



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

Corso di Dottorato in Neuroscienze
Scuola di Dottorato in Neuroscienze e Scienze Morfologiche

Ciclo XXVI

**Disturbo bipolare e cefalea a grappolo:
identificazione di geni e pathway molecolari e loro
potenziale coinvolgimento nella risposta alla terapia
con sali di litio tramite analisi dei profili di
espressione genome-wide.**

SSD BIO/14

Presentata da:	Marta Costa
Coordinatore Dottorato	Prof. Walter Fratta
Tutor/Relatore	Prof.ssa Maria Del Zompo
Correlatore	Dott. Alessio Squassina

Esame finale anno accademico 2012 – 2013



La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Neuroscienze dell'Università degli Studi di Cagliari, a.a. 2010/2013 - XXVI ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività 1.3.1 "Finanziamento di corsi di dottorato finalizzati alla formazione di capitale umano altamente specializzato, in particolare per i settori dell'ICT, delle nanotecnologie e delle biotecnologie, dell'energia e dello sviluppo sostenibile, dell'agroalimentare e dei materiali tradizionali

INDICE

1. Introduzione.....	1
1.1 Il disturbo bipolare.....	1
1.2 Neurobiologia del disturbo bipolare	2
1.3 La cefalea a grappolo.....	6
1.4 Neurobiologia della cefalea a grappolo	6
1.5 Ciclicità e ritmi circadiani nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo	8
1.6 Risposta al Litio nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo.....	10
2. Scopo dello studio	12
3. Materiali e metodi	13
3.1 Campione	13
3.2 Colture cellulari	14
3.3 Estrazione dell'RNA e microarray	15
3.4 Analisi statistica dei dati di microarray	17
4. Risultati.....	18
4.1 Espressione genica nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo.....	18
4.2 Analisi di Pathway.....	19
5. Discussione	20
6. Conclusioni	25
7. Appendice	26
8. Bibliografia	47

1. Introduzione

1.1 Il disturbo bipolare

Il disturbo bipolare (DB) è una grave patologia psichiatrica, che colpisce circa il 2% della popolazione generale (Merikangas et al., 2007). A causa dell'alternanza di episodi maniacali e depressivi che lo caratterizzano, è considerato un disturbo ciclico dell'umore.

Secondo il "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, IV*", il DB è classificato in:

- DB di tipo I: si alternano episodimaniacalia episodi ipomaniacali o depressivi;
- DB di tipo II: gli episodi depressivi si alternano a episodi ipomaniacali
- Disturbo ciclotimico: si manifesta con episodi ipomaniacali o depressivi che però non rispettano tutti i criteri necessari per essere definiti tali.

Questo disturbo dell'umore ciclico, fu per la prima volta descritto in Francia nel XIX secolo da Baillarger e Falret, i quali lo identificarono con i termini di "folie à double forme" o "folie circulaire", perché caratterizzato da una ciclicità nella quale fasi depressive si alternano a fasi (ipo)maniacali, intervallate da periodi di eutimia, in cui l'umore è normale (Baillarger, 1854; Falret, 1854).

Sia la fase maniacale che quella ipomaniacale sono contraddistinte da elevata autostima, idee grandiose, durata del sonno ridotta, comportamento disinibito e alterazioni del linguaggio (insalata di parole, spinta inarrestabile a parlare, con ritmo e volume aumentato). La differenza tra le due forme consiste nel fatto che la fase ipomaniacale non è così grave da compromettere in modo importante la funzionalità dell'individuo nello svolgimento delle normali attività sociali e lavorative, ha una durata più breve ed non richiede l'ospedalizzazione del paziente.

Al contrario, nella fase depressiva il paziente presenta un umore depresso, accompagnato da disturbi del sonno, apatia, scarsa capacità di concentrazione,

riduzione degli interessi, perdita di peso e, in alcuni casi, pensieri di morte o suicidari.

Classicamente la ciclicità del DB è stata spesso legata al cambiamento delle stagioni e questo aspetto del decorso è stato sottolineato anche recentemente con l'osservazione di una fluttuazione stagionale dell'umore, delle attività sociali, del peso e del pattern di sonno (con ipersonnia nella stagione invernale) (Simonsen et al., 2011).

Inoltre, la ciclicità può essere definita "rapida", quando il paziente manifesta 4 o più episodi (ipo)maniacali, depressivi o misti nell'arco di un anno, e si distinguono 3 tipologie di cicli rapidi in base alla durata dei cicli stessi, cioè in base al tempo che intercorre tra l'inizio di un episodio e un nuovo episodio della stessa polarità (Tillman e Geller, 2003):

- classici: con durata tra 3 giorni e 12 settimane
- ultra-rapidi: con durata di meno di 3 giorni
- ultra-ultra rapidi o ultradiani: con durata di 24 ore o meno

1.2 Neurobiologia del disturbo bipolare

Gli studi condotti su gemelli omozigoti per identificare i fattori biologici implicati nella patofisiologia del DB hanno dimostrato l'esistenza di una forte componente genetica, con un'ereditabilità stimata all'85% (Bienvenue et al., 2011). Al fine di identificare i fattori genetici coinvolti nel DB, negli ultimi vent'anni sono stati condotti numerosi studi di linkage e di associazione su geni candidati, senza tuttavia portare ad un risultato conclusivo (Kato, 2007).

Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno portato all'identificazione di numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati al DB. Il risultato più significativo e maggiormente replicato nei vari studi di GWAS è stato ottenuto per due loci: CACNA1A (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit), un membro della famiglia dei canali al Calcio di tipo L, e ANK3 (ankyrin 3), una proteina del citoscheletro espressa nel cervello e coinvolta nell'ancoraggio dei canali al sodio nella membrana cellulare

(Szczepankiewicz, 2013). Interessante è notare come entrambi questi geni siano legati alla eccitabilità (firing) neuronale e alla formazione del potenziale d'azione.

Tuttavia il contributo di queste varianti all'insorgenza del DB è minima e si sono ottenuti risultati discordanti tra i vari studi probabilmente a causa della grande eterogeneità che caratterizza il DB, o per via del piccolo contributo che più fattori di rischio danno alla malattia, o ancora perché potrebbero entrare in gioco delle varianti rare che gli studi di GWAS non sono in grado di identificare.

Dagli studi di brain imaging, attraverso la risonanza magnetica nucleare (MRI), è emerso un aumento del volume dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo (Goodwin and Jamison, 2007), mentre sono contrastanti i risultati degli studi su amigdala, ippocampo e corteccia prefrontale (Langan and McDonald, 2009). Recentemente, le varianti geniche di CACNA1 e ANK3 sono state associate ad una riduzione della attivazione della corteccia prefrontale ventrale in pazienti bipolari (Dima et al., 2013).

Gli studi biochimici condotti fino ad oggi hanno invece dimostrato l'esistenza di diverse alterazioni a livello dei sistemi neurotrasmettitoriali delle monoamine (serotonina, dopamina e noradrenalina), proponendo un modello di DB in cui la fase depressiva sarebbe causata da una riduzione dei loro livelli mentre la fase maniacale sarebbe correlata ad un loro eccesso nel cervello (Schildkraut, 1967). Gli studi condotti sul plasma dei pazienti affetti da DB hanno, infatti, dimostrato che i pazienti in fase maniacale hanno livelli più alti di noradrenalina e del suo metabolita 3-metossi-4-idrossifenilglicolo (MHPG), rispetto a quelli che si osservano nella fase depressiva (Manji e Potter, 1997). Questi stessi risultati sono stati confermati anche nelle urine e nel liquido cefalo-rachidiano dei pazienti affetti da DB (Schatzberg e Schildkraut, 1995).

Le alterazioni del sistema serotoninergico sono state riportate soprattutto nelle fasi depressive del DB, infatti è stata riscontrata una riduzione dei livelli dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), un metabolita della serotonina, nel liquido cefalo-rachidiano di pazienti DB in fase depressiva con caratteristiche di aggressività, impulsività e con storie pregresse di tentativi suicidari (Garlow et

al., 1999). Studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno invece dimostrato una riduzione del potenziale di legame della serotonina ai recettori 5HT_{1A} del raphe, dell'ippocampo e dell'amigdala in pazienti bipolari depressi e in pazienti affetti da depressione maggiore, con parenti bipolari (Drevets et al., 1999).

Infine la dopamina sembra svolgere un ruolo importante nella patofisiologia della depressione. Infatti, ridotti livelli di acido omovanillico (HVA), il principale metabolita della dopamina, sono stati ritrovati nel liquido cefalo-rachidiano di pazienti depressi (Goodwin et al., 1990) inoltre gli agonisti dopaminergici hanno un effetto antidepressivo e sono in grado di indurre la mania nei pazienti bipolari (Goodwin et al., 1990).

Tramite il sistema limbico, le monoamine regolano il sonno, l'appetito, la funzione endocrina, la funzione sessuale e gli stati emozionali (rabbia e paura). Pertanto, alterazioni a livello di questi sistemi spiegherebbero parte del quadro clinico del DB, nel quale si osserva un'alterazione dei ritmi circadiani e della neurofisiologia del sonno, del comportamento e del sistema neuroendocrino (Goodwin et al., 1990; Holsboer, 1995).

Oltre ad un'alterazione dei ritmi circadiani (che verrà discussa più avanti), un crescente numero di evidenze ha fatto ipotizzare il coinvolgimento di processi infiammatori nell'eziopatologia del DB. A supporto di questa teoria c'è l'evidenza che i pazienti affetti da DB possiedono un maggiore livello plasmatico di citochine pro-infiammatorie (interleuchina 6, IL-6; interleuchina 8, IL-8; fattore di necrosi tumorale α , TNF- α) ed un ridotto livello di citochine anti-infiammatorie (interleuchina 4, IL-4). Questa condizione sembra persistere durante tutte le fasi della malattia (mania, depressione ed eutimia) (O'Brein et al., 2006; Kim et al., 2007).

Più recentemente, nei monociti dei pazienti DB è stata trovata un'alterazione del profilo di espressione di 19 geni coinvolti nei processi infiammatori, tra cui IL1B (interleuchina 1B), IL6 e TNF (Padmos et al., 2008).

Inoltre, farmaci antinfiammatori come l'acido acetilsalicilico sembrano migliorare la sintomatologia del DB, quando somministrati insieme alle terapie convenzionali (Stolk et al., 2010) anche se sono necessari studi controllati verso placebo su coorti di pazienti per poter parlare di ipotesi infiammatoria (questo approccio è attualmente oggetto di studio in vari gruppi di ricerca).

1.3 La cefalea a grappolo

La cefalea a grappolo (CG) è una cefalea primaria, causata da un'attivazione spontanea delle vie del dolore. Ha una prevalenza del 0,5-1% nella popolazione generale e, in accordo ai criteri classificativi dell'International Headache Society (IHS), è caratterizzata, da attacchi di dolore intenso e lancinante, strettamente unilaterale, orbitario e/o sovraorbitario, della durata di 15-180 minuti accompagnato da uno o più sintomi autonomici.

La CG è caratterizzata da "periodi attivi", definiti "grappoli" (clusters) in cui i pazienti presentano da 1 a 8 attacchi di cefalea al giorno. Si parla di CG episodica se i periodi attivi hanno una durata compresa tra sette giorni e un anno, separati da periodi di remissione di almeno 1 mese. Si parla invece di CG cronica quando gli attacchi si presentano per più di un anno, senza periodi di remissioni o con periodi di remissione inferiori a un mese.

Una delle principali caratteristiche di questa patologia è la ciclicità, che può essere circadiana o circannuale (Pringsheim, 2002), infatti gli episodi si manifestano sempre nello stesso momento del giorno in un determinato paziente (Waldenlind, 1999 e Kudrow, 1987) o nello stesso periodo dell'anno (c'è una maggiore incidenza degli attacchi a Gennaio e Luglio).

È stato anche osservato che la frequenza degli attacchi aumenta con l'aumentare o il diminuire graduale delle ore di luce, tanto che i picchi si manifestano da 7 fino a 10 giorni dopo il giorno più lungo e più corto dell'anno (Kudrow, 1987).

1.4 Neurobiologia della cefalea a grappolo

La causa della CG è attualmente sconosciuta, tuttavia una chiara componente genetica sembra essere implicata nell'eziopatologia della CG, come dimostrano studi su gemelli e famiglie. Infatti, i parenti di primo grado dei pazienti affetti da CG hanno un rischio da 5 a 18 volte superiore di sviluppare la CG rispetto alla popolazione generale (Schurks, 2010).

Gli studi condotti fino ad oggi hanno portato ad ipotizzare tre possibili meccanismi coinvolti nell'eziopatologia della CG: 1) meccanismo neurovascolare; 2) infiammazione; 3) alterazione dei ritmi circadiani.

La teoria neurovascolare si basa sugli effetti che le sostanze vasoattive hanno sulla CG (i vasodilatatori causano gli attacchi, mentre le sostanze vasocostrittrici li bloccano). Questa teoria è supportata dall'attivazione, durante gli attacchi di CG, sia del sistema trigemino-vascolare, mediante il rilascio di CGRP (calcitonin gene-related peptide) che del sistema nervoso parasimpatico, tramite il rilascio di VIP (vasoactive intestinal polypeptide) (Goadsby et al., 1994). Inoltre il nitrossido, un altro peptide vasoattivo, è capace di scatenare un attacco di CG (Ekblom, 1968; Sjöstrand et al., 2002).

Il secondo meccanismo riguarda il possibile coinvolgimento di processi infiammatori a livello dei vasi sanguigni dei seni cavernosi che andrebbe ad attivare le pathway del dolore orbitali-trigeminali (Hannerz, 1991). Uno studio di espressione genica mediante tecnica del microarray ha confermato il coinvolgimento di processi infiammatori nella CG (Sjöstrand et al., 2006).

Il terzo meccanismo proposto è quello attualmente più supportato dai dati sperimentali. Infatti dati ottenuti utilizzando la PET hanno dimostrato che durante gli attacchi di CG si ha un'attivazione dell'ipotalamo posteriore (May et al., 1998). Altri studi morfometrici indicano un aumento del volume della materia grigia dell'ipotalamo posteriore nei pazienti affetti da CG, rispetto ai controlli (May et al., 1999). Queste disfunzioni a livello ipotalamico spiegherebbero la ciclicità che caratterizza la CG, dal momento che l'ipotalamo è fondamentale nella regolazione circadiana delle varie funzioni fisiologiche.

1.5 Ciclicità e ritmi circadiani nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo

La ciclicità che caratterizza il DB è un aspetto condiviso anche dalla CG, una patologia apparentemente molto distante dal DB ma anch'essa con un'importante base genetica ed una natura ciclica ben descritta in letteratura.

La ciclicità presente in entrambe le patologie ha portato gli studiosi ad ipotizzare per entrambe un'alterazione dei ritmi circadiani, con un coinvolgimento del dell'ipotalamo che rappresenta l'orologio biologico del corpo umano (Pringsheim, 2002; Milhiet et al., 2011).

Il nucleo soprachiasmatico è in grado di regolare il ciclo sonno-veglia, la temperatura corporea, il rilascio di ormoni, il comportamento alimentare e i processi metabolici (Takahashi et al., 2008) grazie ad un complesso sistema di fattori trascrizionali chiamati geni Clock. Tra i più importanti geni Clock troviamo: CLOCK (*Circadian Locomotor Output Kaput Protein*) e BMAL1 (*brain and muscle arnt-like 1*) che codificano per un complesso di attivazione trascrizionale che riconosce i motivi E-box presenti nelle regioni promotrici di oltre 150 geni, tra cui i geni che codificano per CRY (cryptochrome) e PER (period) che a loro volta vanno ad inibire l'espressione di CLOCK e BMAL1 (Ye et al., 2011), tramite un meccanismo a feedback negativo. L'attivazione o l'inibizione della trascrizione di BMAL1 è anche regolata dai recettori nucleari ROR α (RAR-Related Orphan Receptor A) e NR1D1 (*Nuclear Receptor Subfamily 1, Group D*) rispettivamente.

È ormai noto che sia nei pazienti affetti da DB che da CG si verificano alterazioni a carico dei ritmi circadiani. In essi, infatti, si riscontrano alterazioni della durata del sonno REM (Fokin et al., 1999; Boivin, 2000), dei livelli plasmatici di melatonina e cortisolo (Waldenlind et al., 1987, Deshauer et al., 2003, Lewy et al., 1985; Nathan et al., 1999) e del ritmo di variazione della temperatura corporea durante le 24h (Sothorn et al., 1993). Anche dal punto di vista molecolare ci sono evidenze a favore di questa teoria, soprattutto nel DB. Infatti, Yang e colleghi (Yang et al., 2009) hanno dimostrato che nei fibroblasti derivati da pazienti DB l'espressione di BMAL1 e NR1D1 oscilla con un'ampiezza minore

rispetto ai controlli sani (Yang et al., 2009). Gli studi genetici hanno invece riportato associazione per alcuni geni implicati nella regolazione dei ritmi circadiani, quali NR1D1, PER3 e ARNTL (Severino et al., 2009; Nievergelt et al., 2006).

Per quanto riguarda la CG, ci sono meno evidenze genetiche e molecolari, anche perchè è una patologia meno studiata rispetto al DB e pertanto sono pochi i dati a disposizione presenti in letteratura. Nonostante questo, alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di una associazione tra la CG e il polimorfismo 1264G>A, localizzato sul gene HCRTR2 (Hypocretin Receptor Type 2), coinvolto nella regolazione del sonno, nel comportamento alimentare, nella regolazione del sistema nervoso autonomo e nel mantenimento dell'omeostasi energetica (Rainero et al., 2008). Al contrario finora non è stata trovata alcuna associazione tra la CG e il gene CLOCK (Rainero et al., 2005; Cevoli et al., 2008).

1.6 Risposta al Litio nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo

Il Litio (Li) è un catione monovalente di natura alcalina, che fu introdotto per la prima volta in psichiatria clinica nel 1949, dallo psichiatra australiano John F. Cade (Cade, 1949) per il trattamento del DB. Ancora oggi è considerato la terapia d'elezione nel trattamento a lungo termine del DB, sia per la sua azione stabilizzante sull'umore, che per la sua azione anti-suicidaria (Müller-Oerlinghausen e Lewitzka, 2010).

Oltre che per il trattamento del DB, il Li viene utilizzato anche per il trattamento della CG dove si è dimostrato molto efficace clinicamente nel controllare il Grappolo in atto e nel prevenire i Grappoli successivi (Stocchino et al., 2012).

La risposta al trattamento farmacologico con Li presenta una notevole variabilità interindividuale, che può andare da una risposta completa o parziale ad una non risposta. Infatti, il Li ha un effetto nel 70% circa dei pazienti affetti da queste due patologie, mentre il restante 30% risulta completamente refrattario alla terapia (Grof et al., 2002, Stocchino et al., 2012). Il 30% dei pazienti DB risponde in maniera eccellente, tanto che lo psichiatra canadese Paul Grof propose il termine "Excellent responder" per quei pazienti in cui l'efficacia della terapia con Li è tale da modificare in meglio la qualità della vita del paziente, prevenendo completamente o in buona misura l'insorgenza di episodi maniacali e depressivi (Grof et al., 2002).

Particolarmente interessante è il fatto che il Li sembra avere un effetto normalizzatore sui ritmi circadiani, perturbati sia nel DB che nella CG (McCarthy et al., 2012; Pringsheim et al., 2002). Il Li, infatti, è un inibitore diretto della GSK3- β , che svolge una funzione di attivazione di NR1D1 con conseguente interruzione della ciclicità del sistema di feedback (Yin L. et al., 2006). L'inibizione della GSK3- β consente la degradazione di NR1D1 e dunque l'espressione del gene BMAL1.

Inoltre Osland e colleghi (Osland et al., 2011) hanno dimostrato che il Li aumenta l'espressione di PER2 e CRY1, mentre riduce quella di PER3, CRY2,

BMAL1, E4BP4 (E4 binding protein 4) ed NR1D1, che fanno parte del sistema di regolazione del ritmo circadiano.

Nonostante le numerose evidenze che mettono in correlazione la CG ed il DB, in letteratura non esistono studi nei quali si è valutata una possibile base biologica in parte comune tra le due patologie.

2. Scopo dello studio

Considerate le numerose analogie tra la CG e il DB, l'obiettivo principale di questo studio è stato quello di identificare trascritti comunemente alterati sia nel DB che nella CG responder al Li, nel confronto con uno stesso campione di controlli sani (CT), partendo da un approccio esplorativo di "*genome-wide gene expression*" su linfoblasti.

L'intento dello studio è perciò quello di spiegare l'efficacia del Li in due patologie caratterizzate da sintomatologie molto diverse tra loro ma accomunate da un decorso simile, ciclico, della sintomatologia. Infatti, identificare un meccanismo d'azione del Li correlato alla ciclicità del disturbo, piuttosto che al controllo dei sintomi caratteristici di ciascuna delle due patologie, aiuterebbe a comprendere la base biologica dell'efficacia del farmaco e permetterebbe di impostare una ricerca innovativa nello sviluppo di nuovi farmaci.

3. Materiali e metodi

3.1 Campione

Per lo studio sono stati selezionati 18 pazienti responder alla terapia con Li, di cui 10 affetti da DB di tipo I e 8 affetti da CG episodica. Inoltre sono stati selezionati 10 controlli sani, selezionati per non avere alcuna storia familiare o personale di malattie psichiatriche e di cefalea. Le caratteristiche cliniche e demografiche del campione sono descritte in Tabella 1.

Il reclutamento dei pazienti affetti da DB è avvenuto presso il la “Lithium Clinic” dell'U.O. di Farmacologia Clinica della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

La diagnosi è avvenuta in accordo con i “*Research Diagnostic Criteria*” (RDC) e con i criteri del “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV*” (DSM-IV), tramite l'utilizzo di un'intervista personale semi-strutturata [Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia Lifetime Version (SADS-L)] (Endicott e Spitzer, 1978).

La risposta al Li in questi pazienti è invece stata valutata utilizzando la scala di Alda (Grof et al., 2002), che misura il grado di miglioramento nel corso della terapia (indicato dal punteggio A), pesato per fattori clinici considerati importanti nel determinare se il miglioramento osservato sia dovuto o no alla terapia (indicato dal punteggio B). Il grado di risposta di ciascun paziente è quindi misurato attribuendo un punteggio globale o Total Score, (TS) che va da 0 a 10 e che si ottiene sottraendo il punteggio B dal punteggio A. In questo modo si possono identificare i fenotipi “risposta completa” (Full Response), con $TS > 7$, “risposta intermedia” (Partial Response) con $TS < 7$, e “completa non risposta” (Non Response), con $TS = 0$ (Manchia et al., 2013).

I pazienti affetti da CG sono stati reclutati presso il Centro per lo Studio e la Terapia delle Cefalee Primarie “Franco Tocco” dell'U.O. di Farmacologia Clinica della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

I criteri d'inclusione hanno preso in considerazione i seguenti parametri:

- presenza di un grappolo di durata superiore a un mese nel periodo precedente lo studio;
- intervallo di tempo compreso tra l'esordio del periodo attivo e l'inserimento della terapia (periodo di latenza) ≤ 10 giorni;
- durata media dei grappoli precedenti ≥ 20 giorni.

Per ciascun paziente, la risposta al Li è stata valutata in base alla frequenza degli attacchi (numero di attacchi di CG al giorno) durante il periodo di latenza e durante la seconda settimana dall'inizio della terapia, includendo solo quei pazienti che hanno avuto almeno 4 periodi attivi di CG trattati consecutivamente con Li.

Sulla base di questi criteri sono stati considerati responder quei pazienti che mostravano una riduzione della frequenza degli attacchi $\geq 50\%$ dopo il trattamento con Li rispetto al periodo di latenza (Stocchino et al., 2012).

A tutti i soggetti partecipanti è stato chiesto di firmare il consenso informato e sono stati prelevati 10 ml di sangue periferico per l'allestimento delle Linee Cellulari Linfoblastoidi (LCL).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

3.2 Colture cellulari

Le cellule leucocitarie, estratte da sangue periferico, sono state trasformate in cellule linfoblastoidi mediante Epstein-Barr virus e messe in crescita a 37°C in un incubatore a CO₂ nel medium RPMI 1640, contenente 15% di siero fetale bovino, 1% di L-glutamina (200mM), 1% di sodio piruvato (100mM), 1% di penicillina/streptomina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Al raggiungimento della confluenza (5-6 x 10⁶ cellule per fiasca), ciascuna linea cellulare è stata congelata in azoto liquido ed è stata poi scongelata e rimessa in crescita al momento dell'esperimento. Al raggiungimento della confluenza ciascuna linea è stata raccolta per l'estrazione dell'RNA.

3.3 Estrazione dell'RNA e microarray

L'RNA totale è stato estratto dai linfoblasti utilizzando il protocollo del TRI reagent solution (Ambion, Inc.). I pellet dell'RNA totale sono stati risospesi in 100 µl di Storage Solution e la concentrazione è stata determinata tramite la misurazione dell'assorbanza a 260 nm, usando il NanoDrop Spectrophotometer ND-1000. La purezza dell'RNA totale è stata valutata misurando i rapporti 260/280 nm e 230/260 nm. La qualità e l'integrità, invece, sono state valutate tramite l'Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies), utilizzando il kit RNA Nano 6000, calcolando i valori di RIN (RNA integrity number algorithm). Solo i campioni con valori di RIN ≥ 7 sono stati utilizzati per l'esperimento di microarray.

Per lo studio del profilo di espressione genica dei linfoblasti si sono utilizzati i GeneChip Human Gene 1.0 ST Array (Affymetrix, CA, USA) che permettono di valutare contemporaneamente l'espressione di 28.869 geni annotati nel database internazionale RefSeq, attraverso l'utilizzo di 764,885 probes (con una media di 26 probes per gene). Il processamento dei chip è stato effettuato mediante l'utilizzo delle GeneChip Fluidics Station 450 e del GeneChip Scanner 3000 7G AutoLoader (Affymetrix, CA, USA), in accordo con le procedure standard fornite dalla casa madre.

In breve, tramite i Kit Ambion® WT Expression (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) e Affymetrix® GeneChip® WT Terminal Labeling (Affymetrix, CA, USA) a partire da 100 ng di RNA totale per ciascun campione sono stati generati dei cDNA a singolo filamento amplificati e biotinilati, rappresentativi dell'intero trascritto genomico.

Il kit utilizza un set di primer grazie ai quali, partendo dall'RNA Totale, viene retrotrascritto solo ed esclusivamente l'mRNA (con o senza code di Poli-A), infatti grazie ad una reazione di trascrizione inversa è prodotto un cDNA a singolo filamento, complementare all'mRNA.

Il cDNA a singolo filamento è stato poi convertito in cDNA a doppio filamento tramite la reazione successiva, che utilizza una DNA polimerasi e l'RNasi H, che degrada l'RNA ancora presente.

Questo cDNA a doppio filamento è servito da stampo per la trascrizione in vitro (IVT) del cRNA, tramite la T7 RNA-polimerasi. Il cRNA così sintetizzato è stato nuovamente retrotrascritto, attraverso l'utilizzo di random primers per ottenere un sense target cDNA che è stato successivamente frammentato in molecole di cDNA della lunghezza di 40-70 basi circa.

In conclusione si sono ottenuti frammenti di cDNA a singolo filamento, che sono stati marcati con la biotina ad opera dell'enzima deossinucleotidil-transferasi (TdT); questo stesso cDNA è stato poi ibridato alle sonde presenti nel chip, mediante un'incubazione a 45°C per 17h. Una volta avvenuta l'ibridazione, mediante l'utilizzo delle GeneChip Fluidics Station 450, i chip hanno subito dei lavaggi per eliminare il cDNA che non si è ibridato alle sonde. Infine ciascun chip è stato scansionato tramite il GeneChip Scanner 3000 7G AutoLoader (Affymetrix, CA, USA).

Lo studio si è svolto in 11 sessioni sperimentali, in cui sono stati processati dai 4 ai 10 campioni per volta, scelti in maniera casuale. Inoltre i campioni sono stati processati in modo che l'operatore non fosse a conoscenza del gruppo di appartenenza del campione analizzato.

3.4 Analisi statistica dei dati di microarray

Per ciascun chip è stato eseguito un controllo di qualità che permette di ottenere dei parametri che consentono di valutare la buona riuscita dell'esperimento e quindi dei buoni livelli d'ibridazione tra probe e cDNA target. Per l'analisi di qualità è stato utilizzato l'Expression Console Software (Affymetrix, CA, USA), che calcola le statistiche riassuntive, le metriche per il controllo di qualità e permette la visualizzazione dei grafici relativi a questi parametri. I criteri di valutazione che vengono presi in considerazione per definire la buona riuscita di un esperimento non sono assoluti, infatti è determinante il confronto tra singoli array ottenuti da campioni che presentano la stessa patologia o provengono dagli stessi tessuti.

I *.CEL file, che rappresentano i file grezzi ottenuti dalla scansione dei chip nel GeneChip Scanner 3000 7G AutoLoader (Affymetrix, CA, USA), sono stati elaborati applicando l'algoritmo Robust Multichip Analysis (RMA), che permette di eseguire il *background correction*, la normalizzazione, la summarization e la generazione dei file CHP (Irizarry et al., 2003).

Per ogni gruppo sperimentale è stato fatto un filtraggio differenziale, per eliminare i probe che non erano annotati sui database internazionali e quelli che cadevano nel 40° percentile inferiore della distribuzione dei valori di intensità.

I geni differenzialmente espressi sono stati calcolati con un test *t* di Student, considerando geni con un P value nominale < 0.05 e fold change (FC) $> |1,3|$. Inoltre è stata eseguita una correzione per test multipli, utilizzando il test di Bonferroni con $p < 0.05$ (Benjamini and Hochberg, 1995).

Le analisi sono state condotte tramite il framework Bioconductor (Gentleman et al., 2004), implementato nel software R (<http://www.R-project.org/>, 2001).

L'analisi di pathway è stata fatta tramite il test dell'ipergeometrica, che permette di identificare i termini over-rappresentati nel database *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), usando il WEB-based GENE SET ANALYSIS TOOLKIT (WebGestalt).

4. Risultati

4.1 Espressione genica nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo

L'analisi dei dati di microarray ha mostrato che i linfoblasti dei pazienti affetti da DB differiscono significativamente dai CT nell'espressione di 4.793 geni ($p < 0.05$) su 28.869 geni presenti nel GeneChip Human ST 1.0, mentre 7.351 geni sono differenzialmente espressi nei linfoblasti dei pazienti affetti da CG rispetto ai controlli ($p < 0.05$).

Applicando un filtro di FC che include solo i geni con $FC > |1.3|$ e considerando il p corretto per test multipli, i geni differenzialmente espressi si riducono a 1.172 e 544 nei CG e nei DB, rispettivamente.

Il diagramma di Venn (Fig. 1) mostra i geni up e down-regolati nei CG e nei DB e inoltre mostra i geni in comune tra i due gruppi, nel confronto con i controlli quando si considerano i geni significativi dopo correzione per test multipli e con $FC > |1,3|$.

Poiché l'intento di questo studio era quello di trovare i geni comunemente alterati nei DB e nei CG rispetto ai CT, abbiamo cercato quei geni differenzialmente espressi sia nei DB che nei CG, rispetto ai CT considerando un filtro di $FC > |1,3|$ e un p corretto $< 0,05$.

Così facendo abbiamo ottenuto una lista di 314 geni comunemente alterati nei DB e nei CG, di cui 181 sono up-regolati e 133 down-regolati in entrambi i gruppi (Tab. 2.1 e 2.2).

Come mostrano le tabelle 3.1 e 3.2, il gene più significativo sia nei CG che nei DB è RBM3 [RNA binding motif (RNP1, RRM) protein 3] con p value corretto di $1,88 \times 10^{-09}$ e $6,30 \times 10^{-09}$, rispettivamente e in entrambi i gruppi risulta essere up-regolato rispetto ai CT.

Il gene più up-regolato nei CG è SNORA38B (small nucleolar RNA, H/ACA box 38B) con un FC di 7,20, mentre quello più down-regolato è SNORD116 (small nucleolar RNA, C/D box 116-21) con un FC di 0,28. Nei DB invece il gene più up-

regolato è RPL7 (ribosomal protein L7) con FC = 2,92 e quello più down-regolato è UIMC1 (ubiquitin interaction motif containing 1) con FC = 0,23.

4.2 Analisi di Pathway

Il principale intento di questa analisi era quello di identificare le pathway comunemente alterate nei DB e nei CG, quando confrontati con i CT. A tale scopo si è effettuata un'analisi di pathway sulle 2 liste di geni con p value significativo, ottenute confrontando i DB ed i CG con i CT.

Come mostrano le Tabelle 3.1 e 3.2, sono state trovate 3 pathway comuni ai DB ed ai CG: 1) pathway dello *Spliceosoma*, 2) pathway del *Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico* e 3) pathway del *Proteasoma*.

La pathway del *Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico* è la più significativa nel confronto tra DB vs CT, con un p value di $7,98 \times 10^{-12}$ ed è seconda nel confronto tra CG vs CT, con $p = 9,97 \times 10^{-08}$.

Tra i geni appartenenti a questa pathway, sei codificano per proteine appartenenti alla famiglia delle *Heat Shock Protein* (HSP): HSPA1A (heat shock 70kDa protein 1A), HSPA1B (heat shock 70kDa protein 1B), HSPA4L (heat shock 70kDa protein 4-like), HSPH1 (heat shock 105kDa/110kDa protein 1), HSP90B1 (heat shock protein 90kDa beta (GPR94), member 1), HSPA2 (heat shock 70kDa protein 2), HSPA5 (heat shock 70kDa protein 5).

5. Discussione

In questo studio è stato valutato il profilo di espressione genica dei linfoblasti derivati da pazienti responder al Li, affetti da CG e DB, al fine di identificare geni e pathway molecolari coinvolti nella risposta al Li nelle due patologie.

I risultati mostrano che il gene più significativamente alterato sia nei CG che nei DB è RBM3, che risulta over-espresso in entrambi i gruppi nel confronto con i CT.

RBM3 è un gene che si esprime in numerose aree cerebrali (soprattutto nel cervelletto e nel bulbo olfattivo) e appartiene alla famiglia delle “*RNA binding protein*” (RBP), conosciute per il loro ruolo di modulazione della risposta cellulare alle basse temperature. Generalmente, nei mammiferi la temperatura corporea subisce delle oscillazioni circadiane determinate dal nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo, con una fase crescente diurna regolata dalle cosiddette “*Heat Shock Protein*” (HSP) ed una decrescente notturna, regolata invece dalle “*Cold Shock Protein*” (CSP), di cui fa parte anche RBM3 (Leonart, 2010). Diversi studi hanno dimostrato che RBM3 influenza la trascrizione e la traduzione proteica durante l’ipotermia (Dresios et al., 2005; Smart et al., 2007) ed è uno dei geni maggiormente espressi durante l’ibernazione negli animali (Yan et al., 2008). Inoltre Liu e colleghi hanno recentemente dimostrato che RBM3 è anche in grado di controllare l’espressione genica in relazione alla variazione circadiana della temperatura (Liu et al., 2013).

In uno studio di meta-analisi degli studi di microarray condotti su animali di diverse specie, al fine di identificare i fattori biologici coinvolti nei processi del sonno, Wang e colleghi hanno proposto RBM3 come gene candidato nei meccanismi coinvolti nella regolazione del sonno. Sembra che RBM3 codifichi per due isoforme con funzioni opposte: un’isoforma breve che in condizioni di sonno normale è sovraespressa ed una lunga che invece è sottoespressa (Wang et al., 2010).

Sebbene in letteratura non esistano studi riguardanti un possibile coinvolgimento di RBM3 nel DB e nella CG, il suo ruolo nella regolazione del

sonno e della temperatura corporea, e quindi nei ritmi circadiani, lo rendono un possibile candidato nell'eziopatologia di queste malattie cicliche. Infatti, sia nei pazienti affetti da DB che in quelli con CG sono state riscontrate alterazioni del sonno, con una riduzione delle ore totali di sonno, aumento dell'attività REM e elevato numero di risvegli durante la notte (Hudson et al., 1993; Fokin et al., 1999). In particolare, nei pazienti bipolari è stata registrata un'attività del sonno alterata in tutte le fasi della malattia (depressiva, maniacale ed eutimica).

Un altro parametro circadiano, strettamente associato al sonno, è la temperatura corporea, che sembra essere sregolata nei pazienti bipolari, sia in fase depressiva che nei periodi di eutimia (Souetre et al., 1988; Sothorn et al., 1993; Avery et al., 1982). Non ci sono invece studi relativi alla temperatura corporea nei pazienti affetti da CG.

Tutte queste osservazioni riportate in letteratura insieme al risultato di questo studio, suggeriscono che RBM3 potrebbe essere implicato nella disregolazione dei ritmi circadiani che si osserva nei pazienti affetti da CG e in quelli bipolari. Inoltre il Li potrebbe avere un effetto stabilizzante sui sistemi circadiani alterati, anche mediante un'azione diretta o indiretta su questo gene.

Un altro risultato interessante è quello emerso dall'analisi di pathway, che ha messo in evidenza un'alterazione della pathway del *Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico* sia nel DB che nella CG.

Il reticolo endoplasmatico (RE) è un organello essenziale per la sopravvivenza cellulare e per lo svolgimento di numerose funzioni fisiologiche all'interno della cellula. Il RE infatti è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi del calcio intracellulare, oltre che per la modificazione delle proteine (soprattutto le proteine integrali di membrana e quelle di secrezione) e per la sintesi dei lipidi.

Proprio per via della sua funzione di riserva è l'organello con la maggiore concentrazione di calcio ed inoltre in esso sono presenti grandi quantità dei cosiddetti chaperoni molecolari, cioè delle proteine che hanno la funzione di aiutare le proteine appena sintetizzate ad assumere la struttura terziaria e quaternaria corretta. I chaperoni molecolari hanno quindi un ruolo

fondamentale nel ripiegamento (folding) proteico. Quando però le proteine di nuova sintesi sono troppe, il sistema di folding va incontro a saturazione e le proteine non ripiegate tendono ad accumularsi all'interno della cellula generando quella che viene chiamata risposta del RE allo stress o *Unfolded Protein Response* (UPR) (Schroder e Kaufman, 2005).

Sebbene non esistano studi che mettono in correlazione la CG con un'alterazione dell'attività del RE, sono invece numerose le evidenze a favore di un coinvolgimento del RE nella patofisiologia del DB. In particolare, studi condotti sui linfoblasti di pazienti affetti da DB, hanno dimostrato un'alterazione della UPR in risposta alla taspigargina e alla tunicamicina, due agenti che inducono stress del RE (So et al., 2007; Hayashi et al., 2009).

Inoltre studi condotti su colture primarie di corteccia cerebrale di ratto, hanno dimostrato che il trattamento cronico con Li (a dosi terapeutiche) aumenta l'espressione di alcune proteine coinvolte nello stress del RE (GPR78, GPR94 e calreticulina) sia a livello dell'mRNA che della proteina (Shao et al., 2006).

In questo studio sono stati trovati 22 geni appartenenti alla pathway del *Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico* alterati sia nel DB che nella CG, rispetto ai CT. Tra questi, sei sono geni codificanti per proteine appartenenti alla famiglia delle HSP: HSPA1A, HSPA1B, HSPA4L, HSPH1, HSP90B1, HSPA2, HSPA5.

Le HSP sembrano avere un effetto neuroprotettivo ed inoltre sembrano essere indotte dal Li e dal valproato, un altro stabilizzante dell'umore usato sia nella terapia della CG che del DB (Hiroi et al. 2005; Kim et al. 2005; Wang et al. 2003).

Tra le varie HSP che sono risultate alterate in questo studio, sono di particolare rilievo HSPA1A(Hsp70) e HSP90B1 (Hsp90), che insieme a BAG1 [BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2)-associated athanogene], sempre appartenente alla pathway del *Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico*, regolano l'attività del recettore per i glucocorticoidi (GR), implicato nella patofisiologia del DB e che potrebbe essere implicato anche nella CG (Grad e Picard, 2007; Pringsheim, 2002).

In particolare, HSPA1A, legandosi alle corte catene idrofobiche nascenti di GR, lo assiste nella sua formazione fino a farlo arrivare ad una conformazione a bassa affinità per gli ormoni glucocorticoidi (Grad e Picard, 2007). 90B1 è invece implicato nella maturazione finale, aiutando GR a raggiungere uno stato attivo in cui può legarsi agli ormoni con un'alta affinità (Nemoto et al., 1990). BAG1 infine regola negativamente l'attività di GR con diversi meccanismi: 1) ostacolando l'azione di HSPA1A, 2) ostacolando l'azione transattivazionale di GR nel nucleo, 3) favorendo la sua degradazione (Grad e Picard, 2007).

In questo studio HSPA1A è stato trovato sottoespresso, mentre HSP90B1 e BAG1 sono stati trovati upregolati. In questo studio HSPA1A è stato trovato sottoespresso, mentre HSP90B1 e BAG1 sono stati trovati upregolati. Alla luce di queste evidenze, si è valutato il livello di espressione di GR che effettivamente è risultato downregolato in maniera significativa nei CG (p corretto = $8,66 \times 10^{-3}$, FC = 0,84) e si è osservata una lieve tendenza anche nei DB (p corretto non significativo, FC = 0,92).

Questi risultati sono coerenti con quanto riportato in letteratura. Infatti, studi post-mortem condotti in diverse aree cerebrali di pazienti bipolari hanno mostrato una sottoespressione dell'mRNA di questo recettore e una ipercortisolemia che si riscontra sia nei pazienti affetti da DB che da CG (Sinclair et al., 2012; Sapolsky, 2000, Leone et al, 1995). Esiste infatti una correlazione negativa tra l'ipercortisolemia e l'espressione di GR.

Inoltre numerose alterazioni a livello del complesso sistema di HSP coinvolte nel ripiegamento, nella maturazione e nell'attività di GR sono state riportate nei pazienti DB, mentre non ci sono studi relativi alla CG.

In particolare è stata osservata una overespressione di BAG1 in un modello animale di stress cronico ed inoltre il trattamento con stabilizzanti dell'umore sembra indurre un'overespressione (Bourke et al., 2013; Zhou et al., 2005).

Bei e colleghi hanno invece riportato una diminuzione dell'espressione di HSPA1A nei linfociti dei pazienti bipolari sia in fase maniacale che depressiva rispetto ai controlli (Bei et al., 2009). Inoltre, lo SNP rs17034977, localizzato nel

gene HSP90B1, è stato trovato associato al DB in una popolazione giapponese (Kakiuchi et al., 2007).

Nel complesso, i risultati ottenuti in questo studio dall'analisi di pathway sono in accordo con le evidenze già riportate in letteratura e permettono di ipotizzare che un'alterazione del sistema di chaperoni associato a GR possa causare un folding e un'attività non corretta del recettore stesso, spiegando in parte le alterazioni della funzione del GR correlata ad un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene osservata sia nel DB che nella CG.

Pertanto ritengo, sulla base dei miei studi, che la parte più importante del meccanismo d'azione del Li nel DB e nella CG possa essere svolta dall'azione di questo ione sul complesso sistema di HSP mediante le quali potrebbe avere un'azione stabilizzante sull'attività del GR.

Inoltre è plausibile immaginare che il Li riduca lo stress del RE, mediante l'azione su alcuni degli elementi appartenenti a questa pathway, che sembra essere alterata in entrambe le patologie

6. Conclusioni

Questo studio è il primo ad aver identificato una base biologica comune tra la CG ed il DB, evidenziando una overespressione del gene RBM3 sia nei pazienti responder al Li affetti da CG che da DB. È plausibile immaginare che RBM3 possa essere un target del Li e che quindi il trattamento con Li ristabilizzi, mediante un'azione diretta o indiretta su RBM3, i ritmi circadiani alterati in entrambe le patologie. Infatti, la letteratura suggerisce che una alterazione del ritmo circadiano presente nelle due patologie sia alla reale base dell'efficacia clinica del Li. In particolare l'implicazione di RBM3, considerato un gene importante nel sistema dei ritmi circadiani, sostiene in modo importante questa conclusione. Infatti il Li potrebbe svolgere parte della propria azione clinica agendo su questo gene indipendentemente dal fatto che stia prevenendo un episodio di cefalea a grappolo o di depressione o di mania.

Lo studio dei pazienti responder al Li con DB e con CG permette anche di speculare che entrambe le patologie cicliche potrebbero avere come parte della loro base patogenetica una disregolazione dell'attività del RE, legata soprattutto ad un'alterazione dell'espressione delle HSP. Questa conclusione è sostenuta in parte anche dai numerosi dati clinici relativi all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con ipercortisolemia e riduzione dell'espressione di GR nel DB e nella CG.

In conclusione questo studio suggerisce che la CG ed il DB potrebbero essere causate entrambe da un'alterazione dei ritmi circadiani e da una disregolazione dell'attività del RE. Quindi il Li potrebbe andare ad agire su RBM3 per ristabilizzare i ritmi disregolati in queste patologie e su geni correlati all'attività del RE, per ripristinarne la funzionalità.

Tuttavia ulteriori studi, mirati a comprendere il meccanismo d'azione del Li su questi target individuati con approccio genome-wide, si rendono necessari al fine di confermare il coinvolgimento di questi geni nell'eziopatologia del DB e della CG.

7. Appendice

Fig.1 Diagramma di Venn dei geni differenzialmente espressi nei pazienti responder al Li affetti da DB e CG, rispetto ai CT (P corretto < 0,05 e FC > |1,3|).

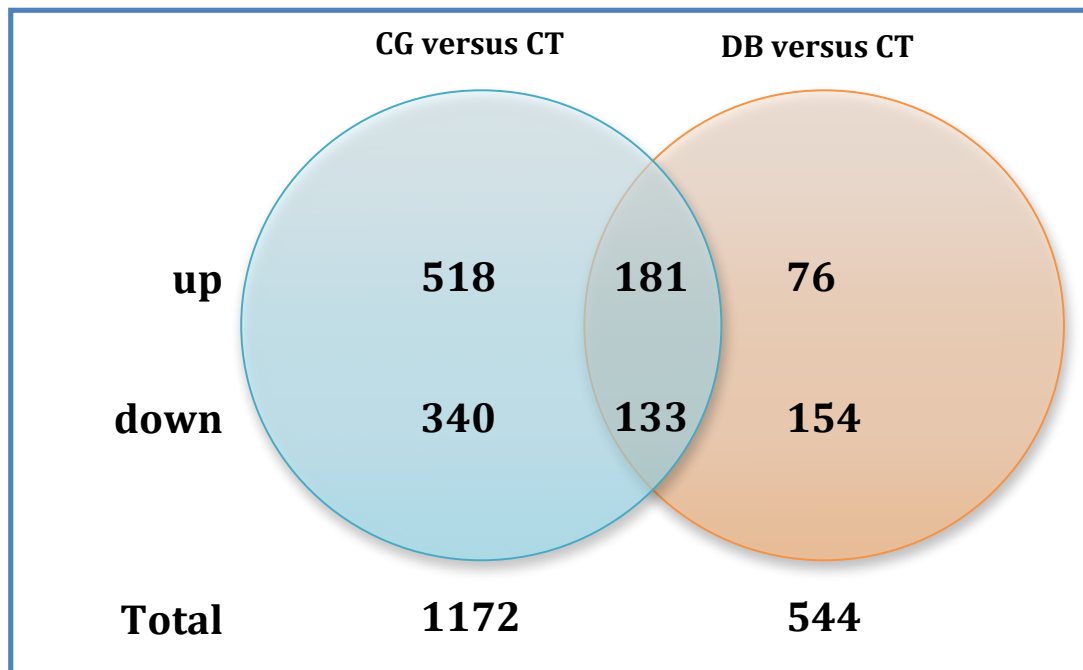


Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione

	Controlli	Responder DB	Responder CG
N	10	10	8
Età media (anni ± DS)	41 ± 4,4	46,6 ± 17,5	44,5 ± 11,79
Sesso (F/M)	6/4	5/5	3/5
Diagnosi	/	DB-I	CG

Tabella 2.1

CG responder al Litio versus CT							
Simbolo	Nome del gene	Citobanda	FC	t	P	P corretto	B
RBM3	RNA binding motif (RNP1, RRM) protein 3	Xp11.2	2	18,17	9,44E-14	1,88E-09	20,84
FUBP3	far upstream element (FUSE) binding protein 3	9q34.11	1,53	14,01	1,10E-11	7,26E-08	16,68
EIF4H	eukaryotic translation initiation factor 4H	7q11.23	2,38	13,33	2,65E-11	1,05E-07	15,87
C9orf114	chromosome 9 open reading frame 114	9q34.11	1,57	12,49	8,36E-11	2,38E-07	14,81
DRAP1	DR1-associated protein 1 (negative cofactor 2 alpha)	11q13.3	0,5	-12,3	1,10E-10	2,74E-07	14,56
STARD10	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 10	11q13	0,51	-11,74	2,48E-10	5,47E-07	13,8
CD1C	CD1c molecule	1q22-q23	2,95	11,11	6,44E-10	8,81E-07	12,9
SP100	SP100 nuclear antigen	2q37.1	1,59	11,13	6,21E-10	8,81E-07	12,93
HHLA3	HERV-H LTR-associating 3	1p31.1	0,48	-11	7,60E-10	8,90E-07	12,74
RPL7	ribosomal protein L7	8q21.11	3	10,7	1,22E-09	1,18E-06	12,3
C9orf64	chromosome 9 open reading frame 64	9q21.32	1,6	10,23	2,59E-09	1,84E-06	11,57
NR1D1	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	17q11.2	0,59	-10,21	2,68E-09	1,84E-06	11,54
ELAC1	elaC homolog 1 (E. coli)	18q21	1,51	10,1	3,18E-09	2,04E-06	11,38
SNORA16A	small nucleolar RNA, H/ACA box 16A	1p35.3	2,44	10,02	3,63E-09	2,12E-06	11,25
CNNM4	cyclin M4	2q11	0,55	-10,03	3,61E-09	2,12E-06	11,26
PIK3CG	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit gamma	7q22.3	3,29	9,94	4,13E-09	2,16E-06	11,13
STAG1	stromal antigen 1	3q22.3	1,66	9,96	4,03E-09	2,16E-06	11,15
THAP1	THAP domain containing, apoptosis associated protein 1	8p11.21	0,72	-9,89	4,53E-09	2,25E-06	11,04
RHOV	ras homolog family member V	15q13.3	0,58	-9,89	4,51E-09	2,25E-06	11,04
DNAJB11	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 11	3q27.3	1,84	9,84	4,94E-09	2,36E-06	10,96
SH2B3	SH2B adaptor protein 3	12q24	1,48	9,83	4,98E-09	2,36E-06	10,95
EFHC1	EF-hand domain (C-terminal) containing 1	6p12.3	1,77	9,7	6,19E-09	2,74E-06	10,74
ARHGDI1A	Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) alpha	17q25.3	1,53	9,69	6,38E-09	2,76E-06	10,71
VCP	valosin containing protein	9p13.3	1,44	9,62	7,11E-09	3,01E-06	10,6
EMD	emerin	Xq28	1,55	9,49	8,83E-09	3,38E-06	10,4
SCARB2	scavenger receptor class B, member 2	4q21.1	3,17	9,41	1,02E-08	3,75E-06	10,26
FLNB	filamin B, beta	3p14.3	0,52	-9,41	1,01E-08	3,75E-06	10,26
SFPQ	splicing factor proline/glutamine-rich	1p34.3	1,44	9,28	1,28E-08	4,31E-06	10,04
FAM60A	family with sequence similarity 60, member A	12p11	0,59	-9,18	1,52E-08	4,87E-06	9,87
WDR55	WD repeat domain 55	5q31.3	1,62	9,13	1,66E-08	5,17E-06	9,78
ZIK1	zinc finger protein interacting with K protein 1 homolog (mouse)	19q13.43	1,58	9,02	2,03E-08	5,76E-06	9,59
PWP1	PWP1 homolog (S. cerevisiae)	12q23.3	1,52	9,01	2,06E-08	5,78E-06	9,57

TUBB4A	tubulin, beta 4A class IVa	19p13.3	0,62	-8,99	2,14E-08	5,83E-06	9,54
SNORA38B	small nucleolar RNA, H/ACA box 38B	17q24.2	7,2	8,86	2,69E-08	6,96E-06	9,32
SNORD15B	small nucleolar RNA, C/D box 15B	11q13.4	2,23	8,84	2,77E-08	6,97E-06	9,29
PDIA3	protein disulfide isomerase family A, member 3	15q15	1,47	8,84	2,77E-08	6,97E-06	9,29
RNASE6	ribonuclease, RNase A family, k6	14q11.2	1,8	8,82	2,89E-08	7,09E-06	9,25
DDX5	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 5	17q21	1,51	8,76	3,21E-08	7,64E-06	9,15
DERL2	derlin 2	17p13.2	1,46	8,75	3,29E-08	7,64E-06	9,12
SSTR2	somatostatin receptor 2	17q24	0,5	-8,74	3,36E-08	7,64E-06	9,1
RRP36	ribosomal RNA processing 36 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	6p21.1	1,66	8,63	4,09E-08	8,55E-06	8,91
SNORA44	small nucleolar RNA, H/ACA box 44	1p35.3	1,57	8,63	4,06E-08	8,55E-06	8,92
TCF7	transcription factor 7 (T-cell specific, HMG-box)	5q31.1	0,62	-8,62	4,14E-08	8,57E-06	8,9
ENSA	endosulfine alpha	1q21.3	1,55	8,6	4,27E-08	8,76E-06	8,87
GPATCH2	G patch domain containing 2	1q41	1,47	8,49	5,27E-08	9,89E-06	8,66
MYL6	myosin, light chain 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	12q13.2	1,52	8,46	5,55E-08	1,02E-05	8,61
CYP11A1	cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1	15q23-q24	0,66	-8,46	5,54E-08	1,02E-05	8,61
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor-like	8p22-p21.3	0,63	-8,46	5,59E-08	1,02E-05	8,61
KIAA0825	KIAA0825	5q15	2	8,44	5,80E-08	1,05E-05	8,57
HIST1H4E	histone cluster 1, H4e	6p22.1	1,66	8,41	6,09E-08	1,05E-05	8,52
NABP1	nucleic acid binding protein 1	2q32.3	1,52	8,4	6,18E-08	1,06E-05	8,51
NIP7	nuclear import 7 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	16q22.1	1,47	8,36	6,68E-08	1,09E-05	8,43
MFSD1	major facilitator superfamily domain containing 1	3q25.32	1,77	8,23	8,51E-08	1,30E-05	8,2
E2F4	E2F transcription factor 4, p107/p130-binding	16q21-q22	1,41	8,13	1,04E-07	1,53E-05	8
NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene	19q13.33	1,91	8,09	1,11E-07	1,60E-05	7,94
BAG1	BCL2-associated athanogene	9p12	1,47	8,03	1,25E-07	1,77E-05	7,82
ICA1L	islet cell autoantigen 1,69kDa-like	2q33.2	1,46	8,02	1,27E-07	1,77E-05	7,8
C20orf112	chromosome 20 open reading frame 112	20q11.21	0,65	-7,98	1,37E-07	1,87E-05	7,73
LOC613266	uncharacterized LOC613266	20p12.1	2,84	7,93	1,49E-07	1,97E-05	7,65
CCT6B	chaperonin containing TCP1, subunit 6B (zeta 2)	17q12	1,38	7,94	1,48E-07	1,97E-05	7,65
PIGL	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class L	17p12-p11.2	1,44	7,89	1,61E-07	2,08E-05	7,57
SLAMF6	SLAM family member 6	1q23.2	0,7	-7,85	1,77E-07	2,20E-05	7,48
USP28	ubiquitin specific peptidase 28	11q23	0,77	-7,8	1,93E-07	2,34E-05	7,4
MT1G	metallothionein 1G	16q13	0,46	-7,77	2,07E-07	2,43E-05	7,33
HSPA1A	heat shock 70kDa protein 1A	6p21.3	0,47	-7,73	2,20E-07	2,53E-05	7,27
ALMS1	Alstrom syndrome 1	2p13	1,42	7,72	2,26E-07	2,54E-05	7,24
ZC2HC1B	zinc finger, C2HC-type containing 1B	6q24.2	2,03	7,69	2,39E-07	2,64E-05	7,19

MYC	v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)	8q24.21	0,72	-7,68	2,45E-07	2,64E-05	7,16
TREML2	triggering receptor expressed on myeloid cells-like 2	6p21.1	0,58	-7,68	2,44E-07	2,64E-05	7,16
MOCS2	molybdenum cofactor synthesis 2	5q11	0,6	-7,67	2,49E-07	2,67E-05	7,15
TPH1	tryptophan hydroxylase 1	11p15.3-p14	1,75	7,63	2,67E-07	2,80E-05	7,07
CCDC92	coiled-coil domain containing 92	12q24.31	1,66	7,63	2,70E-07	2,81E-05	7,07
TSTA3	tissue specific transplantation antigen P35B	8q24.3	1,37	7,62	2,73E-07	2,83E-05	7,05
ASB2	ankyrin repeat and SOCS box containing 2	14q31-q32	2,88	7,6	2,86E-07	2,95E-05	7,01
FAM72D	family with sequence similarity 72, member D	1q21.1	0,68	-7,58	2,97E-07	3,03E-05	6,97
BCOR	BCL6 corepressor	Xp11.4	1,34	7,57	3,02E-07	3,05E-05	6,95
CCBL1	cysteine conjugate-beta lyase, cytoplasmic	9q34.11	0,75	-7,45	3,84E-07	3,54E-05	6,72
NCOA5	nuclear receptor coactivator 5	20q12-q13.12	1,5	7,44	3,95E-07	3,62E-05	6,69
PDIA3P	protein disulfide isomerase family A, member 3 pseudogene	1q21.1	1,53	7,38	4,42E-07	3,94E-05	6,58
KBTBD8	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 8	3p14	1,91	7,37	4,50E-07	4,00E-05	6,56
FBXO4	F-box protein 4	5p12	1,38	7,34	4,75E-07	4,14E-05	6,51
C1orf186	chromosome 1 open reading frame 186	1q32.1	2,74	7,34	4,81E-07	4,16E-05	6,5
LRRC39	leucine rich repeat containing 39	1p21.2	1,65	7,31	5,09E-07	4,35E-05	6,44
ID3	inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein	1p36.13-p36.12	0,5	-7,31	5,08E-07	4,35E-05	6,44
ADAT1	adenosine deaminase, tRNA-specific 1	16q23.1	1,41	7,29	5,23E-07	4,40E-05	6,42
HIST1H2BJ	histone cluster 1, H2bj	6p22.1	1,7	7,26	5,60E-07	4,60E-05	6,35
TRUB2	TruB pseudouridine (psi) synthase homolog 2 (E. coli)	9q34.11	1,38	7,24	5,83E-07	4,73E-05	6,31
MIR155	microRNA 155	21q21.3	1,55	7,23	5,92E-07	4,76E-05	6,3
POLR3G	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide G (32kD)	5q14.3	0,71	-7,14	7,10E-07	5,44E-05	6,12
TSPAN15	tetraspanin 15	10q22.1	0,43	-7,08	8,05E-07	5,90E-05	5,99
GK	glycerol kinase	Xp21.3	1,51	7,05	8,51E-07	6,11E-05	5,94
LOC283174	uncharacterized LOC283174	11q25	0,59	-7,04	8,79E-07	6,24E-05	5,91
CFLAR	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	2q33-q34	1,79	7,03	8,86E-07	6,27E-05	5,9
NSMCE2	non-SMC element 2, MMS21 homolog (S. cerevisiae)	8q24.13	1,5	6,97	1,01E-06	6,78E-05	5,77
TMEM51	transmembrane protein 51	1p36.21	0,53	-6,93	1,10E-06	7,08E-05	5,69
ERP27	endoplasmic reticulum protein 27	12p12.3	1,63	6,83	1,35E-06	8,28E-05	5,48
RBM8A	RNA binding motif protein 8A	1q21.1	1,71	6,81	1,40E-06	8,41E-05	5,45
MTMR6	myotubularin related protein 6	13q12	1,47	6,74	1,60E-06	9,32E-05	5,31
POLR3H	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide H (22.9kD)	22q13.2	1,36	6,7	1,76E-06	9,98E-05	5,22
MCM3AP-AS1	MCM3AP antisense RNA 1	21q22.3	0,73	-6,69	1,79E-06	1,01E-04	5,2
GARS	glycyl-tRNA synthetase	7p15	1,31	6,67	1,89E-06	1,05E-04	5,15

ENTPD7	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7	NA	1,56	6,61	2,11E-06	1,13E-04	5,04
MIR146A	microRNA 146a	5q34	2,22	6,59	2,20E-06	1,17E-04	5
SNORA37	small nucleolar RNA, H/ACA box 37	18q21.2	1,68	6,54	2,48E-06	1,27E-04	4,89
MIR221	microRNA 221	Xp11.3	1,78	6,5	2,65E-06	1,33E-04	4,82
IMPAD1	inositol monophosphatase domain containing 1	8q12.1	2,23	6,46	2,90E-06	1,40E-04	4,73
CTBP1-AS1	CTBP1 antisense RNA 1	4p16.3	1,52	6,46	2,90E-06	1,40E-04	4,73
SEC61A1	Sec61 alpha 1 subunit (<i>S. cerevisiae</i>)	3q21.3	1,37	6,46	2,89E-06	1,40E-04	4,73
KCNC4	potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 4	1p21	0,68	-6,46	2,89E-06	1,40E-04	4,73
MYOZ1	myozenin 1	10q22.1	0,71	-6,45	2,98E-06	1,43E-04	4,7
RAB3A	RAB3A, member RAS oncogene family	19p13.2	0,58	-6,42	3,15E-06	1,47E-04	4,65
GBGT1	globoside alpha-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1	9q34.13-q34.3	0,64	-6,38	3,43E-06	1,55E-04	4,56
VIMP	VCP-interacting membrane protein	15q26.3	1,53	6,38	3,47E-06	1,57E-04	4,55
GPR132	G protein-coupled receptor 132	14q32.3	1,37	6,35	3,71E-06	1,64E-04	4,49
SLC41A1	solute carrier family 41, member 1	1q32.1	0,49	-6,31	4,03E-06	1,72E-04	4,41
TTYH2	tweety homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	17q25.1	0,61	-6,29	4,20E-06	1,77E-04	4,37
FCRL4	Fc receptor-like 4	1q21	2,38	6,21	4,93E-06	1,99E-04	4,21
FAM129A	family with sequence similarity 129, member A	1q25	2,29	6,21	4,94E-06	1,99E-04	4,2
YKT6	YKT6 v-SNARE homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	7p15.1	1,34	6,21	4,94E-06	1,99E-04	4,21
KDM1B	lysine (K)-specific demethylase 1B	6p22.3	0,72	-6,17	5,39E-06	2,13E-04	4,12
MAL	mal, T-cell differentiation protein	2q11.1	0,4	-6,17	5,41E-06	2,13E-04	4,11
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1	12p13.3	0,64	-6,17	5,45E-06	2,14E-04	4,11
FGL2	fibrinogen-like 2	7q11.23	2	6,16	5,46E-06	2,14E-04	4,11
ENTHD1	ENTH domain containing 1	22q13.1	0,72	-6,16	5,54E-06	2,16E-04	4,09
AGA	aspartylglucosaminidase	4q34.3	1,41	6,15	5,60E-06	2,17E-04	4,08
SNORA27	small nucleolar RNA, H/ACA box 27	13q12.2	1,69	6,13	5,90E-06	2,24E-04	4,03
ZNF552	zinc finger protein 552	19q13.43	1,53	6,11	6,10E-06	2,29E-04	4
HSPA1B	heat shock 70kDa protein 1B	6p21.3	0,64	-6,1	6,29E-06	2,33E-04	3,97
OR9A2	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 2	7q34	0,64	-6,1	6,29E-06	2,33E-04	3,97
FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	15q26.1	0,5	-6,09	6,38E-06	2,35E-04	3,95
HSPB1	heat shock 27kDa protein 1	7q11.23	0,57	-6,09	6,44E-06	2,36E-04	3,94
CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	1q32.1	0,32	-6,06	6,85E-06	2,48E-04	3,88
AGBL3	ATP/GTP binding protein-like 3	7q33	1,51	6,06	6,89E-06	2,48E-04	3,88
IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	17q12-q21.1	0,68	-6,05	7,03E-06	2,52E-04	3,86
RIPK2	receptor-interacting serine-threonine kinase 2	8q21	0,71	-6,04	7,21E-06	2,58E-04	3,83
TFPI2	tissue factor pathway inhibitor 2	7q22	0,53	-6,03	7,36E-06	2,60E-04	3,81

HSPA2	heat shock 70kDa protein 2	14q24.1	0,7	-6,01	7,70E-06	2,67E-04	3,77
RCN1	reticulocalbin 1, EF-hand calcium binding domain	11p13	0,76	-6	7,73E-06	2,67E-04	3,76
CHMP3	charged multivesicular body protein 3	2p11.2	1,36	6	7,80E-06	2,69E-04	3,75
PSMC3	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase, 3	11p11.2	1,34	6	7,87E-06	2,71E-04	3,75
MT1X	metallothionein 1X	16q13	0,54	-5,97	8,25E-06	2,79E-04	3,7
ATXN7L1	ataxin 7-like 1	7q22.3	0,32	-5,96	8,43E-06	2,83E-04	3,68
LINC00173	long intergenic non-protein coding RNA 173	12q24.22	0,6	-5,92	9,19E-06	3,02E-04	3,59
TMEM164	transmembrane protein 164	Xq22.3	0,72	-5,92	9,27E-06	3,03E-04	3,58
LINC00310	long intergenic non-protein coding RNA 310	21q22.11	1,35	5,9	9,65E-06	3,08E-04	3,54
ZNF611	zinc finger protein 611	19q13.41	1,34	5,89	9,93E-06	3,14E-04	3,52
MIR222	microRNA 222	Xp11.3	1,62	5,88	1,02E-05	3,22E-04	3,49
ANTXR2	anthrax toxin receptor 2	4q21.21	1,98	5,86	1,07E-05	3,33E-04	3,44
ICAM2	intercellular adhesion molecule 2	17q23.3	0,71	-5,85	1,08E-05	3,34E-04	3,44
PRKAG1	protein kinase, AMP-activated, gamma 1 non-catalytic subunit	12q12-q14	1,32	5,84	1,10E-05	3,40E-04	3,41
AUTS2	autism susceptibility candidate 2	7q11.22	0,45	-5,84	1,12E-05	3,40E-04	3,4
MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8	10q11.22	0,69	-5,81	1,18E-05	3,57E-04	3,35
IMPACT	Impact homolog (mouse)	18q11.2-q12.1	1,46	5,8	1,21E-05	3,64E-04	3,32
EPHX2	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	8p21	0,52	-5,79	1,22E-05	3,66E-04	3,31
CCR1	chemokine (C-C motif) receptor 1	3p21	1,92	5,78	1,25E-05	3,70E-04	3,29
ZMIZ1	zinc finger, MIZ-type containing 1	10q22.3	0,73	-5,77	1,29E-05	3,79E-04	3,26
EXOG	endo/exonuclease (5'-3'), endonuclease G-like	3p21.3	1,35	5,75	1,34E-05	3,91E-04	3,22
TRAF3IP3	TRAF3 interacting protein 3	1q32	1,59	5,75	1,36E-05	3,93E-04	3,21
ZMPSTE24	zinc metalloproteinase STE24 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	1p34	1,5	5,74	1,37E-05	3,94E-04	3,19
ZNF763	zinc finger protein 763	19p13.2	1,42	5,74	1,38E-05	3,94E-04	3,19
DTX4	deltex homolog 4 (<i>Drosophila</i>)	11q12.1	0,51	-5,72	1,43E-05	4,01E-04	3,15
TFAP2A	transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha)	6p24	0,53	-5,7	1,50E-05	4,15E-04	3,11
MSRA	methionine sulfoxide reductase A	8p23.1	1,53	5,66	1,63E-05	4,35E-04	3,03
MT1H	metallothionein 1H	16q13	0,58	-5,65	1,69E-05	4,45E-04	2,99
JARID2	jumonji, AT rich interactive domain 2	6p24-p23	0,72	-5,61	1,81E-05	4,63E-04	2,92
LMNA	lamin A/C	1q22	1,61	5,6	1,88E-05	4,74E-04	2,88
INPP4A	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type I, 107kDa	2q11.2	1,46	5,57	2,02E-05	4,90E-04	2,82
OXTR	oxytocin receptor	3p25	0,64	-5,56	2,05E-05	4,96E-04	2,8
PLXNA1	plexin A1	3q21.3	0,77	-5,54	2,14E-05	5,08E-04	2,76
TTPAL	tocopherol (alpha) transfer protein-like	20q13.12	1,55	5,54	2,16E-05	5,09E-04	2,75
RNF34	ring finger protein 34, E3 ubiquitin protein ligase	12q24.31	1,31	5,51	2,29E-05	5,32E-04	2,69

MAP2K6	mitogen-activated protein kinase kinase 6	17q24.3	1,86	5,5	2,36E-05	5,45E-04	2,66
MSTO1	misato homolog 1 (Drosophila)	1q22	1,33	5,48	2,46E-05	5,59E-04	2,62
NME4	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 4	16p13.3	0,72	-5,46	2,56E-05	5,75E-04	2,58
ATP8B4	ATPase, class I, type 8B, member 4	15q21.2	1,59	5,39	2,98E-05	6,43E-04	2,43
GEM	GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle	8q13-q21	0,68	-5,37	3,14E-05	6,75E-04	2,38
CTSK	cathepsin K	1q21	1,46	5,34	3,32E-05	7,03E-04	2,33
AMY1A	amylase, alpha 1A (salivary)	1p21	1,42	5,34	3,32E-05	7,04E-04	2,32
CCL5	chemokine (C-C motif) ligand 5	17q11.2-q12	0,6	-5,34	3,33E-05	7,05E-04	2,32
BCAS1	breast carcinoma amplified sequence 1	20q13.2	0,59	-5,33	3,43E-05	7,18E-04	2,29
VASH2	vasohibin 2	1q32.3	0,75	-5,32	3,48E-05	7,22E-04	2,28
ZBTB32	zinc finger and BTB domain containing 32	19q13.1	0,71	-5,29	3,71E-05	7,62E-04	2,22
ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 12	11q23.3	1,49	5,26	3,99E-05	8,05E-04	2,14
LPXN	leupaxin	11q12.1	1,3	5,25	4,11E-05	8,23E-04	2,11
C1orf220	chromosome 1 open reading frame 220	1q25.2	1,62	5,23	4,33E-05	8,56E-04	2,06
SDCBP	syndecan binding protein (syntenin)	8q12	0,7	-5,21	4,44E-05	8,74E-04	2,04
CD4	CD4 molecule	12p13.31	0,64	-5,2	4,63E-05	9,06E-04	2
LPCAT3	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3	12p13	1,32	5,19	4,69E-05	9,11E-04	1,98
QPCT	glutaminyl-peptide cyclotransferase	2p22.2	1,39	5,18	4,84E-05	9,33E-04	1,95
TNFSF11	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11	13q14	1,77	5,17	4,93E-05	9,44E-04	1,94
NEK3	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 3	13q14.13	1,45	5,16	5,04E-05	9,56E-04	1,91
HSPA5	heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)	9q33.3	1,51	5,15	5,18E-05	9,72E-04	1,89
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	2,71	5,13	5,42E-05	1,00E-03	1,84
FUS	fused in sarcoma	16p11.2	1,46	5,1	5,73E-05	1,05E-03	1,79
EVI2B	ecotropic viral integration site 2B	17q11.2	1,35	5,1	5,73E-05	1,05E-03	1,79
KMO	kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase)	1q42-q44	1,6	5,08	6,02E-05	1,08E-03	1,74
LBH	limb bud and heart development homolog (mouse)	2p23.1	0,64	-5	7,18E-05	1,21E-03	1,56
RASGRP1	RAS guanyl releasing protein 1 (calcium and DAG-regulated)	15q14	0,68	-5	7,25E-05	1,22E-03	1,56
ABCA10	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 10	17q24	1,49	4,98	7,47E-05	1,24E-03	1,53
P2RY8	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8	Xp22.33;	1,37	4,98	7,47E-05	1,24E-03	1,53
ITGB7	integrin, beta 7	Yp11.312q13	1,45	4,97	7,68E-05	1,27E-03	1,5
LOC389607	uncharacterized LOC389607	8p23.3	1,56	4,94	8,21E-05	1,33E-03	1,43
WDR52	WD repeat domain 52	3q13.2	1,53	4,92	8,57E-05	1,37E-03	1,39
TRIM66	tripartite motif containing 66	11p15.4	1,34	4,92	8,63E-05	1,38E-03	1,38
SKA2	spindle and kinetochore associated complex subunit 2	17q22	1,39	4,88	9,58E-05	1,48E-03	1,28
THAP2	THAP domain containing,	12q21.1	0,72	-4,87	9,81E-05	1,51E-03	1,26

	apoptosis associated protein 2						
C6orf223	chromosome 6 open reading frame 223	6p21.1	0,59	-4,86	9,88E-05	1,52E-03	1,25
CTSO	cathepsin O	4q32.1	1,53	4,85	1,02E-04	1,55E-03	1,22
KCNA6	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 6	12p13	0,75	-4,77	1,22E-04	1,76E-03	1,04
CCNA1	cyclin A1	13q12.3-q13	0,42	-4,77	1,22E-04	1,77E-03	1,04
PINK1	PTEN induced putative kinase 1	1p36	1,61	4,76	1,24E-04	1,78E-03	1,03
PARD6G	par-6 partitioning defective 6 homolog gamma (C. elegans)	18q23	1,93	4,75	1,27E-04	1,81E-03	1,01
MIR223	microRNA 223	Xq12	1,52	4,73	1,35E-04	1,89E-03	0,95
GBAP1	glucosidase, beta, acid pseudogene 1	1q21	0,74	-4,72	1,38E-04	1,92E-03	0,92
RNF170	ring finger protein 170	8p11.21	1,44	4,69	1,48E-04	2,01E-03	0,85
ISCU	iron-sulfur cluster scaffold homolog (E. coli)	12q24.1	1,33	4,69	1,48E-04	2,01E-03	0,85
IFFO2	intermediate filament family orphan 2	1p36.13	0,77	-4,64	1,66E-04	2,19E-03	0,74
ZP3	zona pellucida glycoprotein 3 (sperm receptor)	7q11.23	0,7	-4,61	1,75E-04	2,27E-03	0,69
IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	12q23.2	1,55	4,61	1,78E-04	2,29E-03	0,67
SNORA40	small nucleolar RNA, H/ACA box 40	11q21	0,75	-4,59	1,83E-04	2,35E-03	0,64
NRARP	NOTCH-regulated ankyrin repeat protein	9q34.3	0,75	-4,57	1,93E-04	2,45E-03	0,59
SNORD116-21	small nucleolar RNA, C/D box 116-21	15q11.2	0,28	-4,57	1,93E-04	2,45E-03	0,59
LRRC8B	leucine rich repeat containing 8 family, member B	1p22.2	0,66	-4,56	1,96E-04	2,48E-03	0,58
ABHD6	abhydrolase domain containing 6	3p14.3	0,52	-4,56	1,97E-04	2,48E-03	0,57
ATP6V0D1	ATPase, H+ transporting, lysosomal 38kDa, V0 subunit d1	16q22.1	1,35	4,54	2,10E-04	2,59E-03	0,51
SFXN2	sideroflexin 2	10q24.32	1,33	4,53	2,14E-04	2,63E-03	0,49
TXK	TXK tyrosine kinase	4p12	1,39	4,51	2,21E-04	2,70E-03	0,46
PTGR1	prostaglandin reductase 1	9q31.3	0,59	-4,5	2,30E-04	2,78E-03	0,42
RCBTB2	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 2	13q14.3	1,99	4,46	2,52E-04	2,98E-03	0,33
IGSF3	immunoglobulin superfamily, member 3	1p13	0,76	-4,44	2,64E-04	3,09E-03	0,28
COX11	COX11 cytochrome c oxidase assembly homolog (yeast)	17q22	1,47	4,41	2,81E-04	3,24E-03	0,22
LOC100132099	FRSS1829	13q32.3	0,67	-4,4	2,89E-04	3,30E-03	0,2
HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3q28-q29	0,73	-4,4	2,89E-04	3,30E-03	0,2
TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	6p21.1	0,63	-4,33	3,35E-04	3,69E-03	0,05
SLC15A2	solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2	3q13.33	0,7	-4,29	3,67E-04	3,97E-03	-0,04
AKAP6	A kinase (PRKA) anchor protein 6	14q12	1,51	4,26	3,93E-04	4,16E-03	-0,1
SNRPG	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide G	2p13.3	1,43	4,26	3,93E-04	4,16E-03	-0,1
GTF2IRD1	GTF2I repeat domain containing 1	7q11.23	0,72	-4,23	4,28E-04	4,45E-03	-0,19

UPK1A	uroplakin 1A	19q13.13	0,68	-4,22	4,37E-04	4,52E-03	-0,21
NCR2	natural cytotoxicity triggering receptor 2	6p21.1	0,75	-4,19	4,62E-04	4,70E-03	-0,26
ZNF608	zinc finger protein 608	5q23.2	0,56	-4,16	5,01E-04	5,02E-03	-0,34
FLJ00290	FLJ00290 protein	8p23.3	1,33	4,16	5,04E-04	5,05E-03	-0,35
PAWR	PRKC, apoptosis, WT1, regulator	12q21	0,74	-4,12	5,49E-04	5,37E-03	-0,43
CR2	complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2	1q32	0,67	-4,09	5,90E-04	5,65E-03	-0,5
GTF3C6	general transcription factor IIIC, polypeptide 6, alpha 35kDa	6q21	1,31	4,06	6,28E-04	5,94E-03	-0,56
ILDR1	immunoglobulin-like domain containing receptor 1	3q13.33	0,76	-4,05	6,43E-04	6,02E-03	-0,58
C10orf10	chromosome 10 open reading frame 10	10q11.21	0,73	-4,05	6,46E-04	6,04E-03	-0,59
AKD1	adenylate kinase domain containing 1	6q21	1,34	4,04	6,61E-04	6,14E-03	-0,61
SPSB1	splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1	1p36.22	0,72	-3,99	7,41E-04	6,71E-03	-0,72
ENPP2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	8q24.1	0,47	-3,98	7,54E-04	6,80E-03	-0,74
GPR15	G protein-coupled receptor 15	3q11.2-q13.1	1,69	3,97	7,72E-04	6,93E-03	-0,76
SLC9A2	solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2	2q11.2	0,53	-3,96	7,88E-04	7,02E-03	-0,78
LOC440993	uncharacterized LOC440993	3q29	1,44	3,96	8,02E-04	7,09E-03	-0,8
CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	6q27	1,85	3,95	8,14E-04	7,17E-03	-0,82
IL3RA	interleukin 3 receptor, alpha (low affinity)	Xp22.3; Yp11.3	0,7	-3,93	8,57E-04	7,43E-03	-0,87
KLHL24	kelch-like 24 (Drosophila)	3q27.1	0,74	-3,93	8,58E-04	7,43E-03	-0,87
FKBP10	FK506 binding protein 10, 65 kDa	17q21.2	0,77	-3,88	9,54E-04	8,02E-03	-0,97
CD101	CD101 molecule	1p13	1,33	3,87	9,70E-04	8,11E-03	-0,99
AMN1	antagonist of mitotic exit network 1 homolog (S. cerevisiae)	12p11.21	0,71	-3,82	1,10E-03	8,95E-03	-1,11
IFT57	intraflagellar transport 57 homolog (Chlamydomonas)	3q13.13	1,4	3,8	1,16E-03	9,26E-03	-1,16
CD200	CD200 molecule	3q12-q13	0,67	-3,78	1,21E-03	9,58E-03	-1,2
ACSS2	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	20q11.22	0,74	-3,78	1,22E-03	9,61E-03	-1,21
ACTR3C	ARP3 actin-related protein 3 homolog C (yeast)	7q36.1	1,35	3,77	1,22E-03	9,63E-03	-1,21
GNPDA1	glucosamine-6-phosphate deaminase 1	5q21	0,72	-3,77	1,23E-03	9,65E-03	-1,21
LINC00152	long intergenic non-protein coding RNA 152	2p11.2	1,63	3,76	1,27E-03	9,88E-03	-1,25
IL17RB	interleukin 17 receptor B	3p21.1	0,48	-3,73	1,35E-03	1,04E-02	-1,31
C1orf61	chromosome 1 open reading frame 61	1q22	0,77	-3,73	1,37E-03	1,04E-02	-1,32
TERC	telomerase RNA component	3q26	0,73	-3,71	1,41E-03	1,07E-02	-1,35
LIPG	lipase, endothelial	18q21.1	0,69	-3,7	1,45E-03	1,10E-02	-1,38
OR2G6	olfactory receptor, family 2, subfamily G, member 6	1q44	1,87	3,7	1,46E-03	1,10E-02	-1,38
PMFBP1	polyamine modulated factor 1 binding protein 1	16q22.2	1,4	3,69	1,47E-03	1,11E-02	-1,39
PRDX5	peroxiredoxin 5	11q13	1,33	3,69	1,48E-03	1,11E-02	-1,4

BIN2	bridging integrator 2	12q13	1,32	3,68	1,52E-03	1,13E-02	-1,42
NFKBID	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, delta	19q13.12	0,76	-3,68	1,52E-03	1,13E-02	-1,42
RGL1	ral guanine nucleotide dissociation stimulator-like 1	1q25.3	1,57	3,67	1,54E-03	1,14E-02	-1,43
FAM185A	family with sequence similarity 185, member A	7q22.1	1,38	3,67	1,56E-03	1,15E-02	-1,45
FLJ16734	uncharacterized LOC641928	7q36.2	1,36	3,66	1,60E-03	1,17E-02	-1,47
SNORD3A	small nucleolar RNA, C/D box 3A	17p11.2	1,6	3,65	1,64E-03	1,19E-02	-1,5
NPNT	nephronectin	4q24	0,39	-3,63	1,70E-03	1,22E-02	-1,53
PION	pigeon homolog (Drosophila)	7q11.23	1,43	3,62	1,75E-03	1,24E-02	-1,56
SERPINB8	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 8	18q21.3	1,4	3,61	1,78E-03	1,26E-02	-1,57
RIPK1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1	6p25.2	1,3	3,6	1,84E-03	1,29E-02	-1,6
UIMC1	ubiquitin interaction motif containing 1	5q35.2	0,42	-3,59	1,88E-03	1,31E-02	-1,63
PARP15	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 15	3q21.1	1,31	3,58	1,90E-03	1,32E-02	-1,64
GPATCH4	G patch domain containing 4	1q22	1,3	3,54	2,09E-03	1,42E-02	-1,73
NID1	nidogen 1	1q43	0,63	-3,53	2,16E-03	1,45E-02	-1,76
OGDHL	oxoglutarate dehydrogenase-like	10q11.23	0,75	-3,48	2,40E-03	1,57E-02	-1,86
TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	2q23.3	0,75	-3,44	2,66E-03	1,68E-02	-1,96
OR2B6	olfactory receptor, family 2, subfamily B, member 6	6p21.3	1,59	3,41	2,82E-03	1,76E-02	-2,02
ZNF117	zinc finger protein 117	7q11.21	1,31	3,4	2,87E-03	1,78E-02	-2,03
IFITM3	interferon induced transmembrane protein 3	11p15.5	0,45	-3,36	3,15E-03	1,90E-02	-2,12
OR4F21	olfactory receptor, family 4, subfamily F, member 21	8p23.3	1,35	3,35	3,21E-03	1,93E-02	-2,14
GAPT	GRB2-binding adaptor protein, transmembrane	5q11.2	1,54	3,32	3,48E-03	2,05E-02	-2,22
FABP6	fatty acid binding protein 6, ileal	5q33.3-q34	0,68	-3,28	3,83E-03	2,20E-02	-2,31
TWSG1	twisted gastrulation homolog 1 (Drosophila)	18p11.3	0,75	-3,25	4,09E-03	2,30E-02	-2,37
OR5B21	olfactory receptor, family 5, subfamily B, member 21	11q12.1	1,49	3,24	4,15E-03	2,32E-02	-2,39
GLIS3	GLIS family zinc finger 3	9p24.2	1,31	3,24	4,18E-03	2,34E-02	-2,39
TTC39C	tetratricopeptide repeat domain 39C	18q11.2	1,6	3,18	4,77E-03	2,59E-02	-2,52
PAPSS2	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2	10q24	1,53	3,16	4,97E-03	2,67E-02	-2,56
CCND1	cyclin D1	11q13	0,76	-3,14	5,22E-03	2,76E-02	-2,61
FAIM	Fas apoptotic inhibitory molecule	3q22.3	1,38	3,11	5,66E-03	2,92E-02	-2,68
P4HA2	prolyl 4-hydroxylase, alpha polypeptide II	5q31	0,74	-3,07	6,17E-03	3,11E-02	-2,77
UPF3A	UPF3 regulator of nonsense transcripts homolog A (yeast)	13q34	1,35	3,06	6,21E-03	3,12E-02	-2,77
OR2T34	olfactory receptor, family 2, subfamily T, member 34	1q44	1,49	3,05	6,37E-03	3,18E-02	-2,79
DHRS7	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7	14q23.1	0,74	-2,95	8,07E-03	3,76E-02	-3,02
OR5H14	olfactory receptor, family 5, subfamily H, member 14	3q12.1	0,47	-2,94	8,18E-03	3,80E-02	-3,03

STEAP1	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	7q21	1,4	2,92	8,66E-03	3,94E-02	-3,09
TEX9	testis expressed 9	15q21.3	1,44	2,9	9,06E-03	4,08E-02	-3,13
OR5H15	olfactory receptor, family 5, subfamily H, member 15	3q12.1	0,72	-2,89	9,07E-03	4,08E-02	-3,13
OR2T35	olfactory receptor, family 2, subfamily T, member 35	1q44	1,35	2,89	9,24E-03	4,13E-02	-3,15
CNNM1	cyclin M1	10q24.2	0,71	-2,84	1,03E-02	4,46E-02	-3,25
TEX15	testis expressed 15	8p12	0,69	-2,8	1,11E-02	4,69E-02	-3,32
PHF16	PHD finger protein 16	Xp11.23	0,7	-2,8	1,13E-02	4,74E-02	-3,33
DOCK9	dedicator of cytokinesis 9	13q32.3	0,61	-2,77	1,21E-02	4,99E-02	-3,4

Tabella 2.2

DB responder al Litio versus CT							
Simbolo	Nome del gene	Citobanda	FC	t	P	P corretto	B
RBM3	RNA binding motif (RNP1, RRM) protein 3	Xp11.2	1,89	15,8	3,17E-13	6,30E-09	19,09
EIF4H	eukaryotic translation initiation factor 4H	7q11.23	2,34	14,1	2,90E-12	2,89E-08	17,29
KIAA0825	KIAA0825	5q15	2,49	10,52	6,90E-10	3,52E-06	12,55
ZC2HC1B	zinc finger, C2HC-type containing 1B	6q24.2	2,08	10,51	7,07E-10	3,52E-06	12,52
ELAC1	elaC homolog 1 (E. coli)	18q21	1,43	10	1,72E-09	6,85E-06	11,72
E2F4	E2F transcription factor 4, p107/p130-binding	16q21-q22	1,37	9,79	2,49E-09	8,24E-06	11,38
PIGL	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class L	17p12-p11.2	1,4	9,25	6,67E-09	1,32E-05	10,48
PDGFRL	platelet-derived growth factor receptor-like	8p22-p21.3	0,68	-9,2	7,27E-09	1,32E-05	10,4
CCBL1	cysteine conjugate-beta lyase, cytoplasmic	9q34.11	0,72	-8,77	1,64E-08	2,71E-05	9,65
LOC283174	uncharacterized LOC283174	11q25	0,54	-8,71	1,84E-08	2,81E-05	9,54
TPH1	tryptophan hydroxylase 1	11p15.3-p14	1,63	8,55	2,54E-08	3,37E-05	9,24
ERP27	endoplasmic reticulum protein 27	12p12.3	1,89	8,42	3,25E-08	3,90E-05	9,01
TRUB2	TruB pseudouridine (psi) synthase homolog 2 (E. coli)	9q34.11	1,42	8,41	3,34E-08	3,90E-05	8,98
LPXN	leupaxin	11q12.1	1,4	8,34	3,78E-08	4,18E-05	8,87
PRKAG1	protein kinase, AMP-activated, gamma 1 non-catalytic subunit	12q12-q14	1,46	8,17	5,35E-08	5,21E-05	8,54
STAG1	stromal antigen 1	3q22.3	1,42	8,14	5,64E-08	5,21E-05	8,49
PDIA3	protein disulfide isomerase family A, member 3	15q15	1,41	8,15	5,61E-08	5,21E-05	8,5
SFPQ	splicing factor proline/glutamine-rich	1p34.3	1,4	8,11	6,02E-08	5,21E-05	8,43
BAG1	BCL2-associated athanogene	9p12	1,37	8,13	5,78E-08	5,21E-05	8,47
VCP	valosin containing protein	9p13.3	1,36	8,06	6,71E-08	5,56E-05	8,33
USP28	ubiquitin specific peptidase 28	11q23	0,75	-7,97	7,98E-08	6,35E-05	8,17
THAP2	THAP domain containing, apoptosis associated protein 2	12q21.1	0,65	-7,93	8,62E-08	6,38E-05	8,1

SSTR2	somatostatin receptor 2	17q24	0,54	-7,93	8,66E-08	6,38E-05	8,09
ARHGDI A	Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) alpha	17q25.3	1,34	7,91	9,01E-08	6,40E-05	8,05
UIMC1	ubiquitin interaction motif containing 1	5q35.2	0,23	-7,86	9,99E-08	6,85E-05	7,96
FUBP3	far upstream element (FUSE) binding protein 3	9q34.11	1,37	7,75	1,25E-07	7,88E-05	7,74
C9orf114	chromosome 9 open reading frame 114	9q34.11	1,35	7,66	1,50E-07	8,78E-05	7,57
CCDC92	coiled-coil domain containing 92	12q24.31	1,66	7,53	1,98E-07	1,09E-04	7,31
POLR3H	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide H (22.9kD)	22q13.2	1,31	7,46	2,28E-07	1,23E-04	7,18
THAP1	THAP domain containing, apoptosis associated protein 1	8p11.21	0,74	-7,44	2,36E-07	1,24E-04	7,14
RHOV	ras homolog family member V	15q13.3	0,65	-7,41	2,54E-07	1,26E-04	7,07
PAWR	PRKC, apoptosis, WT1, regulator	12q21	0,59	-7,42	2,52E-07	1,26E-04	7,08
EXOG	endo/exonuclease (5'-3'), endonuclease G-like	3p21.3	1,31	7,35	2,90E-07	1,34E-04	6,95
P2RY8	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8	Xp22.33; Yp11.3	1,46	7,27	3,39E-07	1,50E-04	6,8
LINC00310	long intergenic non-protein coding RNA 310	21q22.11	1,36	7,25	3,56E-07	1,54E-04	6,75
KDM1B	lysine (K)-specific demethylase 1B	6p22.3	0,68	-7,13	4,58E-07	1,86E-04	6,52
RPL7	ribosomal protein L7	8q21.11	2,92	7,02	5,89E-07	2,15E-04	6,28
HSPB1	heat shock 27kDa protein 1	7q11.23	0,53	-7,01	5,95E-07	2,15E-04	6,27
VIMP	VCP-interacting membrane protein	15q26.3	1,38	6,96	6,70E-07	2,34E-04	6,16
SLAMF6	SLAM family member 6	1q23.2	0,73	-6,96	6,64E-07	2,34E-04	6,16
PARP15	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 15	3q21.1	1,55	6,91	7,38E-07	2,45E-04	6,06
ADAT1	adenosine deaminase, tRNA-specific 1	16q23.1	1,32	6,9	7,50E-07	2,45E-04	6,05
MYL6	myosin, light chain 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	12q13.2	1,35	6,88	7,93E-07	2,52E-04	5,99
NSMCE2	non-SMC element 2, MMS21 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	8q24.13	1,33	6,79	9,55E-07	2,80E-04	5,82
PDIA3P	protein disulfide isomerase family A, member 3 pseudogene	1q21.1	1,44	6,77	9,98E-07	2,82E-04	5,78
PION	pigeon homolog (<i>Drosophila</i>)	7q11.23	1,62	6,72	1,11E-06	2,95E-04	5,67
ITGB7	integrin, beta 7	12q13.13	1,51	6,71	1,13E-06	2,97E-04	5,65
ICA1L	islet cell autoantigen 1,69kDa-like	2q33.2	1,37	6,69	1,19E-06	3,03E-04	5,61
RIPK2	receptor-interacting serine-threonine kinase 2	8q21	0,72	-6,61	1,42E-06	3,44E-04	5,44
SFXN2	sideroflexin 2	10q24.32	1,52	6,6	1,47E-06	3,45E-04	5,4
EFHC1	EF-hand domain (C-terminal) containing 1	6p12.3	1,5	6,59	1,48E-06	3,45E-04	5,4
PMFBP1	polyamine modulated factor 1 binding protein 1	16q22.2	1,5	6,58	1,51E-06	3,45E-04	5,38
CCT6B	chaperonin containing TCP1, subunit 6B (zeta 2)	17q12	1,36	6,59	1,49E-06	3,45E-04	5,39
LOC613266	uncharacterized LOC613266	20p12.1	2,89	6,47	1,95E-06	4,08E-04	5,14
RRP36	ribosomal RNA processing 36 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	6p21.1	1,44	6,4	2,25E-06	4,39E-04	5
GBGT1	globoside alpha-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1	9q34.13-q34.3	0,65	-6,32	2,71E-06	4,91E-04	4,82
CNNM4	cyclin M4	2q11	0,62	-6,32	2,69E-06	4,91E-04	4,83

IFFO2	intermediate filament family orphan 2	1p36.13	0,69	-6,3	2,84E-06	5,06E-04	4,78
NEK3	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 3	13q14.13	1,51	6,29	2,88E-06	5,07E-04	4,76
INPP4A	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type I, 107kDa	2q11.2	1,38	6,27	3,01E-06	5,16E-04	4,72
TUBB4A	tubulin, beta 4A class IVa	19p13.3	0,65	-6,27	3,02E-06	5,16E-04	4,72
KLHL24	kelch-like 24 (Drosophila)	3q27.1	0,59	-6,23	3,33E-06	5,53E-04	4,62
PWP1	PWP1 homolog (S. cerevisiae)	12q23.3	1,34	6,21	3,48E-06	5,67E-04	4,58
ZNF611	zinc finger protein 611	19q13.41	1,35	6,19	3,62E-06	5,81E-04	4,54
TREML2	triggering receptor expressed on myeloid cells-like 2	6p21.1	0,63	-6,15	4,01E-06	6,09E-04	4,45
YKT6	YKT6 v-SNARE homolog (S. cerevisiae)	7p15.1	1,36	6,12	4,27E-06	6,28E-04	4,39
MSRA	methionine sulfoxide reductase A	8p23.1	1,46	6,1	4,46E-06	6,50E-04	4,35
ENTPD7	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7	NA	1,36	6,05	4,97E-06	6,86E-04	4,24
TSPAN15	tetraspanin 15	10q22.1	0,5	-6,06	4,87E-06	6,86E-04	4,26
DTX4	deltex homolog 4 (Drosophila)	11q12.1	0,51	-6,04	5,11E-06	6,87E-04	4,21
STARD10	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 10	11q13	0,67	-6,03	5,27E-06	6,94E-04	4,18
RNF34	ring finger protein 34, E3 ubiquitin protein ligase	12q24.31	1,33	6,01	5,51E-06	7,18E-04	4,14
EVI2B	ecotropic viral integration site 2B	17q11.2	1,38	6	5,60E-06	7,22E-04	4,13
FKBP10	FK506 binding protein 10, 65 kDa	17q21.2	0,73	-5,99	5,72E-06	7,30E-04	4,11
PRDX5	peroxiredoxin 5	11q13	1,61	5,98	5,85E-06	7,32E-04	4,08
IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	17q12-q21.1	0,64	-5,98	5,94E-06	7,38E-04	4,07
TSTA3	tissue specific transplantation antigen P35B	8q24.3	1,32	5,95	6,29E-06	7,58E-04	4,02
DDX5	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 5	17q21	1,31	5,89	7,23E-06	8,22E-04	3,88
MYC	v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)	8q24.21	0,7	-5,89	7,17E-06	8,22E-04	3,89
PSMC3	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase, 3	11p11.2	1,33	5,85	7,93E-06	8,69E-04	3,79
C20orf112	chromosome 20 open reading frame 112	20q11.21	0,69	-5,85	7,99E-06	8,69E-04	3,79
GARS	glycyl-tRNA synthetase	7p15	1,3	5,8	8,82E-06	9,28E-04	3,69
HSPA1B	heat shock 70kDa protein 1B	6p21.3	0,62	-5,81	8,77E-06	9,28E-04	3,7
MCM3AP-AS1	MCM3AP antisense RNA 1	21q22.3	0,74	-5,8	8,90E-06	9,31E-04	3,68
CTBP1-AS1	CTBP1 antisense RNA 1	4p16.3	1,36	5,79	9,11E-06	9,38E-04	3,66
FBXO4	F-box protein 4	5p12	1,4	5,76	9,69E-06	9,83E-04	3,6
GPATCH2	G patch domain containing 2	1q41	1,33	5,73	1,05E-05	1,06E-03	3,52
BCOR	BCL6 corepressor	Xp11.4	1,33	5,7	1,11E-05	1,09E-03	3,47
NR1D1	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	17q11.2	0,74	-5,69	1,13E-05	1,10E-03	3,45
HHLA3	HERV-H LTR-associating 3	1p31.1	0,68	-5,7	1,13E-05	1,10E-03	3,45
NCOA5	nuclear receptor coactivator 5	20q12-q13.12	1,4	5,69	1,14E-05	1,11E-03	3,44
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1	12p13.3	0,67	-5,67	1,19E-05	1,14E-03	3,4

DRAP1	DR1-associated protein 1 (negative cofactor 2 alpha)	11q13.3	0,63	-5,67	1,19E-05	1,14E-03	3,4
SEC61A1	Sec61 alpha 1 subunit (<i>S. cerevisiae</i>)	3q21.3	1,3	5,65	1,25E-05	1,16E-03	3,36
DERL2	derlin 2	17p13.2	1,33	5,62	1,35E-05	1,22E-03	3,29
RAB3A	RAB3A, member RAS oncogene family	19p13.2	0,74	-5,61	1,37E-05	1,22E-03	3,27
OGDHL	oxoglutarate dehydrogenase-like	10q11.23	0,66	-5,61	1,37E-05	1,22E-03	3,27
TTPAL	tocopherol (alpha) transfer protein-like	20q13.12	1,43	5,61	1,39E-05	1,23E-03	3,25
LRRC39	leucine rich repeat containing 39	1p21.2	1,44	5,57	1,52E-05	1,31E-03	3,17
SLC15A2	solute carrier family 15 (H ⁺ /peptide transporter), 2	3q13.33	0,67	-5,56	1,56E-05	1,34E-03	3,14
C9orf64	chromosome 9 open reading frame 64	9q21.32	1,43	5,54	1,61E-05	1,35E-03	3,11
FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	15q26.1	0,52	-5,53	1,68E-05	1,37E-03	3,07
NIP7	nuclear import 7 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	16q22.1	1,33	5,51	1,73E-05	1,38E-03	3,05
POLR3G	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide G (32kD)	5q14.3	0,67	-5,49	1,83E-05	1,44E-03	2,99
CYP11A1	cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1	15q23-q24	0,71	-5,47	1,93E-05	1,51E-03	2,94
TXK	TXK tyrosine kinase	4p12	1,43	5,46	1,97E-05	1,52E-03	2,92
VASH2	vasohibin 2	1q32.3	0,7	-5,45	2,00E-05	1,53E-03	2,91
PIK3CG	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit gamma	7q22.3	2,56	5,41	2,21E-05	1,63E-03	2,81
ZIK1	zinc finger protein interacting with K protein 1 homolog (mouse)	19q13.43	1,33	5,39	2,30E-05	1,69E-03	2,77
RNF170	ring finger protein 170	8p11.21	1,37	5,35	2,54E-05	1,83E-03	2,68
FLNB	filamin B, beta	3p14.3	0,52	-5,32	2,70E-05	1,91E-03	2,62
SP100	SP100 nuclear antigen	2q37.1	1,49	5,32	2,74E-05	1,92E-03	2,6
DOCK9	dedicator of cytokinesis 9	13q32.3	0,45	-5,3	2,86E-05	1,98E-03	2,56
CHMP3	charged multivesicular body protein 3	2p11.2	1,44	5,27	3,08E-05	2,01E-03	2,49
OR2T34	olfactory receptor, family 2, subfamily T, member 34	1q44	2,27	5,21	3,48E-05	2,16E-03	2,37
SH2B3	SH2B adaptor protein 3	12q24	1,34	5,16	3,94E-05	2,32E-03	2,26
RCN1	reticulocalbin 1, EF-hand calcium binding domain	11p13	0,73	-5,16	3,96E-05	2,32E-03	2,25
ZNF763	zinc finger protein 763	19p13.2	1,38	5,15	4,07E-05	2,36E-03	2,22
ZNF117	zinc finger protein 117	7q11.21	1,41	5,15	4,09E-05	2,37E-03	2,22
SNORD116-21	small nucleolar RNA, C/D box 116-21	15q11.2	0,51	-5,14	4,17E-05	2,40E-03	2,2
ATP6V0D1	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 38kDa, V0 subunit d1	16q22.1	1,43	5,12	4,31E-05	2,47E-03	2,17
TCF7	transcription factor 7 (T-cell specific, HMG-box)	5q31.1	0,7	-5,12	4,39E-05	2,49E-03	2,15
JARID2	jumonji, AT rich interactive domain 2	6p24-p23	0,76	-5,11	4,45E-05	2,50E-03	2,14
SCARB2	scavenger receptor class B, member 2	4q21.1	2	5,1	4,52E-05	2,51E-03	2,12
BCAS1	breast carcinoma amplified sequence 1	20q13.2	0,6	-5,11	4,50E-05	2,51E-03	2,13
HIST1H4E	histone cluster 1, H4e	6p22.1	1,59	5,08	4,74E-05	2,61E-03	2,08

ENTHD1	ENTH domain containing 1	22q13.1	0,73	-5,07	4,85E-05	2,64E-03	2,05
SDCBP	syndecan binding protein (syntenin)	8q12	0,71	-5,07	4,88E-05	2,65E-03	2,05
LOC440993	uncharacterized LOC440993	3q29	1,53	5,07	4,91E-05	2,66E-03	2,04
LMNA	lamin A/C	1q22	1,5	5,06	5,01E-05	2,67E-03	2,02
CTSK	cathepsin K	1q21	1,49	5,06	5,07E-05	2,67E-03	2,01
AMY1A	amylase, alpha 1A (salivary)	1p21	1,35	5,05	5,18E-05	2,71E-03	1,99
FUS	fused in sarcoma	16p11.2	1,42	5,02	5,54E-05	2,81E-03	1,93
AMN1	antagonist of mitotic exit network 1 homolog (S. cerevisiae)	12p11.21	0,68	-5,02	5,58E-05	2,81E-03	1,92
ABHD6	abhydrolase domain containing 6	3p14.3	0,51	-5,01	5,70E-05	2,84E-03	1,9
WDR55	WD repeat domain 55	5q31.3	1,33	4,99	5,88E-05	2,90E-03	1,87
EMD	emerin	Xq28	1,31	4,99	5,93E-05	2,91E-03	1,86
ICAM2	intercellular adhesion molecule 2	17q23.3	0,76	-4,98	6,09E-05	2,97E-03	1,84
ATXN7L1	ataxin 7-like 1	7q22.3	0,46	-4,93	6,78E-05	3,15E-03	1,73
PAPSS2	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2	10q24	2,07	4,93	6,87E-05	3,18E-03	1,72
AGA	aspartylglucosaminidase	4q34.3	1,35	4,9	7,34E-05	3,35E-03	1,66
RBM8A	RNA binding motif protein 8A	1q21.1	1,38	4,9	7,37E-05	3,35E-03	1,65
C1orf186	chromosome 1 open reading frame 186	1q32.1	2,09	4,89	7,58E-05	3,40E-03	1,63
CFLAR	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	2q33-q34	1,7	4,89	7,59E-05	3,40E-03	1,63
TRIM66	tripartite motif containing 66	11p15.4	1,38	4,88	7,62E-05	3,41E-03	1,62
MSTO1	misato homolog 1 (Drosophila)	1q22	1,3	4,86	8,09E-05	3,55E-03	1,56
ABCA10	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 10	17q24	1,58	4,84	8,39E-05	3,62E-03	1,53
SNORA44	small nucleolar RNA, H/ACA box 44	1p35.3	1,33	4,83	8,66E-05	3,69E-03	1,5
TEX9	testis expressed 9	15q21.3	1,68	4,82	8,91E-05	3,73E-03	1,47
PTGR1	prostaglandin reductase 1	9q31.3	0,49	-4,81	9,15E-05	3,80E-03	1,45
SPSB1	splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1	1p36.22	0,71	-4,81	9,20E-05	3,81E-03	1,44
MFSD1	major facilitator superfamily domain containing 1	3q25.32	1,48	4,77	9,91E-05	3,98E-03	1,37
CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	1q32.1	0,38	-4,77	9,98E-05	4,00E-03	1,36
MT1G	metallothionein 1G	16q13	0,62	-4,77	1,01E-04	4,01E-03	1,35
LBH	limb bud and heart development homolog (mouse)	2p23.1	0,59	-4,76	1,02E-04	4,05E-03	1,34
SNORD3A	small nucleolar RNA, C/D box 3A	17p11.2	1,64	4,74	1,08E-04	4,24E-03	1,28
TTYH2	tweety homolog 2 (Drosophila)	17q25.1	0,65	-4,7	1,18E-04	4,50E-03	1,2
PLXNA1	plexin A1	3q21.3	0,74	-4,69	1,22E-04	4,58E-03	1,17
SNORA40	small nucleolar RNA, H/ACA box 40	11q21	0,71	-4,67	1,26E-04	4,68E-03	1,13
OR2T35	olfactory receptor, family 2, subfamily T, member 35	1q44	1,91	4,66	1,30E-04	4,74E-03	1,11
MOCS2	molybdenum cofactor synthesis 2	5q11	0,76	-4,65	1,35E-04	4,82E-03	1,08
ISCU	iron-sulfur cluster scaffold homolog (E. coli)	12q24.1	1,31	4,64	1,37E-04	4,83E-03	1,06

IL3RA	interleukin 3 receptor, alpha (low affinity)	Xp22.3; Yp11.3	0,65	-4,64	1,37E-04	4,83E-03	1,06
ALMS1	Alstrom syndrome 1	2p13	1,3	4,63	1,42E-04	4,92E-03	1,03
FLJ16734	uncharacterized LOC641928	7q36.2	1,48	4,62	1,45E-04	5,01E-03	1
GTF3C6	general transcription factor IIC, polypeptide 6, alpha 35kDa	6q21	1,31	4,59	1,53E-04	5,19E-03	0,95
OR2G6	olfactory receptor, family 2, subfamily G, member 6	1q44	2,37	4,59	1,56E-04	5,25E-03	0,93
GPR132	G protein-coupled receptor 132	14q32.3	1,41	4,58	1,58E-04	5,29E-03	0,92
WDR52	WD repeat domain 52	3q13.2	1,37	4,58	1,59E-04	5,32E-03	0,92
MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8	10q11.22	0,74	-4,57	1,60E-04	5,34E-03	0,91
CD4	CD4 molecule	12p13.31	0,61	-4,57	1,62E-04	5,37E-03	0,9
MIR155	microRNA 155	21q21.3	1,3	4,57	1,62E-04	5,37E-03	0,9
FAIM	Fas apoptotic inhibitory molecule	3q22.3	1,59	4,56	1,66E-04	5,45E-03	0,87
GTF2IRD1	GTF2I repeat domain containing 1	7q11.23	0,73	-4,46	2,09E-04	6,18E-03	0,65
LPCAT3	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3	12p13	1,39	4,45	2,15E-04	6,30E-03	0,63
SLC41A1	solute carrier family 41, member 1	1q32.1	0,57	-4,44	2,20E-04	6,42E-03	0,6
NCR2	natural cytotoxicity triggering receptor 2	6p21.1	0,76	-4,42	2,30E-04	6,59E-03	0,56
ZP3	zona pellucida glycoprotein 3 (sperm receptor)	7q11.23	0,75	-4,42	2,34E-04	6,67E-03	0,55
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	2,38	4,41	2,36E-04	6,70E-03	0,54
HSPA1A	heat shock 70kDa protein 1A	6p21.3	0,53	-4,41	2,35E-04	6,70E-03	0,54
TMEM164	transmembrane protein 164	Xq22.3	0,72	-4,41	2,39E-04	6,75E-03	0,52
CD200	CD200 molecule	3q12-q13	0,71	-4,41	2,39E-04	6,75E-03	0,53
RIPK1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1	6p25.2	1,44	4,39	2,47E-04	6,89E-03	0,49
MYOZ1	myozenin 1	10q22.1	0,77	-4,39	2,47E-04	6,89E-03	0,49
ZBTB32	zinc finger and BTB domain containing 32	19q13.1	0,73	-4,38	2,53E-04	7,01E-03	0,47
ZNF552	zinc finger protein 552	19q13.43	1,33	4,37	2,62E-04	7,14E-03	0,44
SNORD15B	small nucleolar RNA, C/D box 15B	11q13.4	1,35	4,36	2,68E-04	7,18E-03	0,42
TMEM51	transmembrane protein 51	1p36.21	0,62	-4,36	2,68E-04	7,18E-03	0,41
CCNA1	cyclin A1	13q12.3-q13	0,44	-4,35	2,73E-04	7,26E-03	0,4
KCNA6	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 6	12p13	0,76	-4,35	2,74E-04	7,27E-03	0,39
SNRPG	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide G	2p13.3	1,31	4,35	2,77E-04	7,29E-03	0,38
KCNC4	potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 4	1p21	0,76	-4,35	2,77E-04	7,29E-03	0,38
RNASE6	ribonuclease, RNase A family, k6	14q11.2	1,44	4,34	2,81E-04	7,35E-03	0,37
GNPDA1	glucosamine-6-phosphate deaminase 1	5q21	0,74	-4,33	2,90E-04	7,54E-03	0,34
ANTXR2	anthrax toxin receptor 2	4q21.21	1,69	4,32	2,96E-04	7,62E-03	0,32
NRARP	NOTCH-regulated ankyrin repeat protein	9q34.3	0,77	-4,31	3,04E-04	7,75E-03	0,29
HSPA2	heat shock 70kDa protein 2	14q24.1	0,75	-4,3	3,11E-04	7,90E-03	0,27

OR5B21	olfactory receptor, family 5, subfamily B, member 21	11q12.1	1,65	4,28	3,23E-04	8,09E-03	0,24
NPNT	nephronectin	4q24	0,36	-4,28	3,28E-04	8,17E-03	0,22
AKD1	adenylate kinase domain containing 1	6q21	1,34	4,27	3,33E-04	8,25E-03	0,21
IL17RB	interleukin 17 receptor B	3p21.1	0,34	-4,26	3,43E-04	8,38E-03	0,18
ENSA	endosulfine alpha	1q21.3	1,31	4,25	3,52E-04	8,53E-03	0,15
C1orf61	chromosome 1 open reading frame 61	1q22	0,75	-4,24	3,57E-04	8,60E-03	0,14
HIST1H2BJ	histone cluster 1, H2bj	6p22.1	1,44	4,23	3,66E-04	8,75E-03	0,12
C10orf10	chromosome 10 open reading frame 10	10q11.21	0,66	-4,22	3,75E-04	8,84E-03	0,09
MTMR6	myotubularin related protein 6	13q12	1,31	4,22	3,77E-04	8,86E-03	0,09
MAL	mal, T-cell differentiation protein	2q11.1	0,5	-4,21	3,86E-04	8,98E-03	0,07
LRRC8B	leucine rich repeat containing 8 family, member B	1p22.2	0,72	-4,19	3,99E-04	9,20E-03	0,03
GPATCH4	G patch domain containing 4	1q22	1,3	4,19	4,00E-04	9,21E-03	0,03
HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3q28-q29	0,72	-4,19	4,07E-04	9,25E-03	0,02
LIPG	lipase, endothelial	18q21.1	0,7	-4,19	4,08E-04	9,26E-03	0,01
GK	glycerol kinase	Xp21.3	1,32	4,16	4,35E-04	9,67E-03	-0,05
PAR6G	par-6 partitioning defective 6 homolog gamma (C. elegans)	18q23	1,67	4,12	4,81E-04	1,03E-02	-0,14
CR2	complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2	1q32	0,45	-4,11	4,89E-04	1,04E-02	-0,16
NABP1	nucleic acid binding protein 1	2q32.3	1,36	4,11	4,91E-04	1,04E-02	-0,17
AGBL3	ATP/GTP binding protein-like 3	7q33	1,41	4,11	4,93E-04	1,04E-02	-0,17
PINK1	PTEN induced putative kinase 1	1p36	1,53	4,09	5,18E-04	1,08E-02	-0,21
RGL1	ral guanine nucleotide dissociation stimulator-like 1	1q25.3	1,53	4,09	5,18E-04	1,08E-02	-0,22
MIR222	microRNA 222	Xp11.3	1,56	4,06	5,49E-04	1,12E-02	-0,27
LOC100132099	FRSS1829	13q32.3	0,65	-4,06	5,50E-04	1,12E-02	-0,27
FAM60A	family with sequence similarity 60, member A	12p11	0,72	-4,05	5,70E-04	1,15E-02	-0,31
OR4F21	olfactory receptor, family 4, subfamily F, member 21	8p23.3	1,45	4,04	5,72E-04	1,15E-02	-0,31
GPR15	G protein-coupled receptor 15	3q11.2-q13.1	1,67	4,04	5,81E-04	1,16E-02	-0,33
ARHGEF12	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 12	11q23.3	1,33	4,04	5,84E-04	1,17E-02	-0,33
IMPAD1	inositol monophosphatase domain containing 1	8q12.1	1,67	4,03	5,86E-04	1,17E-02	-0,33
TRAF3IP3	TRAF3 interacting protein 3	1q32	1,49	4,03	5,96E-04	1,18E-02	-0,35
SNORA38B	small nucleolar RNA, H/ACA box 38B	17q24.2	2,34	4,01	6,26E-04	1,22E-02	-0,4
FLJ00290	FLJ00290 protein	8p23.3	1,37	4,01	6,27E-04	1,22E-02	-0,4
FAM72D	family with sequence similarity 72, member D	1q21.1	0,74	-4	6,42E-04	1,24E-02	-0,42
NFKBID	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, delta	19q13.12	0,72	-3,97	6,83E-04	1,29E-02	-0,48
ACTR3C	ARP3 actin-related protein 3 homolog C (yeast)	7q36.1	1,5	3,97	6,88E-04	1,29E-02	-0,49

IFITM3	interferon induced transmembrane protein 3	11p15.5	0,44	-3,96	6,98E-04	1,30E-02	-0,5
MT1H	metallothionein 1H	16q13	0,69	-3,95	7,10E-04	1,32E-02	-0,52
KBTBD8	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 8	3p14	1,52	3,95	7,23E-04	1,34E-02	-0,53
DNAJB11	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 11	3q27.3	1,4	3,93	7,56E-04	1,38E-02	-0,58
AUTS2	autism susceptibility candidate 2	7q11.22	0,48	-3,92	7,80E-04	1,41E-02	-0,61
CTSO	cathepsin O	4q32.1	1,54	3,91	7,84E-04	1,42E-02	-0,61
MT1X	metallothionein 1X	16q13	0,67	-3,91	7,90E-04	1,42E-02	-0,62
GBAP1	glucosidase, beta, acid pseudogene 1	1q21	0,76	-3,91	7,94E-04	1,43E-02	-0,62
SNORA16A	small nucleolar RNA, H/ACA box 16A	1p35.3	1,35	3,89	8,38E-04	1,47E-02	-0,67
IFT57	intraflagellar transport 57 homolog (Chlamydomonas)	3q13.13	1,32	3,88	8,41E-04	1,47E-02	-0,68
TFPI2	tissue factor pathway inhibitor 2	7q22	0,66	-3,88	8,48E-04	1,48E-02	-0,69
UPF3A	UPF3 regulator of nonsense transcripts homolog A (yeast)	13q34	1,42	3,87	8,65E-04	1,50E-02	-0,7
ENPP2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	8q24.1	0,44	-3,85	9,24E-04	1,57E-02	-0,77
SNORA27	small nucleolar RNA, H/ACA box 27	13q12.2	1,36	3,83	9,62E-04	1,61E-02	-0,8
SERPINB8	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 8	18q21.3	1,41	3,81	1,00E-03	1,66E-02	-0,84
NME4	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 4	16p13.3	0,71	-3,76	1,14E-03	1,81E-02	-0,96
TNFSF11	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11	13q14	1,39	3,74	1,19E-03	1,87E-02	-1,01
FABP6	fatty acid binding protein 6, ileal	5q33.3-q34	0,66	-3,73	1,23E-03	1,91E-02	-1,04
QPCT	glutamyl-peptide cyclotransferase	2p22.2	1,49	3,72	1,23E-03	1,92E-02	-1,04
LOC389607	uncharacterized LOC389607	8p23.3	1,32	3,72	1,25E-03	1,93E-02	-1,06
DHRS7	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7	14q23.1	0,71	-3,72	1,26E-03	1,94E-02	-1,06
TFAP2A	transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha)	6p24	0,64	-3,71	1,28E-03	1,96E-02	-1,08
ZNF608	zinc finger protein 608	5q23.2	0,62	-3,71	1,28E-03	1,96E-02	-1,08
LINC00152	long intergenic non-protein coding RNA 152	2p11.2	1,59	3,68	1,36E-03	2,05E-02	-1,13
OR9A2	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 2	7q34	0,69	-3,68	1,38E-03	2,07E-02	-1,15
SNORA37	small nucleolar RNA, H/ACA box 37	18q21.2	1,48	3,66	1,42E-03	2,11E-02	-1,18
ILDR1	immunoglobulin-like domain containing receptor 1	3q13.33	0,76	-3,66	1,43E-03	2,12E-02	-1,18
MIR146A	microRNA 146a	5q34	1,65	3,63	1,54E-03	2,22E-02	-1,25
CCR6	chemokine (C-C motif) receptor 6	6q27	1,75	3,61	1,61E-03	2,29E-02	-1,3
SLC9A2	solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2	2q11.2	0,55	-3,61	1,62E-03	2,29E-02	-1,3
ZMPSTE24	zinc metalloproteinase STE24 homolog (S. cerevisiae)	1p34	1,32	3,61	1,63E-03	2,30E-02	-1,3
TERC	telomerase RNA component	3q26	0,73	-3,6	1,66E-03	2,33E-02	-1,32
GEM	GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle	8q13-q21	0,68	-3,6	1,67E-03	2,34E-02	-1,33

CNNM1	cyclin M1	10q24.2	0,67	-3,59	1,71E-03	2,38E-02	-1,35
SKA2	spindle and kinetochore associated complex subunit 2	17q22	1,32	3,58	1,73E-03	2,39E-02	-1,36
CCND1	cyclin D1	11q13	0,73	-3,58	1,75E-03	2,40E-02	-1,37
UPK1A	uroplakin 1A	19q13.13	0,71	-3,55	1,88E-03	2,53E-02	-1,44
TWSG1	twisted gastrulation homolog 1 (Drosophila)	18p11.3	0,64	-3,53	1,98E-03	2,62E-02	-1,49
COX11	COX11 cytochrome c oxidase assembly homolog (yeast)	17q22	1,35	3,51	2,03E-03	2,67E-02	-1,51
KMO	kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase)	1q42-q44	1,5	3,51	2,05E-03	2,69E-02	-1,52
OR2B6	olfactory receptor, family 2, subfamily B, member 6	6p21.3	2,01	3,49	2,15E-03	2,77E-02	-1,57
NAPSB	napsin B aspartic peptidase, pseudogene	19q13.33	1,48	3,49	2,17E-03	2,77E-02	-1,58
EPHX2	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	8p21	0,65	-3,47	2,23E-03	2,82E-02	-1,6
PHF16	PHD finger protein 16	Xp11.23	0,55	-3,47	2,28E-03	2,86E-02	-1,62
IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	12q23.2	1,43	3,46	2,33E-03	2,90E-02	-1,64
TTC39C	tetratricopeptide repeat domain 39C	18q11.2	1,59	3,42	2,53E-03	3,07E-02	-1,72
BIN2	bridging integrator 2	12q13	1,35	3,4	2,65E-03	3,17E-02	-1,77
P4HA2	prolyl 4-hydroxylase, alpha polypeptide II	5q31	0,66	-3,4	2,66E-03	3,17E-02	-1,77
ASB2	ankyrin repeat and SOCS box containing 2	14q31-q32	1,89	3,4	2,69E-03	3,19E-02	-1,78
MIR223	microRNA 223	Xq12	1,42	3,39	2,70E-03	3,20E-02	-1,78
LINC00173	long intergenic non-protein coding RNA 173	12q24.22	0,69	-3,37	2,87E-03	3,34E-02	-1,84
FCRL4	Fc receptor-like 4	1q21	1,8	3,36	2,96E-03	3,41E-02	-1,87
IGSF3	immunoglobulin superfamily, member 3	1p13	0,75	-3,35	2,97E-03	3,42E-02	-1,87
RCBTB2	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 2	13q14.3	1,52	3,35	3,01E-03	3,44E-02	-1,88
AKAP6	A kinase (PRKA) anchor protein 6	14q12	1,37	3,35	3,02E-03	3,44E-02	-1,89
GAPT	GRB2-binding adaptor protein, transmembrane	5q11.2	1,54	3,34	3,05E-03	3,46E-02	-1,9
ATP8B4	ATPase, class I, type 8B, member 4	15q21.2	1,32	3,32	3,19E-03	3,56E-02	-1,94
GLIS3	GLIS family zinc finger 3	9p24.2	1,42	3,3	3,39E-03	3,70E-02	-2
ACSS2	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	20q11.22	0,68	-3,28	3,51E-03	3,78E-02	-2,03
MIR221	microRNA 221	Xp11.3	1,74	3,28	3,52E-03	3,79E-02	-2,03
MAP2K6	mitogen-activated protein kinase kinase 6	17q24.3	1,46	3,28	3,55E-03	3,80E-02	-2,04
TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	6p21.1	0,7	-3,26	3,70E-03	3,91E-02	-2,08
STEAP1	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	7q21	1,57	3,26	3,72E-03	3,93E-02	-2,08
FAM185A	family with sequence similarity 185, member A	7q22.1	1,35	3,24	3,83E-03	4,02E-02	-2,11
CCL5	chemokine (C-C motif) ligand 5	17q11.2-q12	0,74	-3,24	3,89E-03	4,06E-02	-2,12
C6orf223	chromosome 6 open reading frame 223	6p21.1	0,68	-3,23	3,95E-03	4,10E-02	-2,14
NID1	nidogen 1	1q43	0,52	-3,23	3,95E-03	4,10E-02	-2,14

FAM129A	family with sequence similarity 129, member A	1q25	1,54	3,23	3,99E-03	4,11E-02	-2,15
CCR1	chemokine (C-C motif) receptor 1	3p21	1,62	3,22	4,03E-03	4,14E-02	-2,16
CD1C	CD1c molecule	1q22-q23	1,83	3,2	4,24E-03	4,29E-02	-2,21
OXTR	oxytocin receptor	3p25	0,73	-3,2	4,25E-03	4,30E-02	-2,21
RASGRP1	RAS guanyl releasing protein 1 (calcium and DAG-regulated)	15q14	0,68	-3,18	4,42E-03	4,42E-02	-2,24
OR5H15	olfactory receptor, family 5, subfamily H, member 15	3q12.1	0,72	-3,18	4,45E-03	4,44E-02	-2,25
C1orf220	chromosome 1 open reading frame 220	1q25.2	1,38	3,18	4,48E-03	4,46E-02	-2,26
HSPA5	heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)	9q33.3	1,35	3,18	4,51E-03	4,48E-02	-2,26
IMPACT	Impact homolog (mouse)	18q11.2-q12.1	1,3	3,18	4,51E-03	4,48E-02	-2,26
CD101	CD101 molecule	1p13	1,45	3,17	4,53E-03	4,50E-02	-2,27
FGL2	fibrinogen-like 2	7q11.23	1,43	3,16	4,67E-03	4,58E-02	-2,3
TEX15	testis expressed 15	8p12	0,67	-3,14	4,94E-03	4,72E-02	-2,35
TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	2q23.3	0,66	-3,12	5,08E-03	4,80E-02	-2,37
ZMIZ1	zinc finger, MIZ-type containing 1	10q22.3	0,76	-3,12	5,12E-03	4,82E-02	-2,38
OR5H14	olfactory receptor, family 5, subfamily H, member 14	3q12.1	0,48	-3,12	5,15E-03	4,84E-02	-2,39
ID3	inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein	1p36.13-p36.12	0,73	-3,11	5,25E-03	4,91E-02	-2,41

Tabella 3.1: Analisi di pathway dei geni differenzialmente espressi nei CG responder al Li vs CT con $p < 0,05$

Pathway	Statistica					
	C	O	E	R	P	P corretto
Spliceosoma	127	76	46,01	1,65	$4,95 \times 10^{-08}$	$1,08 \times 10^{-05}$
Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico	165	93	59,78	1,56	$9,97 \times 10^{-08}$	$2,17 \times 10^{-05}$
Ricombinazione omologa	28	21	10,14	2,07	$3,34 \times 10^{-05}$	0,0073
Biogenesi dei ribosomi negli eucarioti	76	45	27,53	1,63	$3,72 \times 10^{-05}$	0,0081
Riparazione per excisione dei nucleotidi	44	29	15,94	1,82	$5,95 \times 10^{-05}$	0,013
Degradazione di altri glicani	17	14	6,16	2,27	0,0001	0,0218
Proteasoma	44	28	15,94	1,76	0,0002	0,0436

Tabella 3.2: Analisi di pathway dei geni differenzialmente espressi nei DB responder al Litio vs CT con $p < 0,05$

Pathway	Statistica					
	C	O	E	R	P	P corretto
Processamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico	165	79	38,97	2,03	$7,98 \times 10^{-12}$	$1,72 \times 10^{-09}$
Spliceosoma	127	59	30	1,97	$1,39 \times 10^{-08}$	$2,99 \times 10^{-06}$
Proteasoma	44	27	10,39	2,6	$9,97 \times 10^{-08}$	$2,14 \times 10^{-05}$
Apoptosi	87	40	20,55	1,95	$3,92 \times 10^{-06}$	0,0008

C: numero dei geni appartenenti alla pathway nel database KEGG; O: numero di geni appartenenti alla pathway nel set di dati analizzato; E: numero di geni atteso per quella determinata pathway; R: ratio dell'enrichment; P: p value calcolato con il test dell'ipergeometrica; P corretto: p value corretto per test multipli.

8. Bibliografia

Avery DH, Wildschiødtz G, Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord.* 4 (1), 61–71. 1982

Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med.* 30, 122-130. 1998

Baillarger J. De la folie à double forme. *Annales médico-psychologiques.* 6, 369–389. 1854

Bei E, Salpeas V, Pappa D, Anagnostara C, Alevizos V, Moutsatsou P. Phosphorylation status of glucocorticoid receptor, heat shock protein 70, cytochrome c and Bax in lymphocytes of euthymic, depressed and manic bipolar patients. *Psychoneuroendocrinology.* 34 (8), 1162-1175. 2009

Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc. B.* 57, 289–300. 1995

Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med.* 41 (1), 33–40. 2011

Boivin DB. Influence of sleep–wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 25 (5), 446–458. 2000

Bourke CH, Raees MQ, Malviya S, Bradburn CA, Binder EB, Neigh GN. Glucocorticoid sensitizers Bag1 and Ppid are regulated by adolescent stress in a sex-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*. 38 (1), 84–93. 2013

Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*. 22 (4), 335–345. 2000

Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 2, 349–352. 1949

Cevoli S, Mochi M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Bonavina G, Torelli P, Manzoni GC, Cortelli P, Montagna P. Investigation of the T3111C CLOCK gene polymorphism in cluster headache. *J Neurol*. 255 (2), 299–300. 2008

Costa A, Leston JA, Cavallini A, Nappi G. Cluster headache and periodic affective illness: common chronobiological features. *Funct Neurol*. 13 (3), 263-72. 1998

Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar 1 disorder. *J Affect Disord*. 82 (3), 475–485. 2004

Dima D, Jogia J, Collier D, Vassos E, Burdick KE, Frangou S. Independent modulation of engagement and connectivity of the facial network during affect processing by CACNA1C and ANK3 risk genes for bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 70 (12), 1303-1311. 2013

Deshauer D, Duffy A, Alda M, Grof E, Albuquerque J, Grof P. The cortisol awakening response in bipolar illness: a pilot study. *Can J Psychiatry*. 48 (7), 462–466. 2003

Dresios J, Aschrafi A, Owens GC, Vanderklisch PW, Edelman GM, Mauro VP. Cold stress-induced protein Rbm3 binds 60 S ribosomal subunits, alters microRNA levels, and enhances global protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102 (6), 1865–1870. 2005

Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry*. 46 (10), 1375-1387. 1999

Ekbohm K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol*. 19 (5), 487–493. 1968

Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 35 (7), 837–44. 1978

Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un état lucide plus ou moins prolongé. *Bulletin Acad Nation Médecine*. 19: 382–400. 1854

Fokin IV, Kolosova OA, Levin YI, Ossipova VV, Vein AM. Sleep characteristics and psychological peculiarities in cluster headache subjects. In: Oleson J, Goadsby PJ, eds. *Frontiers in Headache Research Series, vol. 9, Cluster Headache and Related Conditions*. 9, 196-200. 1999

Garlow S, Musselman D, Nemeroff C. The neurochemistry of mood disorders. In: Charney DS, Nester EJ, Bunney BS (eds). *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press. 348-364. 1999

Gentleman RC1, Carey VJ, Bates DM, Bolstad B, Dettling M, Dudoit S, Ellis B, Gautier L, Ge Y, Gentry J, Hornik K, Hothorn T, Huber W, Iacus S, Irizarry R, Leisch F, Li C, Maechler M, Rossini AJ, Sawitzki G, Smith C, Smyth G, Tierney L, Yang JY, Zhang J. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics R. *Genome Biol.* 5 (10), R80. 2004

Goadsby PJ, Edvinsson L: Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain.* 117, (Pt 3) 427–434. 1994

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990

Goodwin, F.K. and Jamison, K.R. *Manic-Depressive Illness*. (2nd edn), Oxford University Press. 2007

Grad, I. and Picard, D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol* 275, (1-2) 2–12. 2007

Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW, editors. *Lithium: 50 years of psychopharmacology, new perspectives in biomedical and clinical research*. Cheshire (CT): Weidner Publishing Group. 36–51. 1999

Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 63 (10) 942–947. 2002

Hannerz J. Orbital phlebography and signs of inflammation in episodic and chronic cluster headache. *Headache*. 31 (8), 540– 542. 1991

Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T. Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12 (1), 33-43. 2009

Hiroi T, Wei H, Hough C, Leeds P, Chuang DM. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. *Pharmacogenomics J*. 5 (2), 102–111. 2005

Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press. 957-969. 1995

Hudson JI, Lipinski JF, Keck Jr PE, Aizley HG, Vuckovic A, Zierk KC, Pope Jr HG. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biol Psychiatry*. 34 (3), 191–193. 1993

Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, Beazer-Barclay YD, Antonellis KJ, Scherf U, Speed TP. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics*. 4 (2), 249–64. 2003

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder. *J Hum Genet.* 52 (10), 794-803. 2007.

Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61 (1), 3-19. 2007

Kim AJ, Shi Y, Austin RC, Werstuck GH. Valproate protects cells from ER stress-induced lipid accumulation and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3. *J Cell Sci.* 118 (Pt 1), 89-99. 2005

Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia.* 7 (Suppl 6), 76-77. 1987

Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia.* 15 (3), 224-229. 1995

Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 16 (7), 494-496. 1996

Leonart ME. A new generation of proto-oncogenes: cold-inducible RNA binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1805 (1), 43-52. 2010

Liu Y, Hu W, Murakawa Y, Yin J, Wang G, Landthaler M, Yan J. Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation. *Sci Rep.* 3, 2054. 2013

Manchia M, Adli M, Akula N, Ardu R, Aubry JM, Backlund L, Banzato CE, Baune BT, Bellivier F, Bengesser S, Biernacka JM, Brichant-Petitjean C, Bui E, Calkin CV, Cheng AT, Chillotti C, Cichon S, Clark S, Czerski PM, Dantas C, Zompo MD, Depaulo JR, Detera-Wadleigh SD, Etain B, Falkai P, Frisé L, Frye MA, Fullerton J, Gard S, Garnham J, Goes FS, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Heilbronner U, Hoban R, Hou L, Jamain S, Kahn JP, Kassem L, Kato T, Kelsoe JR, Kittel-Schneider S, Kliwicky S, Kuo PH, Kusumi I, Laje G, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, López Jaramillo CA, Maj M, Malafosse A, Martinsson L, Masui T, Mitchell PB, Mondimore F, Monteleone P, Nallet A, Neuner M, Novák T, O'Donovan C, Osby U, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Potash JB, Reich-Erkelenz D, Reif A, Reininghaus E, Richardson S, Rouleau GA, Rybakowski JK, Schalling M, Schofield PR, Schubert OK, Schweizer B, Seemüller F, Grigoriou-Serbanescu M, Severino G, Seymour LR, Slaney C, Smoller JW, Squassina A, Stamm T, Steele J, Stopkova P, Tighe SK, Tortorella A, Turecki G, Wray NR, Wright A, Zandi PP, Zilles D, Bauer M, Rietschel M, McMahon FJ, Schulze TG, Alda M. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS One.* 19; 8 (6) e65636. 2013

Manji H, Potter W. Monoaminergic mechanisms in bipolar disorder. In: Young LT, Joffe RT (eds). *Bipolar disorder: biological models and their clinical application.* New York: Dekker. 1-40. 1997

May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 352 (9124), 275-278. 1998

May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med.* 5 (7), 836-838. 1999

McCarthy MJ, Welsh DK. Cellular circadian clocks in mood disorders. *J Biol Rhythms.* 27 (5), 339–352. 2012

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 64 (5), 543–552. 2007

Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris.* 105 (4-6), 183-189. 2011

Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review. *Neuropsychobiology* 62 (1), 43–49. 2010

Nemoto T, Ohara-Nemoto Y, Denis M, Gustafsson JA. The transformed glucocorticoid receptor has a lower steroid-binding affinity than the nontransformed receptor. *Biochemistry* 29 (7), 1880–1886. 1990

O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord.* 90 (2-3), 263–267. 2006

Osland TM, Fernø J, Håvik B, Heuch I, Ruoff P, Lærum OD, Steen VM. Lithium differentially affects clock gene expression in serum-shocked NIH-3T3 cells. *J Psychopharmacol.* 25 (7), 924-933. 2011

Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, De Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*. 65 (4), 395–407. 2008

Pringsheim T. Cluster headache: evidence for a disorder of circadian rhythm and hypothalamic function. *Can J Neurol Sci*. 29 (1), 33-40. 2002

Rainero I, Rivoiro C, Gallone S, Valfrè W, Ferrero M, Angilella G, Rubino E, De Martino P, Savi L, Lo Giudice R, Pinessi L. Lack of association between the 3092 T>C Clock gene polymorphism and cluster headache. *Cephalalgia*., 25 (11), 1078–1081. 2005

Rainero I, Gallone S, Rubino E, Ponzio P, Valfrè W, Binello E, Fenoglio P, Gentile S, Anoaica M, Gasparini M, Pinessi L. Haplotype analysis confirms the association between the HCRTR2 gene and cluster headache. *Headache*. 48 (7), 1108-1114. 2008

RCoreTeam.R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. ISBN: 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org/> 2000

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 57 (10), 925–935. 2000

Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 911-920. 1995

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 7(4), 524-33. 1995

Schroder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res.* 569 (1-2), 29–63. 2005

Schurks M. Genetics of Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 14 (2), 132–139. 2010

Severino G, Manchia M, Contu P, Squassina A, Lampus S, Ardaù R, Chillotti C, Del Zompo M. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERB α gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord.* 11(2), 215-220. 2009

Shao L, Sun X, Xu L, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci.* 78(12), 1317-1323. 2006

Simonsen H, Shand AJ, Scott NW, Eagles JM. Seasonal symptoms in bipolar and primary care patients. *J Affect Disord.* 132 (1-2), 200–208. 2011

Sinclair D, Fullerton JM, Webster MJ, Shannon Weickert C. Glucocorticoid receptor 1B and 1C mRNA transcript alterations in schizophrenia and bipolar disorder, and their possible regulation by GR gene variants. *PLoS One.* 7 (3), e31720. 2012

Sjöstrand C, Modin H, Masterman T, Ekblom K, Waldenlind E, Hillert J. Analysis of nitric oxide synthase genes in cluster headache. *Cephalalgia*. 22 (9), 758–764. 2002

Sjöstrand C, Duvefelt K, Steinberg A, Remahl IN, Waldenlind E, Hillert J. Gene expression profiling in cluster headache: a pilot microarray study. *Headache*. 46 (10), 1518–1534. 2006

Smart F, Aschrafi A, Atkins A, Owens GC, Pilotte J, Cunningham BA, Vanderklish PW. Two isoforms of the cold-inducible mRNA-binding protein RBM3 localize to dendrites and promote translation. *J Neurochem*. 101 (5), 1367–1379. 2007

So J, Warsh JJ, Li PP. Impaired endoplasmic reticulum stress response in B-lymphoblasts from patients with bipolar-I disorder. *Biol Psychiatry*. 62 (2), 141–147. 2007

Sothern RB, Slover GP, Morris RW. Circannual and menstrual rhythm characteristics in manic episodes and body temperature. *Biol Psychiatry*. 33 (3), 194–203. 1993

Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 145 (9), 1133–1137. 1988

Stochino ME, Deidda A, Asuni C, Cherchi A, Manchia M, Del Zompo M. Evaluation of lithium response in episodic cluster headache: a retrospective case series. *Headache*. 52 (7), 1171–1175. 2012

Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HG, Klein DF, Rapoport SI, Heerdink ER. Is aspirin useful in patients on lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 82 (1), 9–14. 2010

Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 9 (10), 764–775. 2008

Tillman R, Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 13 (3), 267–271. 2003

Yan J, Barnes BM, Kohl F, Marr TG. Modulation of gene expression in hibernating arctic ground squirrels. *Physiol Genomics*. 32 (2), 170–181. 2008

Yang S, Van, Dongen HP, Wang K, Berrettini W, Bucan M. Assessment of circadian function in fibroblasts of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 14 (2), 143–155. 2009

Ye R1, Selby CP, Ozturk N, Annayev Y, Sancar A. Biochemical analysis of the canonical model for the mammalian circadian clock. *J Biol Chem*. 286 (29), 25891–25902. 2011

Waldenlind E. Biological rhythm in cluster headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, eds. *Cluster Headache and Related Conditions*. London, England: Oxford University Press. 171–178. 1999

Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 116 (2), 485–489. 2003

Wang, J., Duncan, D., Shi, Z., Zhang, B. WEB-based GEne SeT AnaLysis Toolkit (WebGestalt): update 2013. [Nucleic Acids Res, 41 \(Web Server issue\), W77-83.](#) 2013

Zhang B, Kirov SA, Snoddy JR. WebGestalt: an integrated system for exploring gene sets in various biological contexts. *Nucleic Acids Res*, 33 (Web Server issue), W741-748. 2005

Zhou R, Gray NA, Yuan P, Li X, Chen J, Chen G, Damschroder-Williams P, Du J, Zhang L, Manji HK. The anti-apoptotic, glucocorticoid receptor cochaperone protein BAG-1 is a long-term target for the actions of mood stabilizers. *J Neurosci*. 25 (18), 4493–4502. 2005