17082764	G/C	G/C	C/C	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	intron			rs329155053	
4:89159297	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000030318		intron			rs345815490	
4:89159477	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000030318		intron			rs327633831	
3:16839200	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007745	SUMF2	intron			rs332830201	
3:16839475	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007745	SUMF2	intron			rs323477911	
3:16840885	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	intron			rs322956526	
3:16840918	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007745	SUMF2	intron			rs333451697	
3:16843942	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gen e			rs343736015	
3:16843946	A/AGAC	A/AGAC	AGAC/AG AC	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gen e				
3:16844017	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gen e			rs338827234	

3:16844021	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs320300960
3:16844221	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs321315173
3:16844356	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs329159642
3:16844489	C/A	C/A	A/A	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs324119844
3:16844731	G/GAAA AA	G/GAAA AA	/GAAA A	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			
	A/ATCC TTT,AG AAAAT CCTTT	ATCCTT T/AGAA AATCC TTT	ATCCTTT /ATCCTT T						
3:16844736				ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			
3:16845300	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs789304389
3:16846305	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs1113194758
3:16846320	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs1112390809
3:16846466	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs1107462777
3:16847341	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs692306840
3:16847421	T/A	T/A	A/A	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			rs696815447
3:16847772	A/AG	A/AG	AG/AG	ENSSSCG00000007745	SUMF2	upstream_gene			
1:251455229	T/C T/TTTA	T/C T/TTTA	C/C	ENSSSCG00000005455	SVEP1	intron			rs328973767
12:39036714	AA	AA	T/T	ENSSSCG00000026596	SYNRG	intron			
2:7062739	C/T	T/T	C/T	ENSSSCG00000027057	SYVN1	synonymous	T	ACC/ACT	rs81505731
5:8854690	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000000087	TAB1	upstream_gene			rs80923458

12:38920558	G/GGAT	G/GGAT	G/G	ENSSSCG00000025775	TADA2A	intron			rs787109692
2:9004414	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000020665	TAF6L	upstream_gene			rs334878841
2:9005177	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000020665	TAF6L	upstream_gene			rs322119524
2:9005205	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000020665	TAF6L	upstream_gene			rs335141536
3:17949768	G/T	G/T	T/T	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	synonymous	P	CCG/CCT	rs330243923
3:17953410	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	intron			rs331488063
3:17953419	C/T	C/T	T/T	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	intron			rs339764233
3:17953444	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	intron			rs322783975
3:17953617	C/G	C/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	intron			rs342198823
3:17954436	G/A	G/A	A/A	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	synonymous	Q	CAG/CA A	rs343777015
3:17954533	T/G	T/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	intron			rs338059822
3:17955526	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	3_prime_UTR			rs323918478
3:17955528	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	3_prime_UTR			rs334275749
3:17957669	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	downstream_gene			rs342900807
3:17957677	A/G	A/G	G/G	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	downstream_gene			rs337927769
3:17959591	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	downstream_gene			rs344473222
3:17960928	T/C	T/C	C/C	ENSSSCG00000007798	TBC1D10 B	downstream_gene			rs345086103
14:37595933	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000009865	TBX3	3_prime_UTR			rs328617030
14:37776349	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000009867	TBX5	synonymous	D	GAT/GAC	rs345898044

14:37776409	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000009867	TBX5	synonymous	S	TCC/TCT	rs327601323	
14:37781422	T/TC	T/T	T/TC	ENSSSCG00000009867	TBX5	intron				
14:37785354	T/A	T/T	T/A	ENSSSCG00000009867	TBX5	intron			rs323178751	
14:37794581	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000009867	TBX5	intron			rs333481820	
14:37794585	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000009867	TBX5	intron			rs343791476	
3:5414570	G/GC	G/GC	G/G	ENSSSCG00000007601	TECPR1	intron				
3:5417543	C/CAA	C/C	CAA/CAA	ENSSSCG00000007601	TECPR1	intron				
3:5418053	G/A	G/G	A/A	ENSSSCG00000007601	TECPR1	intron			rs325763472	
9:126322857	G/A	A/A	G/G	ENSSSCG00000021393	TRMT1L	intron			rs328266847	
2:7883220	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene			rs328944028	
2:7883229	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene			rs55618483	
2:7883538	C/CG	C/C	C/CG	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene				
2:7883841	C/CT	C/C	C/CT	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene				
2:7883855	G/T	G/G	G/T	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene			rs331395884	
2:7883986	C/A	A/A	C/A	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene			rs322532589	
2:7884028	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013040	TRPT1	5_prime_UTR			rs325499428	
2:7884301	A/AG	AG/AG	A/AG	ENSSSCG00000013040	TRPT1	frameshift	R/RX	AGG/AGG		
2:7885815	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013040	TRPT1	synonymous	T	ACA/ACG	rs320568806	
2:7886709	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000013040	TRPT1	missense	G/E	GGA/GAA	rs81359463	tolerated (1)
2:7886942	C/CA	CA/CA	C/CA	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_gene				
2:7887466	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_gene			rs343946578	

2:7887520	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_g ene	rs337956194
2:7887560	T/C	C/C	T/C	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_g ene	rs341505119
2:7887671	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_g ene	rs81211523
2:7887807	A/G	G/G	A/G	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_g ene	rs81359461
2:9019651	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000035472	TTC9C	downstream_g ene	rs332078904
2:9027987	T/C	T/T	T/C	ENSSSCG00000035472	TTC9C	intron	rs337441589
13:10380068	T/TC	T/TC	TC/TC	ENSSSCG00000011209	UBE2E2	3_prime_UTR	rs704732509
4:93993536	C/A	C/C	C/A	ENSSSCG00000006500	UBQLN4	3_prime_UTR	rs702587106
3:5040531	A/T	A/A	T/T	ENSSSCG00000032705	USP42	intron	rs340618357
1:44550426	G/A	G/G	G/A	ENSSSCG00000004255	VGLL2	downstream_g ene	rs323846266
1:44555299	C/T	C/C	C/T	ENSSSCG00000004255	VGLL2	intron	rs342735934
1:44557448	A/C	A/A	A/C	ENSSSCG00000004255	VGLL2	intron	rs1111950651
3:3828978	G/C	G/G	G/C	ENSSSCG00000007580	WIPI2	intron	rs329067980
16:55572507	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000035456	WWC1	intron	
2:9018067	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs332300721
2:9018104	A/C	A/C	A/A	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs344182218
2:9018117	C/G	C/G	C/C	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs327116149
2:9018132	C/T	C/T	C/C	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs338788448
2:9018154	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs345290070
2:9018321	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gen e	rs328079064

2:9018540	G/A	G/A	G/G	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gene			rs340454479	
2:9018550	A/G	A/G	A/A	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	upstream_gene			rs319556867	
2:9019651	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000037745	ZBTB3	missense	S/P	TCC/CCC	rs332078904	tolerated (1)
9:38174279	T/C	T/C	T/T	ENSSSCG00000015014	ZC3H12C	intron			rs322842268	
5:73545284	A/G	A/A	A/G	ENSSSCG00000034066	ZCRB1	intron			rs696347324	
18:6857414	G/A	A/A	G/A	ENSSSCG00000016461	ZYX	downstream_gene			rs328403435	
1:25381276	T/C	T/T	T/C			intergenic			rs331345372	
1:44565929	C/T	C/C	C/T			intergenic			rs336586689	
10:24946932	G/A	G/A	G/G			intergenic			rs323222229	
12:49173931	A/G	A/G	G/G			intergenic				
15:129007614	A/T	T/T	A/T			intergenic			rs331123765	
15:129008095	T/A	A/A	T/A			intergenic			rs324255134	
15:129008105	C/T	T/T	C/T			intergenic			rs342106992	
17:60899010	G/A	G/G	G/A			intergenic			rs339929122	
17:60899023	T/C	T/T	T/C			intergenic			rs322127865	
17:60899026	C/T	C/C	C/T			intergenic			rs335723184	
17:60899049	C/G	C/C	C/G			intergenic			rs344626464	
17:60899184	T/G	T/T	T/G			intergenic			rs332300690	
17:60899213	T/C	T/T	T/C			intergenic			rs327786612	
17:60901651	T/G	T/T	T/G			intergenic			rs326632913	
4:71811143	T/C	C/C	T/T			intergenic			rs324194986	
4:71811146	A/G	G/G	A/A			intergenic			rs699558161	
4:71811159	G/A	A/A	G/G			intergenic			rs332667394	
4:71811168	T/C	C/C	T/T			intergenic			rs339933848	
4:87601251	C/T	C/T	T/T			intergenic			rs339979046	
4:87709021	A/G	G/G	A/G			intergenic			rs340417349	



5:39908780	T/C	T/C	T/T	intergenic	
5:40067819	A/C,G	C/C	C/G	intergenic	
5:74288367	C/T	C/C	C/T	intergenic	rs338467652
7:12164362	C/T	T/T	C/T	intergenic	rs331010377
7:12164894	A/T	T/T	A/T	intergenic	rs344569103
7:24605075	T/G	T/G	T/T	intergenic	
7:24929892	C/T	C/C	C/T	intergenic	rs333798044
7:62200607	A/G	A/G	A/A	intergenic	rs324279720
7:64484681	C/T	C/T	C/C	intergenic	rs337771049
9:5964378	T/A	T/A	T/T	intergenic	rs327147639
X:73204047	C/T	C/T	C/C	intergenic	
Y:194342	G/A	G/G	G/A	intergenic	
Y:194344	T/G	T/T	T/G	intergenic	
Y:25284541	G/A	G/A	G/G	intergenic	
Y:41572534	G/C	G/C	G/G	intergenic	
Y:41577046	G/A	G/A	G/G	intergenic	
Y:41577047	C/T	C/T	C/C	intergenic	
Y:41604090	C/G	C/G	C/C	intergenic	
Y:41611994	A/G	A/G	A/A	intergenic	
Y:41634407	A/C	A/C	A/A	intergenic	
Y:42984543	T/G	T/G	T/T	intergenic	
Y:43008590	G/C	G/C	G/G	intergenic	
Y:7380646	C/A	C/A	C/C	intergenic	
Y:8007432	A/C	A/C	A/A	intergenic	
Y:8010971	A/G	A/G	A/A	intergenic	
Y:8010993	T/G	T/G	T/T	intergenic	
Y:8384248	A/G	A/A	A/G	intergenic	

Y:8384612

T/C

T/T

T/C

intergenic

---

**Arquivo Suplementar 2.** Listagem e anotação de todas as variantes que possuíam os alelos diferentes entre os grupos estudados, na abordagem do transcriptoma. Apresentando a localização da variante, alelo variante, identificação do ensembl e do gene, consequência, aminoácidos, códons, identificação da variante, análise SIFT. Em destaque, negrito, pode-se observar as variantes que estavam presentes em ambos sequenciamentos (exoma e transcriptoma).

Localização	Alelo Variante	Gene Ensembl ID	Gene ID	Consequência	Aminoácido	Codons	Variante ID	SIFT
1:126836461	C	ENSSSCG00000004687	B2M	3_prime_UTR				
1:136240545	G	ENSSSCG00000004802	AQR	downstream_gene				
<b>1:139585849</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccC/ccT</b>	<b>rs80818663</b>	
<b>1:139602083</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>Q</b>	<b>caA/caG</b>	<b>rs344828537</b>	
<b>1:139617190</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccG/ccA</b>	<b>rs344057064</b>	
<b>1:139620010</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccT/ccC</b>	<b>rs80947590</b>	
<b>1:139620265</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>C</b>	<b>tgC/tgT</b>	<b>rs344821996</b>	
<b>1:139620274</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccT/ccC</b>	<b>rs326724198</b>	
<b>1:139623407</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs341485163</b>	
<b>1:139623556</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs323035993</b>	
<b>1:139623744</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs340694967</b>	
<b>1:139623772</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs323624861</b>	
<b>1:139623965</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs333072557</b>	
<b>1:139624218</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs342234573</b>	
<b>1:139624297</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs80866654</b>	
<b>1:139624324</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000004823</b>	<b>LRRK1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs345961589</b>	
<b>1:45178864</b>	<b>CT</b>	<b>ENSSSCG00000025941</b>	<b>PTP4A1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs699814235</b>	
10:33431803	C	ENSSSCG00000010999	SMU1	intron				
10:33431803	C	ENSSSCG00000011000	DNAJA1	3_prime_UTR				
10:43077943	C	ENSSSCG00000035291		downstream_gene			rs346153642	
10:65000773	A	ENSSSCG00000022849	IL2RA	3_prime_UTR			rs332353816	

11:849632	C	ENSSSCG00000009268	CRYL1	intron				
12:4804026	CT	ENSSSCG00000036592	SRSF2	3_prime_UTR				
12:4804026	CT	ENSSSCG00000029343	MFSD11	upstream_gene				
12:4804026	CT	ENSSSCG00000023139		downstream_gene				
12:51908430	C	ENSSSCG00000017900	KIF1C	intron				
13:157469108	C	ENSSSCG00000036491	PCNP	downstream_gene				
13:200869850	C	ENSSSCG00000012063	VPS26C	3_prime_UTR			rs344832596	
13:3393035	A	ENSSSCG00000011196	DPH3	3_prime_UTR			rs324902785	
13:3393035	A	ENSSSCG00000011197	OXNAD1	upstream_gene			rs324902785	
13:3393051	G	ENSSSCG00000011196	DPH3	3_prime_UTR			rs332525169	
13:3393051	G	ENSSSCG00000011197	OXNAD1	upstream_gene			rs332525169	
13:3393085	A	ENSSSCG00000011196	DPH3	3_prime_UTR			rs345915434	
13:3393085	A	ENSSSCG00000011197	OXNAD1	upstream_gene			rs345915434	
13:3393101	C	ENSSSCG00000011196	DPH3	3_prime_UTR			rs341411007	
13:3393101	C	ENSSSCG00000011197	OXNAD1	upstream_gene			rs341411007	
13:39400270	G	ENSSSCG00000011465		3_prime_UTR				
13:39400270	G	ENSSSCG00000040830		upstream_gene				
13:54298460	G	ENSSSCG00000011519	GXYLT2	downstream_gene				
14:11404435	G	ENSSSCG00000020846	SCARA3	downstream_gene			rs336303981	
14:132606519	G	ENSSSCG00000010723	ACADSB	3_prime_UTR			rs691651503	
14:30576922	C	ENSSSCG00000009794	MLXIP	3_prime_UTR				
<b>14:37595933</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000009865</b>	<b>TBX3</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs328617030</b>	
14:7346656	T	ENSSSCG00000009633		missense	G/S	Ggt/Agt		<b>deleterious (0.04)</b>
15:104890078	G	ENSSSCG00000026940	CASP10	3_prime_UTR				
<b>15:119997161</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000027669</b>		<b>missense</b>	<b>A/T</b>	<b>Gct/Act</b>	<b>rs344208061</b>	<b>tolerated (0.56)</b>
<b>15:119997216</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000027669</b>		<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acT/acC</b>	<b>rs335988271</b>	
15:119997242	AG	ENSSSCG00000027669		frameshift,splice_region	S/SX	tcT/tcCT		
15:119997760	A	ENSSSCG00000027669		synonymous	L	Ctg/Ttg	rs319179146	

15:66692624	G	ENSSSCG00000015883	MARCH7	intron				
15:66692624	G	ENSSSCG00000036050	CD302	downstream_gene				
16:17869855	C	ENSSSCG00000016808	C5orf22	downstream_gene			rs328115699	
<b>16:20418972</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000016824</b>	<b>RAI14</b>	<b>missense</b>	<b>S/G</b>	<b>Agc/Ggc</b>	<b>rs325370594</b>	<b>tolerated (1)</b>
<b>16:20430280</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000016824</b>	<b>RAI14</b>	<b>synonymous</b>	<b>L</b>	<b>ctG/ctA</b>	<b>rs321482827</b>	
16:22425080	C	ENSSSCG00000016843	C5orf42	intron				
16:47439706	G	ENSSSCG00000016961	CDK7	downstream_gene				
16:47439706	G	ENSSSCG00000016963	CCDC125	downstream_gene				
16:47439706	G	ENSSSCG00000031792	RF00026	downstream_gene				
18:10830315	A	ENSSSCG00000016513	KIAA1549	downstream_gene			rs329189613	
2:101385604	TTC	ENSSSCG00000025286	MCTP1	3_prime_UTR				
<b>2:132379454</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000014259</b>	<b>ADAMTS19</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccA/ccG</b>	<b>rs325977213</b>	
<b>2:132379454</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000033503</b>		<b>upstream_gene</b>			<b>rs325977213</b>	
<b>2:134502393</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs346022448</b>	
<b>2:134502458</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs328500299</b>	
<b>2:134505397</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>D</b>	<b>gaC/gaT</b>	<b>rs344350584</b>	
2:134506408	A	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs324078880	
<b>2:134514074</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>I</b>	<b>atT/atC</b>	<b>rs81214013</b>	
2:134514404	G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs321421550	
<b>2:134516657</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>L</b>	<b>Ttg/Ctg</b>	<b>rs81365336</b>	
<b>2:134520258</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acG/acA</b>	<b>rs323170636</b>	
<b>2:134520288</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>A</b>	<b>gcC/gcT</b>	<b>rs334410412</b>	
<b>2:134523104</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>synonymous</b>	<b>S</b>	<b>tcG/tcA</b>	<b>rs331580151</b>	
2:134534068	G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	5_prime_UTR			rs318677442	
2:134564800	C	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs330206244	
2:134564800	C	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs330206244	
2:134565937	T	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs326947507	
2:134565937	T	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs326947507	

<b>2:134566986</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000014274</b>	<b>PDLIM4</b>	<b>intron</b>			<b>rs337356541</b>	
<b>2:134566986</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>intron</b>			<b>rs337356541</b>	
2:134567763	G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs324657636	
2:134567763	G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs324657636	
2:134568657	G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs337778431	
2:134568657	G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs337778431	
2:134568695	G	ENSSSCG00000014274	PDLIM4	intron			rs320772137	
2:134568695	G	ENSSSCG00000020915	P4HA2	intron			rs320772137	
<b>2:134569316</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000014274</b>	<b>PDLIM4</b>	<b>splice_region,synonymous</b>	<b>S</b>	<b>agT/agC</b>	<b>rs330964251</b>	
<b>2:134569316</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>intron</b>			<b>rs330964251</b>	
<b>2:134570121</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000014274</b>	<b>PDLIM4</b>	<b>synonymous</b>	<b>Q</b>	<b>caA/caG</b>	<b>rs81218171</b>	
<b>2:134570121</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>intron</b>			<b>rs81218171</b>	
<b>2:134570264</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000014274</b>	<b>PDLIM4</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs327405343</b>	
<b>2:134570264</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>intron</b>			<b>rs327405343</b>	
<b>2:134570329</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000014274</b>	<b>PDLIM4</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs338426616</b>	
<b>2:134570329</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020915</b>	<b>P4HA2</b>	<b>intron</b>			<b>rs338426616</b>	
<b>2:16650973</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000025647</b>	<b>SLC35C1</b>	<b>missense</b>	<b>S/N</b>	<b>aGc/aAc</b>		<b>tolerated (0.52)</b>
<b>2:7062739</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000027057</b>	<b>SYVN1</b>	<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acC/acT</b>	<b>rs81505731</b>	
<b>2:7062739</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000039740</b>	<b>FAU</b>	<b>5_prime_UTR</b>			<b>rs81505731</b>	
<b>2:7062739</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000013001</b>	<b>MRPL49</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs81505731</b>	
2:7852490	A	ENSSSCG00000013034	PLCB3	synonymous	L	ctC/ctT	rs81359338	
2:7852490	A	ENSSSCG00000034755		intron			rs81359338	
<b>2:7883220</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000013039</b>	<b>NUDT22</b>	<b>synonymous</b>	<b>Q</b>	<b>caG/caA</b>	<b>rs328944028</b>	
<b>2:7883220</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000034755</b>		<b>intron</b>			<b>rs328944028</b>	
<b>2:7883220</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000013041</b>	<b>FERMT3</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs328944028</b>	
<b>2:7883220</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000013038</b>		<b>upstream_gene</b>			<b>rs328944028</b>	
<b>2:7883220</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000013040</b>	<b>TRPT1</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs328944028</b>	
<b>2:7883229</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000013039</b>	<b>NUDT22</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccA/ccG</b>	<b>rs55618483</b>	

2:7883229	C	ENSSSCG00000034755		intron			rs55618483	
2:7883229	C	ENSSSCG00000013041	FERMT3	downstream_gene			rs55618483	
2:7883229	C	ENSSSCG00000013038		upstream_gene			rs55618483	
2:7883229	C	ENSSSCG00000013040	TRPT1	upstream_gene			rs55618483	
2:7885815	G	ENSSSCG00000013040	TRPT1	synonymous	T	acA/acG	rs320568806	
2:7885815	G	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			rs320568806	
2:7885815	G	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs320568806	
2:7885815	G	ENSSSCG00000034755		downstream_gene			rs320568806	
2:7886709	A	ENSSSCG00000013040	TRPT1	missense	G/E	gGa/gAa	rs81359463	tolerated (1)
2:7886709	A	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR			rs81359463	
2:7886709	A	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs81359463	
2:7886709	A	ENSSSCG00000034755		downstream_gene			rs81359463	
2:7886942	CA	ENSSSCG00000013041	FERMT3	3_prime_UTR				
2:7886942	CA	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene				
2:7886942	CA	ENSSSCG00000034755		downstream_gene				
2:7886942	CA	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_gene				
2:7887671	G	ENSSSCG00000013041	FERMT3	synonymous	N	aaT/aaC	rs81211523	
2:7887671	G	ENSSSCG00000013039	NUDT22	upstream_gene			rs81211523	
2:7887671	G	ENSSSCG00000034755		downstream_gene			rs81211523	
2:7887671	G	ENSSSCG00000013040	TRPT1	downstream_gene			rs81211523	
2:8918951	A	ENSSSCG00000026212	RF00070	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000029095	RF00085	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000028290	RF00086	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000026837	RF00087	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000023669	RF00088	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000027032	RF00089	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000029549	RF00099	upstream_gene			rs320364775	
2:8918951	A	ENSSSCG00000025513	RF00099	upstream_gene			rs320364775	

<b>2:9006820</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000025571</b>	<b>POLR2G</b>	<b>synonymous</b>	<b>L</b>	<b>ctT/ctG</b>	<b>rs81212735</b>
<b>2:9006834</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000025571</b>	<b>POLR2G</b>	<b>synonymous</b>	<b>R</b>	<b>Cga/Aga</b>	<b>rs55618554</b>
<b>2:9008421</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000025571</b>	<b>POLR2G</b>	<b>intron</b>			<b>rs341795911</b>
<b>2:9008528</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000025571</b>	<b>POLR2G</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs330122064</b>
2:9762085	G	ENSSSCG00000013078	MYRF	3_prime_UTR			rs712681004
2:9762085	G	ENSSSCG00000027538	TMEM258	downstream_gene			rs712681004
<b>2:9770363</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000013078</b>	<b>MYRF</b>	<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acT/acG</b>	<b>rs338107849</b>
3:102940250	C	ENSSSCG00000008495	PRKD3	intron			
3:102940250	C	ENSSSCG00000008494	NDUFAF7	downstream_gene			
3:11345119	A	ENSSSCG00000025966	EIF4H	intron			rs327508224
3:11345119	A	ENSSSCG00000030427		downstream_gene			rs327508224
<b>3:16825175</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000007744</b>	<b>PHKG1</b>	<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acA/acG</b>	<b>rs319153825</b>
<b>3:16843942</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs343736015</b>
<b>3:16843942</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000007745</b>	<b>SUMF2</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs343736015</b>
<b>3:16843942</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000033141</b>	<b>RF00398</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs343736015</b>
<b>3:16843946</b>	<b>AGAC</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			
<b>3:16843946</b>	<b>AGAC</b>	<b>ENSSSCG00000007745</b>	<b>SUMF2</b>	<b>upstream_gene</b>			
<b>3:16843946</b>	<b>AGAC</b>	<b>ENSSSCG00000033141</b>	<b>RF00398</b>	<b>downstream_gene</b>			
<b>3:16844017</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs338827234</b>
<b>3:16844017</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000007745</b>	<b>SUMF2</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs338827234</b>
<b>3:16844017</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000033141</b>	<b>RF00398</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs338827234</b>
<b>3:16844021</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs320300960</b>
<b>3:16844021</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000007745</b>	<b>SUMF2</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs320300960</b>
<b>3:16844021</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000033141</b>	<b>RF00398</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs320300960</b>
<b>3:16844221</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs321315173</b>
<b>3:16844221</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000007745</b>	<b>SUMF2</b>	<b>upstream_gene</b>			<b>rs321315173</b>
<b>3:16844221</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000033141</b>	<b>RF00398</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs321315173</b>
<b>3:16844356</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000020808</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs329159642</b>



3:16844356	T	ENSSSCG0000007745	SUMF2	upstream_gene			rs329159642
3:16844356	T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene			rs329159642
3:16844489	A	ENSSSCG00000020808		3_prime_UTR			rs324119844
3:16844489	A	ENSSSCG0000007745	SUMF2	upstream_gene			rs324119844
3:16844489	A	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene			rs324119844
3:16844731	GAAAAA	ENSSSCG00000020808		3_prime_UTR			
3:16844731	GAAAAA	ENSSSCG0000007745	SUMF2	upstream_gene			
3:16844731	GAAAAA	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene			
3:16844736	ATCCTTT	ENSSSCG00000020808		3_prime_UTR			
3:16844736	AGAAAATCCTTT	ENSSSCG0000007745	SUMF2	upstream_gene			
3:16844736	AGAAAATCCTTT	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene			
3:16846320	T	ENSSSCG00000020808		synonymous	L	ttG/ttA	rs1112390809
3:16846320	T	ENSSSCG0000007745	SUMF2	upstream_gene			rs1112390809
3:16846320	T	ENSSSCG00000033141	RF00398	downstream_gene			rs1112390809
3:17076064	G	ENSSSCG0000007753	C16orf58	synonymous	A	gcA/gcG	
3:17076064	G	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	downstream_gene			
3:17078740	C	ENSSSCG0000007753	C16orf58	synonymous	N	aaT/aaC	rs793571806
3:17078740	C	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	3_prime_UTR			rs793571806
3:17078803	G	ENSSSCG0000007753	C16orf58	synonymous	T	acA/acG	rs788007313
3:17078803	G	ENSSSCG00000024058	SLC5A2	3_prime_UTR			rs788007313
3:17949768	T	ENSSSCG0000007798	TBC1D10B	synonymous	P	ccG/ccT	rs330243923
3:17954436	A	ENSSSCG0000007798	TBC1D10B	synonymous	Q	caG/caA	rs343777015
3:17954436	A	ENSSSCG0000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs343777015
3:17955526	G	ENSSSCG0000007798	TBC1D10B	3_prime_UTR			rs323918478
3:17955526	G	ENSSSCG0000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs323918478
3:17955528	C	ENSSSCG0000007798	TBC1D10B	3_prime_UTR			rs334275749
3:17955528	C	ENSSSCG0000007791	CD2BP2	upstream_gene			rs334275749
3:17959591	C	ENSSSCG0000007791	CD2BP2	synonymous	L	ctT/ctC	rs344473222

<b>3:17959591</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000007798</b>	<b>TBC1D10B</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs344473222</b>
<b>3:17960928</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000007791</b>	<b>CD2BP2</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs345086103</b>
<b>3:17960928</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000007798</b>	<b>TBC1D10B</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs345086103</b>
<b>3:17961465</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000007791</b>	<b>CD2BP2</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs340951007</b>
3:18051462	A	ENSSSCG000000027970		3_prime_UTR			rs319546806
3:18051462	A	ENSSSCG000000025321	MAZ	downstream_gene			rs319546806
3:18051462	A	ENSSSCG000000027946	MVP	upstream_gene			rs319546806
3:18209882	C	ENSSSCG000000032921	INO80E	intron			rs1109749013
3:18209882	C	ENSSSCG000000034635	DOC2A	downstream_gene			rs1109749013
3:31138984	G	ENSSSCG000000039405		intron			
3:31138984	G	ENSSSCG000000032578	TNFRSF17	intron			
3:3324637	T	ENSSSCG00000007574	SDK1	downstream_gene			rs703056789
3:4996944	G	ENSSSCG000000034768	CYTH3	intron			rs1109109984
3:4996944	G	ENSSSCG000000032705	USP42	downstream_gene			rs1109109984
3:5000969	G	ENSSSCG000000034768	CYTH3	3_prime_UTR			
3:5000969	G	ENSSSCG000000032705	USP42	downstream_gene			
4:117922903	G	ENSSSCG000000006866	DBT	intron			
4:118105249	C	ENSSSCG000000006871	SLC35A3	downstream_gene			
<b>4:87720934</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG000000006337</b>	<b>HSD17B7</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs1113957403</b>
<b>4:88559715</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG000000006345</b>	<b>OLFML2B</b>	<b>synonymous</b>	<b>N</b>	<b>aaT/aaC</b>	<b>rs330986417</b>
<b>4:88559748</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG000000006345</b>	<b>OLFML2B</b>	<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acT/acG</b>	<b>rs80801180</b>
<b>4:88846763</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG000000030246</b>	<b>FCRLA</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs331613982</b>
<b>4:88846962</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG000000030246</b>	<b>FCRLA</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs343682724</b>
4:88876043	T	ENSSSCG000000006350		intron			rs326057680
4:88948584	A	ENSSSCG000000006350		intron			
4:88948584	A	ENSSSCG000000036618		intron			
<b>4:88949434</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG000000006350</b>		<b>intron</b>			
<b>4:88949434</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG000000036618</b>		<b>intron</b>			

4:94126207	G	ENSSSCG00000023991	RIT1	3_prime_UTR				
4:97266551	G	ENSSSCG00000006612	S100A10	intron				
5:46799638	C	ENSSSCG00000000554	FGFR1OP2	intron				
5:77114999	T	ENSSSCG00000000808	SLC38A2	3_prime_UTR				
<b>5:77116285</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000000808</b>	<b>SLC38A2</b>	<b>3_prime_UTR</b>				<b>rs1109017049</b>
5:78157417	T	ENSSSCG00000027859	HDAC7	synonymous	K	aaG/aaA		
5:78157429	C	ENSSSCG00000027859	HDAC7	synonymous	Q	caA/caG		
5:78159676	T	ENSSSCG00000027859	HDAC7	intron				
5:78161521	A	ENSSSCG00000027859	HDAC7	intron				
6:103390881	C	ENSSSCG00000003691		3_prime_UTR				
6:159410109	C	ENSSSCG00000003857	ZYG11B	intron				
6:30058923	C	ENSSSCG00000002829	MMP2	3_prime_UTR				
6:30058923	C	ENSSSCG00000002828	LPCAT2	upstream_gene				
6:30058923	C	NM_214192.1		downstream_gene				
6:58980569	A	ENSSSCG00000037426		missense	G/S	Ggc/Agc		<b>tolerated (1)</b>
6:62510311	G	ENSSSCG00000003990	ZNF671	intron				
6:62510311	G	ENSSSCG000000037467		intron				
<b>7:104221039</b>	<b>GA</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>3_prime_UTR</b>				
<b>7:104221041</b>	<b>AC</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>3_prime_UTR</b>				
7:104221369	CT	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR				
7:104221886	C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	3_prime_UTR			rs700364715	
<b>7:104223100</b>	<b>TA</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>3_prime_UTR</b>				
<b>7:104223338</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>3_prime_UTR</b>				<b>rs321448108</b>
<b>7:104223402</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>3_prime_UTR</b>				<b>rs339523164</b>
7:104234431	C	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	T	acC/acG	rs331672044	
7:104239412	G	ENSSSCG00000002414	SEL1L	synonymous	G	ggA/ggC	rs332730821	
<b>7:104247760</b>	<b>C</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>synonymous</b>	<b>P</b>	<b>ccA/ccG</b>	<b>rs334902692</b>	
<b>7:104247817</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>synonymous</b>	<b>S</b>	<b>tcG/tcA</b>	<b>rs345905406</b>	

<b>7:104254924</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>synonymous</b>	<b>Q</b>	<b>caG/caA</b>	<b>rs337177437</b>	
<b>7:104256746</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>synonymous</b>	<b>D</b>	<b>gaC/gaT</b>	<b>rs323684157</b>	
<b>7:104256830</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000002414</b>	<b>SEL1L</b>	<b>synonymous</b>	<b>G</b>	<b>ggT/ggC</b>	<b>rs333120728</b>	
7:113441409	A	ENSSSCG00000002444	FBLN5	intron			rs322378983	
<b>7:12133527</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000001063</b>		<b>synonymous</b>	<b>T</b>	<b>acC/acT</b>	<b>rs336367802</b>	
<b>7:12136596</b>	<b>A</b>	<b>ENSSSCG00000001063</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs341675974</b>	
<b>7:12136748</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000001063</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs326292614</b>	
<b>7:12136979</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000001063</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs331683704</b>	
<b>7:12137039</b>	<b>T</b>	<b>ENSSSCG00000001063</b>		<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs319937494</b>	
7:59713114	C	ENSSSCG00000001917	CD276	synonymous	T	acA/acG	rs695824576	
7:59713114	C	ENSSSCG00000001918	NPTN	upstream_gene			rs695824576	
7:64303141	G	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	missense	N/D	Aat/Gat		<b>tolerated (0.63)</b>
7:64368298	T	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs335986300	
7:64368649	TC	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs698169541	
7:64368656	C	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs333503612	
7:64368731	T	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs341856430	
7:64368912	C	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs337086278	
7:64369109	T	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs339297902	
7:64369632	C	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs320812009	
7:64369687	C	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs342773249	
7:64370049	C	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs322028481	
7:64370049	C	ENSSSCG00000001949	INSM2	downstream_gene			rs322028481	
7:64370059	GA	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs707857689	
7:64370059	GA	ENSSSCG00000001949	INSM2	downstream_gene			rs707857689	
7:64370323	T	ENSSSCG000000032377	RALGAPA1	intron			rs332455515	
7:64370323	T	ENSSSCG00000001949	INSM2	downstream_gene			rs332455515	
<b>7:64372117</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG000000032377</b>	<b>RALGAPA1</b>	<b>3_prime_UTR</b>			<b>rs343732012</b>	
<b>7:64372117</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000001949</b>	<b>INSM2</b>	<b>downstream_gene</b>			<b>rs343732012</b>	

---

7:88556232	C	ENSSSCG00000039616	ZBTB25	3_prime_UTR	
8:11417130	T	ENSSSCG00000021828	TAPT1	upstream_gene	rs334967962
9:36620891	T	ENSSSCG00000025606	ATM	5_prime_UTR	rs330806751
9:36620891	T	ENSSSCG00000026959	NPAT	upstream_gene	rs330806751
9:91730396	C	ENSSSCG00000015386	FAM126A	3_prime_UTR	
X:41533075	G	ENSSSCG00000027701	RP2	3_prime_UTR	
<b>X:41533075</b>	<b>G</b>	<b>ENSSSCG00000032736</b>		<b>intron</b>	

---

**Arquivo Suplementar 3.** Vias metabólicas dos genes da integração dos dados do exoma e do transcriptoma. Em destaque, negrito, pode-se observar os genes que continham variantes na abordagem do exoma.

Vias metabólicas	pValue	Genes ID
Degradation of GABA	7.68E-03	ABAT; ALDH5A1
GABA synthesis release reuptake and degradation	2.66E-02	ABAT; ALDH5A1; RIMS1
Neurotransmitter release cycle	7.15E-03	ABAT; PPFIA4; ALDH5A1; RIMS1; SYN1; <b>SLC38A2</b>
Transmission across Chemical Synapses	3.69E-03	ALDH5A1; RIMS1; CACNG4; SYN1; CACNB1; CAMK2A; <b>SLC38A2</b> ; ACTN2; <b>GRIA4</b> ; GRIK4; ABAT; PPFIA4; GRIK3; KCNJ5; NCALD
SDK interactions	7.68E-03	<b>SDK1</b> ; <b>SDK2</b>
Cell-cell junction organization	1.18E-03	<b>SDK1</b> ; <b>SDK2</b> ; PARD6G; CADM3; NECTIN1; CDH11; CDH18
Cell junction organization	3.00E-05	<b>SDK1</b> ; <b>SDK2</b> ; LAMC2; <b>DST</b> ; PARD6G; CADM3; NECTIN1; FLNC; CDH11; CDH18; FBLIM1
Striated Muscle Contraction	2.65E-16	TNNI1; TPM1; MYL3; TNNC1; TCAP; MYH3; MYL1; ACTN2; DES; ACTA1; NEB; MYBPC2; MYBPC1; ACTC1; TNNT3; MYH7; TMOD1; TPM2; TNNT1; TNNC2
Ligand-receptor interactions	3.50E-03	PTCH1; HHIP; DHH
Smooth Muscle Contraction	9.27E-08	ACTA2; TPM1; ACTG2; SORBS1; TPM2; TRIM72; MYL9; <b>ENSSSCG0000007799</b> ; ENSSSCG00000039506; CAV3
LGI-ADAM interactions	1.78E-03	ADAM23; ADAM22; CACNG4; LGI1
RHO GTPases activate PAKs	2.30E-03	MYLK; PPP1R12B; MYL9; LIMK1
Acyl chain remodeling of DAG and TAG	3.25E-02	MGLL; PNPLA2
Metabolism of lipids	8.96E-03	<b>CPNE3</b> ; <b>CYP24A1</b> ; PIK3C2G; PRKAA2; ARSA; ENSSSCG00000011147; <b>ACACA</b> ; FABP4; ACAA1; HPGDS; MGLL; SLC44A3; CYP4B1; DBI; LPIN1; <b>ENSSSCG00000020706</b> ; PNPLA2; ACER2; PLD1; OXCT1; <b>ENSSSCG00000014272</b> ; CYP27A1; MFS2A; GM2A; CPT1B; GPD1; <b>SUMF2</b> ; <b>HSD17B7</b> ; CIDEA; ELOVL2; EPHX2
Reversible hydration of carbon dioxide	8.45E-03	CA3; <b>CA6</b> ; CA14

Activation of Ca-permeable Kainate Receptor	8.45E-03	GRIK4; GRIK3; NCALD
Ionotropic activity of kainate receptors	8.45E-03	GRIK4; GRIK3; NCALD
Nectin/Necl trans heterodimerization	3.25E-02	CADM3; NECTIN1
Adherens junctions interactions	3.49E-02	CADM3; NECTIN1; CDH11; CDH18
Interaction between L1 and Ankyrins	1.07E-02	ANK1; ENSSSCG00000010212; SPTB
Ca <sup>2+</sup> activated K <sup>+</sup> channels	4.08E-02	KCNMA1; KCNMB1
Organic cation transport	4.08E-02	<b>SLC22A4</b> ; SLC22A16
Organic cation/anion/zwitterion transport	1.61E-02	<b>SLC22A4</b> ; <b>SLC22A7</b> ; SLC22A16
Transport of bile salts and organic acids metal ions and amine compounds	1.52E-02	<b>SLC22A4</b> ; SLC14A1; HEPH; SLC44A3; <b>SLC22A7</b> ; SLC39A8; SLC22A16
SLC-mediated transmembrane transport	8.79E-05	SLC4A4; APOD; SLC34A2; SLC14A1; <b>SLC38A3</b> ; HEPH; SLC38A2; <b>SLC22A4</b> ; SLC7A11; SLC2A4; SLC24A1; SLC7A9; <b>SLC5A2</b> ; SLC5A6; SLC8A3; SLC44A3; SLC12A5; <b>SLC22A7</b> ; SLC39A8; SLC22A16
Negative regulators of DDX58/IFIH1 signaling	1.32E-02	DDX58; HERC5; UBE2L6
DDX58/IFIH1-mediated induction of interferon-alpha/beta	2.87E-02	DDX58; HERC5; <b>NFKBIA</b> ; UBE2L6
Innate Immune System	5.72E-04	<b>CPNE3</b> ; MME; LY96; <b>ENSSSCG00000006350</b> ; S100A1; UNC93B1; HERC5; ATP6V0A4; ARSA; ENSSSCG00000015664; ENSSSCG00000002749; ACAA1; <b>ENSSSCG00000016183</b> ; <b>MVP</b> ; <b>C8B</b> ; PGM1; <b>ENSSSCG00000016184</b> ; DDX58; PYGB; GUSB; <b>NFKBIA</b> ; <b>PGLYRP3</b> ; CTSH; <b>TAB1</b> ; <b>ITGAX</b> ; ENSSSCG00000009138; HPSE; MYH2; NOS1; CR2; TLR6; PLD1; <b>LIMK1</b> ; ANPEP; GM2A; <b>PDSS1</b> ; SLPI; PLAC8; C2; FCGR1A; <b>CRISP3</b> ; UBE2L6; FCER1A; <b>ENSSSCG00000003664</b> ; CTSZ
Ion homeostasis	2.59E-05	SLN; NOS1; DMPK; ATP2A1; PLN; ATP1A2; CASQ1; SLC8A3; ENSSSCG00000024666
Cardiac conduction	6.11E-07	SLN; NOS1; DMPK; SCN7A; CACNG4; ATP1A2; CASQ1; CACNB1; CACNG1; SCN4A; ATP2A1; PLN; CACNA1S; SLC8A3; KCNK2; ENSSSCG00000024666; SCN2B
Synthesis of Prostaglandins (PG) and Thromboxanes (TX)	1.61E-02	HPGDS; <b>ENSSSCG00000020706</b> ; ENSSSCG00000011147

Arachidonic acid metabolism	4.14E-02	HPGDS; <b>ENSSSCG00000020706</b> ; CYP4B1; ENSSSCG00000011147; EPHX2
Fatty acid metabolism	1.27E-02	<b>ACACA</b> ; DBI; <b>ENSSSCG00000014272</b> ; ACAA1; HPGDS; PRKAA2; <b>ENSSSCG00000020706</b> ; CPT1B; CYP4B1; ENSSSCG00000011147; ELOVL2; EPHX2
Import of palmitoyl-CoA into the mitochondrial matrix	1.61E-02	<b>ACACA</b> ; PRKAA2; CPT1B
Unblocking of NMDA receptor glutamate binding and activation	1.61E-02	CAMK2A; ACTN2; <b>GRIA4</b>
Passive transport by Aquaporins	4.98E-02	AQP; ENSSSCG00000010992
CREB phosphorylation through the activation of CaMKII	4.98E-02	CAMK2A; ACTN2
Type I hemidesmosome assembly	4.98E-02	LAMC2; <b>DST</b>
Serine biosynthesis	4.98E-02	PHGDH; SERINC2
Amino acid synthesis and interconversion (transamination)	1.83E-02	ASPA; GPT2; PHGDH; SERINC2
Serotonin Neurotransmitter Release Cycle	1.93E-02	PPFIA4; RIMS1; SYN1
Nucleotide-like (purinergic) receptors	1.93E-02	P2RY1; P2RY2; ADORA1
Phase 0 - rapid depolarisation	4.08E-04	CACNG1; SCN4A; SCN7A; CACNG4; CACNA1S; SCN2B; CACNB1
Phase 2 - plateau phase	7.77E-03	CACNG1; CACNG4; CACNA1S; CACNB1
Glycogen breakdown (glycogenolysis)	2.28E-02	PGM1; PYGM; <b>PHKG1</b>
Glycogen metabolism	4.00E-02	PGM1; PYGM; <b>PHKG1</b>
ISG15 antiviral mechanism	1.07E-02	DDX58; HERC5; MX2; UBE2L6
Antiviral mechanism by IFN-stimulated genes	1.07E-02	DDX58; HERC5; MX2; UBE2L6
Interferon Signaling	3.32E-02	DDX58; HERC5; MX2; UBE2L6; CAMK2A
Receptor-type tyrosine-protein phosphatases	3.53E-02	SLITRK4; PPFIA4; <b>PTPRD</b>
Dopamine Neurotransmitter Release Cycle	3.53E-02	PPFIA4; RIMS1; SYN1
Amino acid transport across the plasma membrane	2.06E-02	SLC7A11; SLC7A9; SLC38A3; <b>SLC38A2</b>
Transport of inorganic cations/anions and amino acids/oligopeptides	7.64E-03	SLC4A4; SLC7A11; SLC34A2; SLC24A1; SLC7A9; SLC38A3; SLC8A3; SLC12A5; <b>SLC38A2</b>
HS-GAG degradation	4.51E-02	GPC3; GUSB; HPSE



RA biosynthesis pathway	4.51E-02	SDR16C5; <b>RDH11</b> ; ENSSSCG00000011147
Regulation of TLR by endogenous ligand	4.51E-02	LY96; S100A1; TLR6
Collagen chain trimerization	2.31E-02	COL28A1; ENSSSCG00000001500; COL26A1; ENSSSCG00000023322
Collagen biosynthesis and modifying enzymes	3.45E-03	PLOD2; COL28A1; <b>P4HA2</b> ; COL4A5; ENSSSCG00000001500; COL26A1; ENSSSCG00000023322
Collagen formation	1.51E-03	PLOD2; COL28A1; LAMC2; <b>DST</b> ; <b>P4HA2</b> ; COL4A5; ENSSSCG00000001500; COL26A1; ENSSSCG00000023322
Regulation of Complement cascade	1.21E-02	CR2; <b>C8B</b> ; C2; ENSSSCG00000015664; ENSSSCG00000009138
Complement cascade	2.39E-02	CR2; <b>C8B</b> ; C2; ENSSSCG00000015664; ENSSSCG00000009138
Ion transport by P-type ATPases	6.43E-03	SLN; ATP10B; ATP2A1; PLN; ATP1A2; ENSSSCG00000024666 SLN; <b>MCOLN1</b> ; ATP10B; ANO3; ATP2A1; PLN; ATP1A2; ENSSSCG00000003755; CASQ1; ATP6V0A4; ENSSSCG00000024666; ENSSSCG00000024158
Ion channel transport	1.27E-02	ENSSSCG00000003755; CASQ1; ATP6V0A4; ENSSSCG00000024666; ENSSSCG00000024158
Retinoid metabolism and transport	2.87E-02	<b>RDH11</b> ; GPC3; ENSSSCG00000011147; LPL
Metabolism of fat-soluble vitamins	2.87E-02	<b>RDH11</b> ; GPC3; ENSSSCG00000011147; LPL
Metabolism of vitamins and cofactors	1.24E-02	<b>ACACA</b> ; PARP9; <b>RDH11</b> ; GPC3; <b>PDSS1</b> ; <b>SLC19A3</b> ; SLC5A6; <b>ENSSSCG00000013117</b> ; ENSSSCG00000011874; ENSSSCG00000011147; LPL; VNN2
O-glycosylation of TSR domain-containing proteins	3.49E-02	SBSPON; ADAMTS20; <b>ADAMTS19</b> ; ADAMTSL3
Chemokine receptors bind chemokines	2.19E-02	<b>ENSSSCG00000016183</b> ; AMCF-II; CCL19; <b>ENSSSCG00000016184</b> ; CCR5
Regulation of actin dynamics for phagocytic cup formation	4.14E-02	MYH2; <b>ENSSSCG00000006350</b> ; <b>PDSS1</b> ; FCGR1A; <b>LIMK1</b>
Post-translational modification: synthesis of GPI-anchored proteins	3.84E-02	ART3; ART4; MELTF; NEGR1; LSAMP; VNN2
Cell surface interactions at the vascular wall	1.98E-02	SLC7A11; ANGPT4; GRB14; SLC7A9; CD2; <b>ITGA4</b> ; CD48; <b>ITGAX</b>
Regulation of Insulin-like Growth Factor (IGF) transport and uptake by Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs)	1.52E-02	GPC3; MELTF; AMBN; PAPP2; SPARCL1; HRC; FAM20A; PNPLA2; ENSSSCG00000005498
Immunoregulatory interactions between a Lymphoid and a non-Lymphoid cell	4.59E-02	ENSSSCG00000025271; <b>CD1D</b> ; CD200R1; <b>ITGA4</b> ; ENSSSCG00000014565; CD200

---

Post-translational protein phosphorylation	4.75E-02	GPC3; MELTF; AMBN; SPARCL1; HRC; FAM20A; PNPLA2 <b>CYP24A1</b> ; CYP27A1; SULT1B1; MARC2; HPGDS;
Biological oxidations	3.20E-02	ENSSSCG00000036274; ACSM5; CYP4B1; ENSSSCG00000006325; ENSSSCG00000015268; ENSSSCG00000002993
Neutrophil degranulation	1.50E-02	<b>CPNE3</b> ; MME; <b>ENSSSCG00000006350</b> ; ARSA; ENSSSCG00000015664; PLD1; ENSSSCG00000002749; ANPEP; ACAA1; <b>ENSSSCG00000016183</b> ; <b>MVP</b> ; GM2A; PGM1; <b>ENSSSCG00000016184</b> ; SLPI; PYGB; PLAC8; GUSB; <b>CRISP3</b> ; CTSH; <b>ENSSSCG00000003664</b> ; <b>ITGAX</b> ; CTSZ; HPSE
Membrane Trafficking	3.53E-02	ALS2CL; ANK1; <b>KIF26B</b> ; ENSSSCG00000010212; <b>TBC1D10B</b> ; ENSSSCG00000015664; SPTB; CTSZ; ENSSSCG00000015335
G alpha (s) signalling events	6.69E-03	<b>ENSSSCG00000032683</b> ; <b>ENSSSCG00000036715</b> ; <b>ENSSSCG00000034780</b> ; <b>ENSSSCG00000038922</b> ; <b>ENSSSCG00000024612</b> ; REEP1

---

**Arquivo Suplementar 4.** Lista dos genes relacionados na análise integrada do exoma e do transcriptoma, de acordo com o score do dbSTRING. Em destaque, negrito, pode-se observar os genes que continham variantes na abordagem do exoma.

<b>Gene 1</b>	<b>Gene2</b>	<b>Score de Combinação</b>
MYLPF	TPM2	0.97
<b>ENSSSCG00000016184</b>	AMCF-II	0.96
MYLPF	TPM1	0.96
MYLPF	TNNC2	0.96
LIFR	CNTFR	0.95
MYLPF	MYH11	0.95
<b>ENSSSCG00000016184</b>	CCL19	0.93
AGXT2	ABAT	0.93
GRIA4	CAMK2A	0.92
CDC16	TRIM63	0.91
CRISP3	ACAA1	0.91
UBE2E2	ASB2	0.91
GRIA4	ACTN2	0.91
SYVN1	DHH	0.91
FERMT3	ACTN2	0.91
SEL1L	DHH	0.91
<b>ENSSSCG00000016184</b>	PENK	0.91
P4HA2	COL4A5	0.91
P4HA2	COL28A1	0.91
P4HA2	COL23A1	0.90
CRISP3	CTSH	0.90
CRISP3	CTSZ	0.90
CDC16	ASB15	0.90
CDC16	ASB2	0.90
CDC16	FBXO40	0.90
PDSS1	FCGR1A	0.90
FERMT3	A2M	0.90
CRISP3	PGM1	0.90
CRISP3	HPSE	0.90
P4HA2	COL26A1	0.90
MYLPF	ACTC1	0.85
AGXT2	GPT2	0.85
ACACA	PRKAG3	0.85
DPP6	DNER	0.84
ZC3H12C	JPH1	0.83
P4HA2	P4HA3	0.83
FAM172A	GRIK3	0.81
FERMT3	FBLIM1	0.78
KIF26B	MYH3	0.76

---

P4HA2	PLOD2	0.76
MYLPF	MYLK2	0.74
CAMTA2	P4HA3	0.72
GIF	AK5	0.71
MYLPF	MYH7	0.70
SYVN1	SEL1L	1.00
ENSSSCG00000020808	CCT3	0.99
TAB1	NFKBIA	0.94
CDC16	UBE2E2	0.94
POLR2G	CD2BP2	0.90
EIF2AK1	NFKBIA	0.80
PPAG3	DST	0.76
TAF6L	TADA2A	0.75
TECPR1	WIPI2	0.73
RAD51D	FBXO18	0.72
TBC1D10B	C16orf58	0.71
SYNRG	TADA2A	0.70
ENO3	PGAM2	0.99
ADAMTS19	ADAMTS20	0.92
ADAMTS19	ADAMTSL3	0.92
ADAMTS19	SBSPON	0.90
ENO3	PYGM	0.75
ENO3	PGM1	0.72
PFKM	ENO3	0.79
PLP1	MPZ	0.70
ACTA2	MYLPF	0.98
ACTG2	MYLPF	0.98
ACTA1	MYLPF	0.97
HERC5	UBE2E2	0.97
MYL1	MYLPF	0.93
UBE2L6	CDC16	0.93
PPFIA4	PTPRD	0.93
ANPEP	ENSSSCG00000016184	0.92
GPC3	BCAN	0.92
UBE2L6	UBE2E2	0.92
TRIM63	UBE2E2	0.91
CCR5	ENSSSCG00000016184	0.91
ASB5	UBE2E2	0.91
ASB15	UBE2E2	0.91
LY96	TAB1	0.91
HERC5	CDC16	0.91
P2RY1	NTSR2	0.91
ADORA1	ENSSSCG00000016184	0.90
SLITRK4	PTPRD	0.90

---

---

ADRA1A	<b>NTSR2</b>	0.90
EDNRB	<b>NTSR2</b>	0.90
SORBS1	<b>MYLPF</b>	0.90
ASB5	<b>CDC16</b>	0.90
FBXO40	<b>UBE2E2</b>	0.90
TGFB3	<b>FERMT3</b>	0.90
MME	<b>ENSSSCG00000016184</b>	0.90
MYLK	<b>MYLPF</b>	0.84
ATP2A1	<b>MYLPF</b>	0.80
MYL3	<b>MYLPF</b>	0.78
FLNC	<b>ITGA4</b>	0.75
PPP2R2C	<b>CCT3</b>	0.74
SRPK3	<b>UBQLN4</b>	0.74
MYH3	<b>MYLPF</b>	0.72
TNNT1	<b>MYLPF</b>	0.71
MYH2	<b>MYLPF</b>	0.71
SYN1	<b>TBC1D10B</b>	0.71
REEP1	<b>BSCL2</b>	0.71
CA14	<b>CYP24A1</b>	0.71
FRMPD4	<b>SEZ6L2</b>	0.70
<b>ENO3</b>	<b>GAPDH</b>	0.85

---