

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA
GLOBAL NA PROGRESSÃO DE LEUCOPLASIA
VERRUCOSA PROLIFERATIVA ORAL**

ANDRÉ GUOLLO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Co-Orientadora: Prof.^a Dra. Silvia Regina Rogatto

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Guollo, André

Avaliação do perfil de expressão gênica global na progressão de leucoplasia verrucosa proliferativa oral / André Guollo – São Paulo, 2016.

103p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. LEUCOPLASIA/genética. 2. LEUCOPLASIA/etiologia. 3. NEOPLASIAS BUCAIS/diagnóstico. 4. INFECÇÕES POR PAPILLOMAVIRUS.

“With a little help from my friends”
Paul and John

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe Leda e meu pai Nelsi. E a todos os pacientes portadores desta condição.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**, que abriu as portas do seu serviço para eu poder realizar minha formação, mudando minha carreira e minha vida. E pelo exemplo de profissionalismo e dedicação.

A minha co-orientadora **Profª Dra. Silvia Regina Rogatto**, pela colaboração indispensável neste projeto, pelos conselhos, e aceitar que eu participasse da rotina do seu laboratório. E pelo exemplo de liderança.

A minha família, minha mãe **Leda**, meu pai **Nelsi**, minha irmã **Renata** e meu irmão **Felipe**, por entenderem minha longa ausência, e por apoiarem minhas decisões.

A minha namorada **Fernanda Mariá**, pelo Amor, pelo carinho, pela ajuda, e por estar sempre ao meu lado.

A **Profª Dra. Luísa Lina Villa**, pela importante contribuição na realização da genotipagem do HPV.

A todos os titulares do Departamento de Estomatologia, **Dr. José Divaldo**, **Dr. André Caroli**, **Dra. Graziella Jaguar**, **Dr. Rodrigo Lopes** e **Dra. Ana Paula**, por fazerem parte da minha formação.

Aos colegas e amigos do Laboratório Neogene, **Mateus**, **Hellen**, **Fábio**, **Mariana**, **Julia**, **Luiza**, **Sara**, **Isabella**, **Priscila**, **Juan**, **Marco**, **André**, **Flávia**, **Caroline**, **Tatiana**, **Maísa**, **Graziela**, pela ajuda em todas as etapas deste projeto. Sem vocês, ele não sairia do papel.

Ao Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e ao Departamento de Anatomia Patológica.

Aos funcionários do CIPE.

A Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, em especial a **Suely**, **Renato** e **Denis**.

Aos funcionários da Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente.

RESUMO

Guollo A. **Avaliação do perfil de expressão gênica global na progressão de leucoplasia verrucosa proliferativa oral**. São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma lesão multifocal que abrange amplas áreas da mucosa bucal sendo observada principalmente em mulheres acima de 50 anos. São observadas altas taxas de recidivas e cancerização. Considerando que não são conhecidos marcadores preditivos para a cancerização das LVP, torna-se evidente a necessidade da identificação de marcadores úteis para diagnóstico precoce e alvos para terapias mais conservadoras. O objetivo deste estudo foi avaliar clinicamente pacientes com LVP e caracterizar o perfil de expressão gênica global e a presença do vírus do papiloma humano (HPV). Este é um estudo retrospectivo que analisou pacientes com LVP atendidos pelo Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center, no período de 01/01/2003 a 30/01/2016. Foram incluídos 23 pacientes com idade média de 67 anos. O gênero feminino foi o mais acometido (78,2%) e o tempo de acompanhamento médio foi de 70 meses. A mucosa jugal foi o sítio mais acometido pelas lesões leucoplásicas. A taxa de cancerização foi de 65,2% e o tempo médio para o desenvolvimento do primeiro tumor foi de 20,5 meses. Houve uma associação significativa entre o tabagismo e a transformação maligna. Para a análise molecular, foram selecionados seis pacientes que apresentaram cancerização da LVP (3 amostras pareadas de cada: tecido leucoplásico - L, tecido tumoral - T e tecido normal adjacente - NA), totalizando 18 amostras. Amostras de DNA e RNA foram obtidas a partir de tecidos fixados e em blocos de parafina. A genotipagem do HPV foi realizada com o kit INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Amp (Fujirebio, EUA). A expressão gênica global foi avaliada usando-se a plataforma HTA 2.0 da Affymetrix (GeneChip HTA 2.0). Foram identificados 1.650 genes

diferencialmente expressos na comparação entre T e NA (568 com expressão aumentada e 1.082 reduzida), 90 genes na comparação entre L e NA (17 com expressão aumentada e 73 reduzida) e 845 genes na comparação entre Te L (293 com expressão aumentada e 552 reduzida) ($P < 0,05$ e $FoldChange > 1,5$). A análise de agrupamento hierárquico supervisionado (utilizando as 2.428 sondas diferencialmente expressas identificadas pelo teste ANOVA) revelou dois grupos moleculares distintos. Na análise linear (modelo de progressão $NA < L < T$ ou $NA > L > T$) foram identificados 72 transcritos, 27 apresentando aumento e 45 diminuição de expressão. Estes transcritos encontravam-se em cinco vias canônicas presentes em dois programas utilizados para a análise *in silico* (Ingenuity Pathway Analysis e KOBAS 2.0), sendo a maior parte deles relacionados com adesão celular e citoesqueleto. Foi também detectada a inibição dos genes *ESR1* e *TP53*, os quais foram preditos nas redes de interações moleculares. Três amostras foram positivas para HPV de alto risco, sendo uma leucoplasia e dois tumores. Os dados clínicos indicaram que a presente casuística teve o mesmo perfil clínico-patológico descrito em literatura, entretanto, os casos apresentaram uma associação significativa entre o tabagismo e a cancerização da LVP. O perfil de expressão gênica global demonstrou um padrão de progressão das alterações moleculares revelando agrupamentos distintos entre os tipos diferentes de tecidos estudados. Não houve associação entre as características clínicas-patológicas e o perfil transcriptômico das LVP. A análise linear ($NA < L < T$ ou $NA > L > T$) revelou potenciais marcadores, os quais necessitam ser validados em um grupo independente de amostras. Nos casos avaliados, a infecção pelo HPV revelou ter importância na progressão maligna da LVP.

SUMMARY

Guollo A. **[Evaluation of global gene expression profile in the progression of oral proliferative verrucous leukoplakia]**. São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a multifocal lesion that covers large areas of the oral mucosa with prevalence in women over 50 years. High rates of recurrence and cancerization are observed. Since there are no predictive markers for the PVL cancerization, it is necessary to identify markers for early diagnosis as well as targets for more conservative therapies. The aim of this clinical study was to evaluate patients with PVL, to characterize its global gene expression profile and to identify the presence of human papilloma virus (HPV). This is a retrospective study that enrolled patients with PVL attended in the Stomatology Department of A.C. Camargo Cancer Center, from 01/01/2003 to 01/30/2016. Twenty-three patients with an average age of 67 years were included. Females were the most affected (78.2%) and the mean follow-up was 70 months. The buccal mucosa was the most affected site. The cancerization rate was 65.2% and the average time for development of the first tumor was 20.5 months. There was a significant association between smoking and malignant transformation. Six patients who had cancerization of PVL were selected for the molecular analysis whereas 3-paired samples (leukoplakia tissue - L, tumor tissue - T, and adjacent normal tissue - NA) were obtained from each subject, resulting in 18 samples. DNA and RNA samples were extracted from tissues fixed and embedded in paraffin. The HPV genotyping was performed by using the INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Amp kit (Fujirebio, USA). The global gene expression was performed with platform Affymetrix HTA 2.0 (Gene Chip HTA 2.0). A total of 1,650 differentially expressed genes were identified when T was compared to NA (568 with increased expression and 1,082 reduced), whereas 90 genes were observed between L and NA (expression increased

in 17 genes and reduced in 73), and 845 genes between T and L (expression increased in 293 genes and reduced in 552) ($P < 0.05$ and *Fold Change* > 1.5). The supervised hierarchical clustering analysis was conducted with the 2,428 differentially expressed probes identified by ANOVA and revealed two distinct molecular groups. In linear analysis (progression model $NA < L < T$ or $NA > L > T$) 72 transcripts were identified, in which the expression increased in 27 transcripts and decreased in 45. These transcripts were observed into five canonical pathways of two programs used for the *in silico* analysis (Ingenuity Pathway Analysis and KOBAS 2.0). The majority of them was related to cell adhesion and cytoskeleton. It was also detected inhibition of *ESR1* and *TP53* genes that were predicted in the molecular networks. Three samples were positive for high-risk HPV, one for leukoplakia and two for tumors. Clinical data indicates that this series had the same clinico pathological profile described in literature. However, the cases presented showed a significant association between smoking and cancerization of PVL. The global gene expression profile showed a pattern of progression in the molecular changes revealing distinct clusters among different types of the studied tissues. There was no association between clinico pathological features and transcriptomic profile of PVL. The linear analysis ($NA < L < T$ ou $NA > L > T$) revealed potential markers, which are necessary to be validated in independent samples. HPV infection is important in the progression of malignant of the PVL.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama que ilustra os critérios histológicos utilizados para o grau de LVP, numa escala de 1 a 10	11
Figura 2	Fluxograma ilustrando a sequência do módulo clínico do estudo (Módulo I).....	23
Figura 3	Fluxograma ilustrando a sequência do módulo molecular do estudo (Módulo II).....	25
Figura 4	Estágios histológicos da progressão da LVP conforme sugerido por BATSAKIS et al. (1999), observados no Caso 1.....	44
Figura 5	Análise de Kaplan-Meier para cancerização.....	49
Figura 6	Análise de componente principal (PCA) das réplicas técnicas incluídas no estudo.....	51
Figura 7	Diagrama de <i>Venn</i> ilustrando os genes identificados entre os diferentes tecidos quando comparados ao tecido normal adjacente	53
Figura 8	Diagrama de <i>Venn</i> ilustrando os genes identificados entre os três diferentes tecidos.....	55
Figura 9	Análise de agrupamento hierárquico supervisionado dos dados de expressão gênica global (ANOVA-pareado).....	57
Figura 10	Análise de redes moleculares de genes com predição em estado de inibição realizada pelo IPA	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos pacientes portadores de LVP.....	39
Tabela 2	Distribuição das lesões leucoplásicas e presença de displasia	41
Tabela 3	Taxas de cancerização, localização e características dos tumores que se desenvolveram nos pacientes portadores de LVP.....	43
Tabela 4	Descrição das modalidades de tratamentos realizados para os tumores dos portadores de LVP.....	45
Tabela 5	Status atual dos pacientes portadores de LVP.....	45
Tabela 6	Associação entre a idade, gênero e tabagismo com variáveis clínicas categóricas.....	46
Tabela 7	Associação entre as variáveis clínicas e cancerização das lesões leucoplásicas dos pacientes portadores de LVP.....	47
Tabela 8	Dados demográficos dos pacientes portadores de LVP avaliados pelos métodos moleculares.....	50
Tabela 9	Número de genes diferencialmente expressos na comparação entre os diferentes tecidos.....	53
Tabela 10	Total de genes diferencialmente expressos entre todas as comparações (NA <i>versus</i> L <i>versus</i> T).....	54
Tabela 11	Genes codificadores de proteína diferencialmente expressos no modelo de progressão linear: NA<L<T ou NA>L>T.....	58

Tabela 12	Vias canônicas alteradas observadas na análise molecular <i>in silico</i> realizadas utilizando o IPA e o KOBAS 2.0.....	50
Tabela 13	Predição processos patológicos relacionados à lista de genes pela análise molecular <i>in silico</i> realizada no IPA.....	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios diagnósticos utilizados para a identificação de LVP segundo CERERO-LAPIEDRA et al. (2010).....	12
Quadro 2	Relação dos 23 pacientes incluídos no estudo, segundo os critérios diagnósticos de CERERO-LAPIEDRA et al. (2010)	40
Quadro 3	Genes diferencialmente expressos descritos em leucoplasias convencionais (não LVP) publicados em literatura	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP	Anatomopatológico
cDNA	DNA complementar
CEC	Carcinoma Espinocelular
COX2	Ciclo-oxigenase-2
CO₂	Dióxido de Carbono
CV	Carcinoma Verrucoso
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dNTP*	Deoxynucleotide triphosphates
DTT*	Dithiothreitol
EBV	Vírus do Epstein-barr
EDTA*	Ethylenediamine Tetraacetic Acid
FC*	Fold Change
FDR*	False Discovery Rate
HPV	Vírus do Papiloma Humano
HTA*	Human Transcriptome Array
IPA*	Ingenuity Pathways Analysis
KOBAS*	KEGG Orthology Based Annotation System
L	Tecido leucoplásico
LO	Leucoplasia Oral
LVP	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
M	Molar
mg	Miligrama
MgCl₂	Cloreto de Magnésio
mL	Mililitro
mM	Millimolar
N	Tecido Normal Adjacente
NaCl	Cloreto de Sódio
Ng	Nanograma
nPCR*	Nested Polymerase Chain

PCA	Análise de Componente Principal
pH	Potencial de Hidrogênio
RMA*	Robust Multiarray Analysis
RNA	Ácido Ribonucleico
RPM	Rotações por Minuto
T	Tecido Tumoral
TAC*	Transcriptome Analysis Console
TCGA*	The Cancer Genome Atlas
vs*	Versus
µL	Microlitro

*siglas ou abreviaturas derivadas do inglês.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1	Leucoplasia Oral (LO)	4
3.2	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP)	6
3.2.1	Etiologia.....	7
3.2.2	Características Clínicas e Histológicas.....	9
3.2.3	Crítérios Diagnósticos.....	12
3.2.4	Transformação Maligna	13
3.2.5	Tratamento e Prognóstico	15
3.3	Alterações na Expressão Gênica em Leucoplasias Orais	16
3.4	Alterações Moleculares Envolvidas no Desenvolvimento e Progressão da LVP.....	19
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	21
4.1	Casuística.....	21
4.2	Crítério de Inclusão.....	21
4.3	Módulo I: Caracterização Clínica-Histopatológica dos Portadores de LVP	22
4.3.1	Coleta de Dados.....	23
4.3.2	Análise Estatística Descritiva.....	24
4.4	Módulo II: Análise de Expressão Gênica Global de LVP	24
4.4.1	Métodos Moleculares	26
4.4.2	Extração de DNA.....	26
4.4.3	Genotipagem do HPV	27
4.4.4	Extração de RNA.....	28
4.4.5	Identificação dos Perfis de Expressão Gênica	29

4.4.6	Análise dos Dados de Expressão Gênica Global	35
4.4.7	Análise <i>in silico</i>	36
5	RESULTADOS	38
5.1	Módulo I: Caracterização Clínica-Histopatológica dos Portadores de LVP	38
5.1.1	Descrição da População Estudada.....	38
5.1.2	Descrição das Lesões Leucoplásicas e Cancerização	40
5.1.3	Aspectos Clínicos e Histopatológicos dos Tumores	41
5.1.4	Modalidades de Tratamento dos Tumores e Status Atual dos Portadores de LVP	44
5.1.5	Análise das Variáveis Clínicas e Cancerização	45
5.2	Módulo II: Análise de Expressão Gênica Global de LVP	49
5.2.1	Verificação da Reprodutibilidade do Método	51
5.2.2	Comparação do Perfil de Expressão de Leucoplasias Distintas de um Mesmo Paciente	52
5.2.3	Comparação Entre o Perfil de Expressão de L, T e NA	54
5.2.4	Alteração na Expressão de Genes Durante a História Natural da LVP e Cancerização	58
5.2.5	Comparação dos Achados com Dados Externos	63
6	DISCUSSÃO	65
6.1	Caracterização Clínica-Histopatológica dos Portadores de LVP	65
6.2	Análise de Expressão Gênica Global de LVP.....	71
7	CONCLUSÕES	87
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Ficha Catalográfica dos Pacientes Portadores de LVP

Anexo 3 Lista dos Genes Diferencialmente Expressos Identificados nas Análises de Diferentes Tecidos (L1; L2; T) Comparados ao NA (Fold Change: < -2 ou > 2)

Anexo 4 Lista de 2.428 Genes Diferencialmente Expressos Identificados nas Análises de Diferentes Tecidos (NA versus L versus T)

1 INTRODUÇÃO

Descrita em 1985 por HANSEN et al. a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma lesão potencialmente cancerizável com alta taxa de transformação em Carcinoma Espinocelular (CEC) (acima de 70%), sendo observadas principalmente em mulheres idosas. Não apresenta etiologia definida, contudo, tabaco e o álcool não têm sido associados (ZAKRZEWSKA et al. 1996; CABAY et al. 2007; GANDOLFO et al. 2009). A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) já foi investigada por diversos autores com resultados que variam entre 0 e 24,1% de positividade (CAMPISI et al. 2004; BAGAN et al. 2007; GARCÍA-LÓPEZ et al. 2014). De uma forma geral, o HPV não é considerado um fator etiológico da LVP.

A LVP inicia-se como uma placa branca homogênea que aumenta de tamanho e estende-se para outros locais da mucosa oral. Frequentemente, apresenta-se como múltiplas placas brancas. Com a progressão da doença, a superfície da(s) lesão(ões) torna(m)-se verrucosa(s) (SILVERMAN e GORSKY 1997). Os locais mais frequentemente acometidos são a gengiva (62,7%), mucosa jugal (59,8%), língua (49,1%) e palato duro (34,5%) (PENTENERO et al. 2014).

A presença de alterações genética sem LVP já foi relatada em alguns estudos. KLANRIT et al. (2007) descreveram aneuploidias, GOUVÊA et al. (2010) relataram expressão diferencial de MCM-2 e MCM-5 e,

posteriormente, correlacionaram a expressão de MCM-2 com a análise de ploidia de DNA na progressão da LVP (GOUVÊA et al. 2013). Recentemente, THENNAVAN et al. (2015) investigaram o papel da expressão do Ki-67, p16, CD34, Bcl-2 e COX-2 na etiopatogenia da LVP.

Estudos recentes têm procurado elucidar o perfil de expressão gênica global a fim de identificar alterações que indiquem a possível ocorrência de transformação maligna das leucoplasias convencionais (ODANI et al. 2006; KONDOH et al. 2007; KURIBAYASHI et al. 2009; SAINTIGNY et al. 2011; ZHU et al. 2015).

Contudo, não há relatos em sobre o estudo do perfil de expressão gênica global em LVP e, principalmente, em modelos de progressão tumoral. Sendo assim faz-se necessário uma investigação genética completa dessa condição em todas suas etapas de progressão, tendo em vista a sua agressividade, alta taxa de cancerização e ausência de marcadores moleculares que possam predizer o risco de transformação maligna.

2 OBJETIVOS

- 1 Descrever clinicamente as lesões e identificar variáveis clínicas associadas com a cancerização da LVP;
- 2 Avaliar o perfil global de expressão gênica utilizando a plataforma Gene Chip® Human Transcriptome Array 2.0 em um modelo de progressão incluindo tecidos normais (proveniente das margens cirúrgicas), tecido leucoplásico e carcinomas orais dos mesmos pacientes e, correlacionar os dados moleculares obtidos com informações clínico-patológicas;
- 3 Verificar a possível relação entre a presença do HPV nas LVP e sua cancerização.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 LEUCOPLASIA ORAL

A Leucoplasia Oral (LO) é definida como lesão em forma de placa branca de risco questionável tendo excluídos (outras) lesões conhecidas que não tem risco aumentado para o câncer. É classificada como lesão potencialmente cancerizável, e os portadores dessa condição possuem cinco vezes mais chance de desenvolverem o câncer oral que não portadores (VAN DER WAAL et al. 1997; WARNAKULASURIYA et al. 2007). ALO é mais comum em fumantes e etilistas (MASEREJIAN et al. 2006; VAN DER WAAL 2010). De acordo com GEORGE et al. (2011) o álcool, independentemente do tipo de bebida e o seu padrão de consumo, possui ação de sinergismo com o tabaco (risco 6-15 vezes maior do que em abstênicos) para o desenvolvimento da LO.

PETTI (2003) realizou revisão sistemática da literatura com objetivo de estimar a prevalência mundial de LO, 23 estudos (entre 1986 e 2002) foram avaliados e a prevalência foi de 1,7% a 2,7% por 100.000 habitantes. O autor demonstrou ainda, que a LO era mais comuns em homens e que não houve diferenças entre áreas geográficas.

A LO pode afetar qualquer sítio da boca e é dividida homogênea (plana, fina e de cor branca uniforme) e não homogênea (coloração branca e vermelha-eritroleucoplasia) que apresenta superfície nodular ou verrucosa.

O diagnóstico definitivo da LO deve ser feito como um resultado da identificação e eliminação de fatores etiológicos suspeitos e exame histopatológico nas lesões persistentes (VAN DER WAAL et al. 1997; BRZAK et al. 2012). De acordo com BRITO et al. (2014) o diagnóstico da LO é realizado quando todas as outras lesões brancas da boca são excluídas, e deve ser apoiado pelo exame histopatológico. Este último deve fazer diferenciação entre lesões displásicas e não displásicas, graduando a displasia (VAN DER WAAL 2010).

Embora subjetiva, a displasia epitelial é caracterizada por atipias celulares, perda de maturação normal e estratificação das células. As displasias são divididas em leve (quando o distúrbio arquitetônico é acompanhado por atipias citológicas mínimas limitadas ao terço inferior do epitélio), moderada (quando o distúrbio de arquitetura e alterações citológicas estende-se para o terço médio do epitélio) e severa (quando o distúrbio do epitélio é observado em mais do que dois terços do epitélio ou quando atipia celular é observada em todo o epitélio) (EL NAGGAR et al. 2005).

De acordo com VAN DER WAAL et al. (1997) LO localizada na borda da língua e no assoalho de boca apresentam risco maior para a transformação maligna. Contudo, no estudo de BROUNS et al. (2014) o único fator preditivo para a cancerização foram as lesões ≥ 4 cm. Em outro estudo, os fatores significantes foram idade acima dos 60 anos, lesões não homogêneas, localização na borda/ventre de língua e presença de alto grau de displasia (LIU et al. 2012). Em um estudo de coorte que avaliou a

progressão maligna de LO envolvendo 144 pacientes, com um tempo médio de acompanhamento de 51,2 meses, a taxa anual de transformação maligna foi de 2,6% (BROUNS et al. 2014).

No estudo de BRZAK et al. (2012) foram avaliados 12.508 pacientes, no período entre 1998 e 2007, onde destes, 139 (1,11%) apresentavam LO. Os portadores de LO apresentaram taxa global de transformação maligna de 0,64%, com maior frequência em fumantes e naqueles que não realizavam o acompanhamento regular. No estudo de LIU et al. (2012) um total de 320 pacientes portadores de LO foi acompanhado durante uma média de 5,1 anos (variação, 1-20 anos). Destes, 57 (17,8%) sofreram cancerização em um intervalo médio de 4,5 anos.

Na revisão sistemática da literatura (WARNAKULASURIYA e ARIYAWARDANA 2016) analisaram 24 estudos publicados entre 1960 e 2013, totalizando 11.423 casos. Destes, 405 (3,5%) sofreram transformação maligna. Dentre as características que se destacaram como significantes na cancerização foram idade avançada, sexo feminino, leucoplasia excedendo os 200mm², tipo não homogênea e quando apresentava graus elevados de displasia.

3.2 LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA (LVP)

A LVP foi descrita inicialmente por HANSEN et al. (1985) em seu estudo (entre 1961 e 1983) de 30 pacientes portadores dessa particular forma de LO. Os casos iniciavam-se como lesões leucoplásicas, planas e

histologicamente sem displasias (Leucoplasias) e em todos os casos, ao longo do tempo, lesões verrucosas e exofíticas desenvolviam-se dentro das áreas leucoplásicas (Verrucosa). Embora o crescimento fosse lento, era persistente e progressivo, tornando-se difusa e/ou multifocal (Proliferativa). Sendo vista inicialmente em mulheres idosas e persistentes durante muitos anos, com alta taxa de recorrência.

Atualmente, é classificada como uma lesão potencialmente cancerizável, rara, de aspectos únicos, com características clínicas agressivas. Inicialmente, esta entidade não pode ser diferenciada das leucoplasias convencionais, sendo necessário um acompanhamento regular dos pacientes portadores (GILLENWATER et al. 2013).

3.2.1 Etiologia

Diversos autores concordam sobre a dificuldade de descobrir a etiologia da LVP (HANSEN et al. 1985; CABAY et al. 2007; CERERO-LAPIEDRA et al. 2010; GILLENWATER et al. 2013). Em um estudo de 10 casos, o uso do tabaco foi variado. Cinco pacientes relataram fumar cigarros, dois relataram mastigar “betel” com tabaco e outros três não relataram o uso do tabaco (ZAKRZEWSKA et al. 1996). Na meta-análise de CABAY et al. (2007) foram encontrados 137 portadores de LVP com uma média de 66 anos de idade, sendo 102 (74%) mulheres e 35 (26%) homens, destes, apenas 37% eram usuários de tabaco. GANDOLFO et al. (2009) estudaram 47 pacientes portadores de LVP, com uma média de idade de

65,9 anos, e encontraram uma taxa de consumo de tabaco de 36,8% e álcool de 25,5%.

No estudo de CAMPISI et al. (2004) realizou-se a investigação da infecção pelo vírus HPV em 58 pacientes portadores de LVP e 90 pacientes portadores de LO (45 homogêneas e 45 não homogêneas). O DNA do HPV foi identificado em células escamosas esfoliadas através de nPCR (*nested Polymerase Chain Reaction*) com os pares de primers de MY09/MY11 e GP5+/GP6+ e o genótipo do HPV foi determinado pelo sequenciamento direto. O DNA do HPV foi identificado em 24,1% (14/58) das LVP e em 25,5% (23/90) das LO. Não houve diferença estatística para o risco de infecção pelo HPV entre os grupos (OR= 0,93; 95% IC: 0,432-1,985). O HPV-18 foi o genótipo mais frequente, sendo 78,5% das LVP e 60,8% das LO. Os autores concluíram que na amostra estudada, a LVP não é mais susceptível a infecção por HPV que as LO convencionais.

BAGAN et al. (2007) estudaram a associação entre LVP e a infecção pelo HPV em uma amostra de 13 pacientes. Foram extraídos DNA de cada amostra e estes submetidos a PCR utilizando oligonucleotídeos específicos para HPV. Nenhum tipo de HPV foi encontrado na amostra estudada. Estes mesmos autores (BAGAN et al. 2008) realizaram um estudo preliminar para investigar a possível presença do vírus Epstein-Barr (EBV) em 10 pacientes portadores de LVP (subgrupo 1) e compará-los com 5 pacientes portadores de CEC (subgrupo 2 - sem história prévia de LVP) e com 5 pacientes controle (grupo 3: mucosa oral normal). Foram realizadas biópsias de todos os casos e a presença de EBV foi analisada por nPCR, sendo o DNA viral

encontrado em 60% dos pacientes do grupo 1, 40% do grupo 2 e em nenhum paciente do grupo 3 (controles). Os autores concluíram que a porcentagem de infecção por EBV foi maior nos pacientes com LVP, porém, sem nenhuma evidência do seu papel na etiologia da doença, podendo ser apenas uma simples associação em um epitélio com graves alterações.

Em outro estudo, GARCÍA-LÓPEZ et al. (2014) avaliaram a presença de potenciais oncovírus (EBV, vírus do herpes associado ao sarcoma de Kaposi, HPV e vírus do poliovírus) em LVP e compararam com lesões leucoplásicas convencionais, CEC e mucosa normal. Foram incluídos 10 pacientes em cada subgrupo. Não foi observado DNA viral nas amostras estudadas. Os autores concluíram que embora não foram observadas infecções pelos oncovírus, a hipótese de infecção viral na etiologia da LVP não pode ser descartada.

3.2.2 Características clínicas e histológicas

Em um estudo realizado nos Estados Unidos com 54 pacientes portadores de LVP, concluiu-se que estas se iniciavam como lesões queratóticas de aparência branca, que aumentavam de tamanho ou estendiam-se para outros locais da mucosa oral, apresentando progressão verrucosa e exofítica. As lesões foram mais frequentes nas mulheres que nos homens, numa relação de 4:1. Os locais da mucosa oral mais frequentemente acometidos pela lesão foram a mucosa jugal (57%), gengiva (54%), língua (54%), assoalho oral (41%), palato (35%) e lábios (17%).

Sendo que a média de locais acometidos por paciente foi de 2,6 (SILVERMAN e GORSKY 1997).

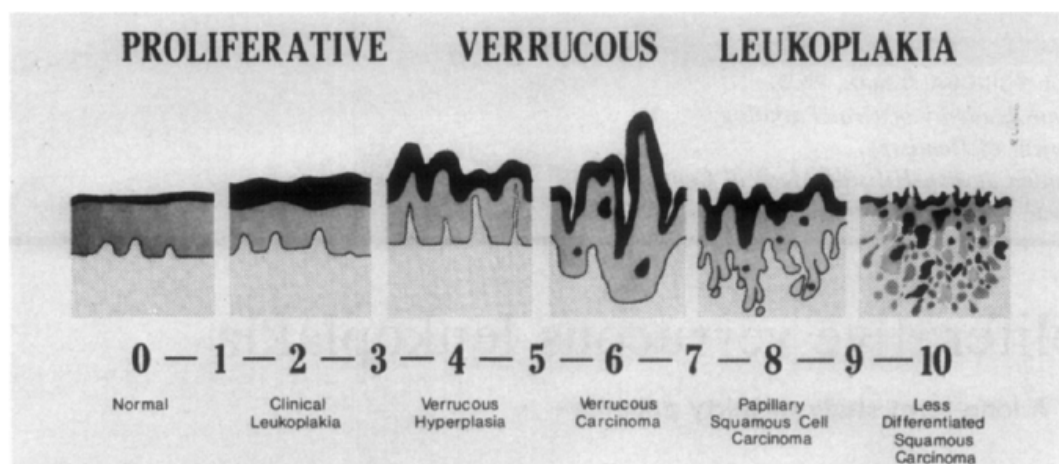
GILLENWATER et al. (2013) realizaram uma revisão da literatura sobre os aspectos clínicos e patológicos da LVP e encontraram uma predileção pelo gênero feminino, numa proporção de 4:1 quando comparada ao masculino, e uma média de idade acima dos 60 anos. A LVP geralmente afeta múltiplos locais, sendo mais frequentes na mucosa jugal, língua, gengiva, mucosa alveolar e palato. Em uma recente revisão de sistemática da literatura (PENTENERO et al. 2014) foi encontrado um total de 450 pacientes portadores de LVP, 322 do gênero feminino e 128 do masculino (relação de 2,5:1) e uma média de idade de 63,2 anos. Os locais mais acometidos foram a gengiva (62,7%), mucosa jugal (59,8%), língua (49,1%) e palato duro (34,5%).

Entretanto, MÜLLER (2011) enfatiza em seu estudo de revisão sobre lesões liquenóides, que a LVP pode iniciar-se como lesão branca imitando o líquen plano e/ou lesões liquenóides. Em um recente estudo, GARCIA-POLA et al. (2016) avaliaram 515 pacientes portadores de líquen plano. Destes, 14 (2,7%) desenvolveram lesões de LVP ao longo do acompanhamento (média de 14 anos). Os autores concluíram que pode haver uma relação clínica entre o líquen plano e LVP, e que o líquen plano pode mudar sua forma inicial de estrias para forma de placa, podendo esta característica partir de ponto inicial para o diagnóstico precoce da LVP.

No estudo de HANSEN et al. (1985) foram realizadas 427 biópsias em 30 pacientes portadores de LVP estudados, com uma média de

14,2biópsias/paciente. Após a revisão das amostras, estas foram graduadas em uma escala de 0 a 10 de acordo com a gravidade das alterações microscópicas proposta pelos autores no *continuum* da LVP: mucosa normal, leucoplasia, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso, carcinoma espinocelular papilar, carcinoma espinocelular menos diferenciado (Figura 1). BATSAKIS et al. (1999) propuseram uma modificação nos estágios histológicos acima descritos, reduzindo para quatro: leucoplasia clínica plana sem displasia, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso e carcinoma espinocelular convencional.

Para MÜLLER (2011) a LVP pode apresentar, histologicamente, o mesmo infiltrado inflamatório em banda, com diferentes graus de displasia, observado nas lesões liquenóides, necessitando de uma estreita correlação clínico-histopatológica para o seu diagnóstico precoce.



Fonte: HANSEN et al. (1985).

Figura 1 - Diagrama que ilustra os critérios histológicos utilizados para o grau de LVP, numa escala de 1 a 10. Grau 0 ilustrado é da mucosa normal do palato duro.

3.2.3 Critérios diagnósticos

CERERO-LAPIEDRA et al. (2010) realizaram uma revisão de literatura com objetivo de propor um conjunto de critérios de diagnóstico que permitisse uma identificação precoce de LVP. Incluíram sete séries de casos de 1985 até 2009, com um total de 188 pacientes. Estes, com uma média de idade de 66 anos e uma média de acompanhamento de 6,08 anos (74,62% de taxa de cancerização neste período). Os autores dividiram os critérios em maiores e menores, sendo que, para um correto diagnóstico o paciente deveria apresentar três critérios maiores (o critério E deve sempre estar incluído) ou dois critérios maiores (incluindo o E) e dois critérios menores (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos utilizados para a identificação de LVP segundo CERERO-LAPIEDRA et al. (2010).

Critérios Maiores	Critérios Menores
A. Lesão leucoplásica com mais de dois sítios orais, que é mais frequentemente encontrada na gengiva, processo alveolar e palato	a. Uma leucoplasia oral, que ocupa no mínimo 3 cm quando se adiciona todas as áreas afetadas
B. Existência de uma área verrucosa	b. Paciente do sexo feminino
C. As lesões se espalham durante o desenvolvimento da doença	c. Não tabagista
D. Presença de recorrência em uma área previamente tratada	D. Os sinais de evolução da doença devem ter sido observados num período superior a 5 anos
E. Histologicamente, podem ser classificados como tendo de simples hiperqueratose epitelial à hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso ou carcinoma epidermóide oral, seja <i>in situ</i> ou infiltrativo	

Fonte: CERERO-LAPIEDRA et al. (2010).

GARCÍA-CHÍAS et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar os critérios propostos por CERERO-LAPIEDRA et al. (2010) e avaliaram retrospectivamente 116 pacientes com LO entre 1984 e 2011, os critérios para LVP foram encontrados em 40 pacientes (21 no momento do diagnóstico da LO; oito no primeiro ano de acompanhamento; 11 no acompanhamento de cinco anos). Destes 40 pacientes, somente 24 (60%) já apresentavam o diagnóstico de LVP. Sendo assim, os critérios de CERERO-LAPIEDRA et al. (2010) possuíram sensibilidade de 0,88 e especificidade de 0,82. Ainda neste estudo, os autores concluíram que 60% dos pacientes com os critérios de CERERO-LAPIEDRA et al. (2010) desenvolveram carcinoma.

3.2.4 Transformação maligna

BAGAN et al. (2004) realizaram um estudo com 30 pacientes portadores de LVP, com uma média de idade de 70,05 anos (variação de 54-86 anos) por um período médio de 62 meses (mínimo de 24 e máximo de 130 meses). Dezenove (63%) pacientes desenvolveram CEC, e destes, 10 (52,63%) desenvolveram um segundo tumor primário. Posteriormente, sete (36,84%) apresentaram um terceiro tumor primário, e um paciente ainda apresentou mais dois tumores primários (totalizando 5 tumores). A localização mais frequente entre os pacientes que apresentaram mais que um tumor primário foi na gengiva e palato (n=8), mucosa jugal (n=3), mucosa labial (n=2) e língua (n=1). Os autores concluíram que foi alta a taxa de cancerização de campo no estudo devido ao fato que mais de 50% dos

pacientes apresentaram um segundo tumor primário em diferentes áreas da cavidade oral.

Em outro estudo, BAGAN et al. (2011) avaliaram a taxa de cancerização em 55 pacientes portadores de LVP, estes, com uma média de idade de 61,69 ($\pm 11,76$) anos e seguidos por um período médio de 7,53 ($\pm 4,18$) anos. Houve transformação maligna em 27 (49,1%) pacientes, sendo que destes, 11 pacientes apresentaram um segundo tumor primário durante o período de seguimento. Não houve diferença estatística para idade, gênero e local de início das lesões entre os pacientes que apresentaram um tumor e aqueles que tiveram um segundo primário. Os autores concluíram que a taxa de recorrência da LVP ao tratamento inicial proposto foi alta (85%) e que os pacientes desenvolveram um grande número de tumores em diferentes locais, podendo assim, demonstrar as propriedades de cancerização de campo desta doença (BAGAN et al. 2011).

Na revisão sistemática de PENTENERO et al. (2014), doze estudos reportaram taxas de transformação maligna, totalizando 347 pacientes com taxas de cancerização de 56,2%. Em outra revisão sistemática da literatura, ABADIE et al. (2015) analisaram 26 estudos publicados entre 1985 e 2014, totalizando 329 portadores de LVP. Em um subgrupo de 277 casos, identificaram uma taxa de 63,9% de cancerização.

Estudos recentes de QAISI et al. (2014) e MOCHIZUKI et al. (2015) avaliaram a associação entre LVP e múltiplos tumores de cavidade oral. Ambos os estudos concluíram que a LVP possui um papel importante no desenvolvimento de múltiplos tumores de cavidade oral, e que a maioria dos

pacientes acometidos são mulheres idosas, sem fatores etiológicos convencionais para o câncer oral (consumo de tabaco e álcool).

Tumores que se desenvolvem em pacientes portadores de LVP foram comparados com tumores em paciente sem histórico de LVP. Os autores do estudo concluíram que os tumores que evoluíram a partir de lesões de LVP possuíam estadió clínico mais baixo, menor tamanho do tumor e ausência de metástases ganglionares ou à distância. Microscopicamente ainda apresentavam menor espessura tumoral. Estes tumores originados a partir de LVP podem representar uma entidade distinta, podendo implicar nas decisões sobre o tratamento (AKRISH et al. 2015).

3.2.5 Tratamento e Prognóstico

GILLENWATER et al. (2014) relataram não existir nenhum tratamento curativo para a LVP. Dentre os tratamentos cirúrgicos, a ablação a laser de CO₂ é mais indicada para doenças pré-invasivas, e tratamentos conservadores não apresentam sucesso completo, provavelmente devido a natureza agressiva e localização multifocal. Tratamentos não cirúrgicos não têm apresentando resultados satisfatórios, incluindo a radioterapia, agentes tópicos, crioterapia, fototerapia, utilizadas isoladamente ou em conjunto. Os autores propõem que a abordagem mais eficaz seja alterada de “cura” para “controle”, mantendo estreito acompanhamento com o objetivo de identificar precocemente alterações sugestivas de transformação maligna.

Na revisão sistemática de ABADIE et al. (2015), foram identificados 6 estudos que relataram quanto ao tratamento da LVP, totalizando 126

pacientes. Cirurgia foi a intervenção mais comum, utilizada em 80,2% (101/126) dos casos. Radioterapia foi utilizada em 23,8% dos casos e terapia a laser em 23%. Outros tratamentos incluíram quimioterapia (5,6%), terapia fotodinâmica (4,8%), múltiplas biópsias (2,1%), ácido retinóico (1,6%), e apenas observação em 1,6% dos pacientes. Durante o período de acompanhamento a recorrência foi comum, com uma média de 3,66 novas lesões por paciente. PENTENERO et al. (2014) relataram uma taxa de 77,6% de recorrências após tratamento iniciais da LVP, independente da modalidade.

ABADIE et al. (2015) observaram que apenas uma parte dos pacientes (16,4%) encontrava-se livre da LVP e de câncer, 44,9% estavam vivos apresentando LVP e 38,7% dos pacientes haviam morrido pela doença. Já na revisão de PENTENERO et al. (2014), os autores encontraram cinco estudos que relatavam taxas de mortalidade doença/específica, totalizando 123 pacientes com uma taxa de mortalidade de 30,1% com um seguimento médio de 8,4 anos.

3.3 ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO GÊNICA EM LEUCOPLASIAS ORAIS

As propriedades biológicas moleculares das LO e de sua progressão tumoral são em grande parte desconhecidas. ODANI et al. (2006) analisaram os perfis de expressão de 8800 genes humanos em quatro LO e dois CEC de cavidade oral utilizando a plataforma da Gene Chip Affymetrix.

Oito genes apresentaram aumento de expressão ($> 2,0$ vezes: *CLSP*, *K10*, *K2e*, *LOR*, *GLRX*, *HAL*, *ARG1* e *PTPRZ1*) e dez diminuição ($< 0,5$ vezes: *CEACAM5*, *CLDN7*, *RAI3*, *CEACAM6*, *PSCA*, *SCEL*, *ECM1*, *ESE1*, *IL1-RA* e *RHCG*) em todas as LO analisadas. Esses dados sugeriram que as alterações em componentes do citoesqueleto podem ser responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da LO.

KONDOH et al. (2007) investigaram a expressão gênica diferencial das LO (n= 19) e CEC (n=27) utilizando uma plataforma de microarranjos (Intelli Gene HS Human Expression Chip – Takara, Japan). Doze genes com aumento de expressão e 15 com diminuição da expressão foram identificados em CEC quando comparados com LO. Após a análise linear discriminante de Fisher, os autores demonstraram que 11 genes preditores poderiam distinguir os CEC de LO ($> 97\%$ de precisão).

No estudo de KURIBAYASHI et al. (2009) foi analisado o perfil de expressão gênica de 10 LO com o objetivo de identificar um novo sistema diagnóstico de displasias epiteliais como marcadores de transformação maligna. Foram encontrados 16 genes com expressão aumentada de forma diferenciada e os genes *SLC25A11*, *TXNIP* e *FZR1* foram associados à pior prognóstico.

Com o objetivo de determinar o perfil de expressão gênica na predição para o desenvolvimento do câncer oral, SAINTIGNY et al. (2011) avaliaram 86 LO (tempo de seguimento clínico médio de 6,08 anos) dos quais 35 pacientes desenvolveram câncer oral durante o seguimento. Após as análises foram identificados 2.182 transcritos associados ao risco de

câncer oral. Os autores descreveram um classificador preditivo contendo 29 transcritos sendo que o *TP53* e *CDKN1B* (ambos com diminuição da expressão) e o *DNMT3B* (aumento da expressão) foram os mais significativos. Os autores concluíram que os perfis de expressão gênica podem melhorar a predição para o risco de câncer oral em pacientes portadores de LO.

ZHU et al. (2015) buscaram encontrar genes relacionados a transformação maligna da LO utilizando dados depositados no *Gene Expression Omnibus (National Center for Biotechnology Information)*. Nesta base de dados estavam disponíveis informações sobre expressão gênica de 51 pacientes com LO e não apresentaram câncer e 35 portadores de LO que desenvolveram câncer oral. Foram identificados 1.444 genes diferencialmente expressos entre os grupos (*Teste t de Student*). Destes, 54 genes foram relacionados aos módulos de interações proteína-proteína já descritos no desenvolvimento do câncer oral. Trinta (expressão aumentada: *TP53, EGFR, RARA, SRC, BRAF, TOP1, STAT3, SFRP1, RAF1, STAT1, LEPR, STAT5A, PCBP2, HNRNPD*; expressão diminuída: *PDGFRB, PDGFRA, NCL, PRKACA, NR3C1, CSNK2A1, FZD6, INSR, PTPN11, JAK2, WNT4, RAP1A, SNX1, PTPN2, PABPC1, POU2F1*) destes 54 genes foram descritos como alterados no câncer oral na plataforma Gene Cards (www.genecards.org). Os autores concluíram que o método aplicado na identificação de genes relevantes associados ao processo de transformação maligna por análise de expressão gênica pode ser útil. Deve-se, contudo, considerar as limitações apresentadas pela estratégia utilizando algoritmos.

3.4 ALTERAÇÕES MOLECULARES ENVOLVIDAS NO DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DA LVP

Recentemente, pesquisadores têm procurado estudar e descobrir alterações genéticas e possíveis marcadores para a progressão de LVP em carcinomas. GOUVÊA et al. (2010) avaliaram a expressão de marcadores de proliferação celular (P53, Ki-67, Mcm-2 e Mcm-5) utilizando imuno-histoquímica em 12 pacientes portadores de LVP. Destes, quatro pacientes desenvolveram CEC e dois deles mais que um tumor primário. Foi observada forte imunorreatividade para P53 somente em CEC (3 de 4 casos). Todos os casos foram positivos para o Ki-67. Igualmente, todos os casos mostraram positividade para Mcm-2 e Mcm-5, incluindo alguns casos de displasia leve e moderada, principalmente naqueles pacientes que apresentaram CEC. Os autores concluíram que a expressão aumentada das proteínas Mcm-2 e Mcm-5 em displasias leves e moderadas pode ser útil para prever a cancerização de LVP.

Utilizando análises de imagem e histologia convencional, KLANRIT et al. (2007) investigaram o epitélio lesional e anomalias na ploidia de DNA de seis LVP com cursos clínicos típicos. Cinco casos apresentaram aneuploidias nas lesões antes do diagnóstico de carcinoma. Os autores concluíram que estes achados têm potencial de predição para cancerização.

As alterações da ploidia de DNA e a expressão das proteínas Mcm-2, Germinin, Ki-67 foram comparados com dados clínicos de 21 pacientes com LVP; nove deles apresentaram transformação maligna (GOUVÊA et al.

2013). A quantificação de DNA foi realizada por citometria de imagem e a expressão de Ki-67, Germinin e Mcm-2 por imuno-histoquímica. Os níveis de expressão de Mcm-2 mostraram correlação positiva com as mudanças epiteliais mais graves ($P = 0,03$). Vinte pacientes tiveram seu DNA examinado e 19 (95%) apresentaram aneuploidias. Os autores concluíram que a expressão da proteína Mcm-2 e a análise de ploidia de DNA podem ser usadas para prever áreas de transformação maligna.

Em um recente estudo, THENNAVAN et al. (2015) investigaram o papel do Ki-67, P16, CD34, Bcl-2 e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) no espectro da LVP e a sua relação com a etiopatogenia. Foi utilizada a marcação por imuno-histoquímica em setes casos e correlacionados com características clínicas. O índice de marcação médio do Ki-67 foi de 10,74; imunopositividade para o P16 foi observada em 4 casos (57,14%); Bcl-2 demonstrou moderada intensidade em 2 casos (28,57%); CD34 foi consistentemente alta em todos os 7 casos; COX-2 apresentou intensa marcação em 6 casos (85,71%) e moderada em 1 caso (14,29%). Os autores elaboraram um modelo de cancerização da LVP baseado nesses resultados: início do processo promovido pelo um aumento da proliferação celular (evidenciado pelo alto índice de marcação de Ki-67), presença de células epiteliais exibindo características anti-apoptóticas (Bcl-2 positivo), perda da expressão da proteína supressora de tumor (p16 negativa), o que resultaria no aumento da inflamação e angiogênese, culminando na transformação maligna.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Estudo retrospectivo que avalia os dados clínico-histopatológicos dos pacientes com LVP atendidos no A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente, A.C.Camargo Cancer Center (CEP nº 1908/14) (Anexo 1).

4.1 CASUÍSTICA

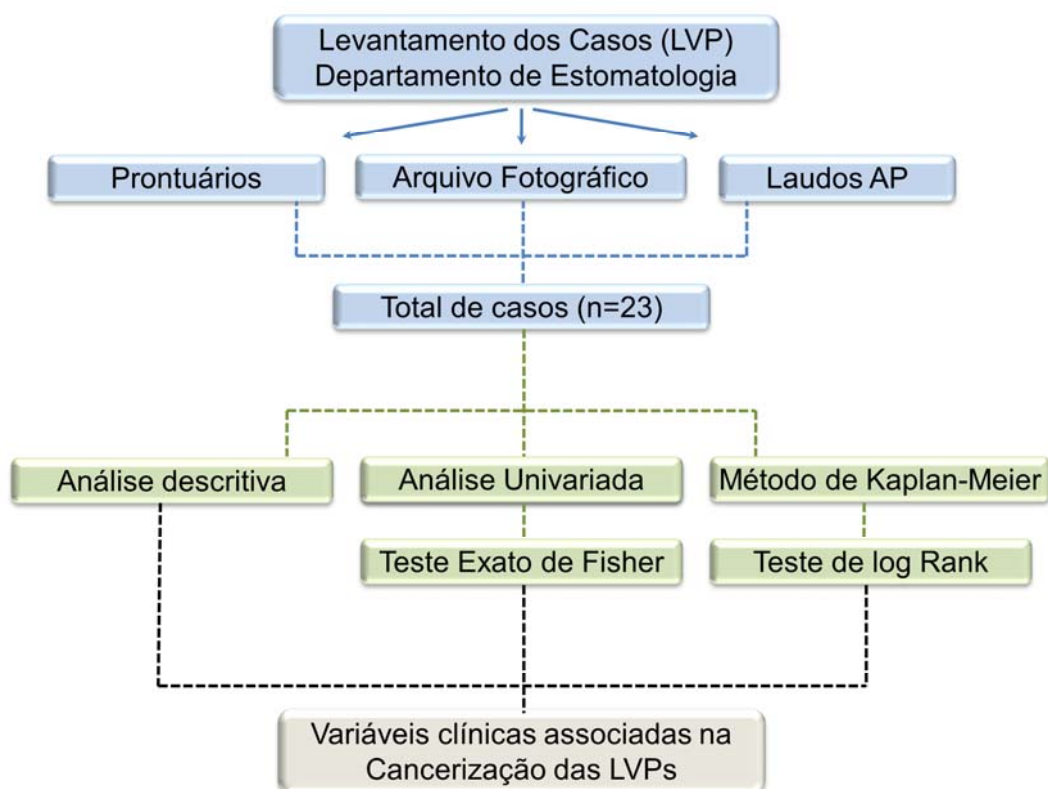
Foram incluídos 23 pacientes diagnosticados com LVP atendidos pelo Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center durante o período de janeiro de 2003 a janeiro de 2016. Os dados clínicos e histopatológicos foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico-histopatológico de LVP, e que apresentavam dados disponíveis nos prontuários da Instituição.

4.3 MÓDULO I: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-HISTOPATOLÓGICA DOS PORTADORES DE LVP

A Figura 2 apresenta didaticamente o recrutamento e análise clínica dos 23 pacientes portadores de LVP.



Legenda: LVP: Leucoplasia verrucosa proliferativa; AP: anatomopatológico.

Figura 2 - Fluxograma ilustrando a sequência do módulo clínico do estudo (Módulo I). A figura resume as etapas de seleção e revisão dos casos (azul) e as análises realizadas (verde).

4.3.1 Coleta de dados

Dados como gênero, idade na primeira consulta, uso de tabaco e álcool, histórico familiar de câncer e histórico de câncer em outra localização (exceto boca) foram anotados em ficha padronizada desenvolvida especificamente para a pesquisa (Anexo 2).

Com relação às lesões leucoplásicas, foram avaliados tempo de evolução, tipo da(s) lesão(ões) (homogênea ou não homogênea), coloração (branca ou branca/vermelha), superfície (plana, verrucosa ou nodular), número de lesões, localização (mucosa jugal, gengiva, língua, assoalho bucal, palato duro/mole, mucosa labial, rebordo alveolar, derme perioral), tratamento (resseccção cirúrgica, crioterapia, laserterapia com CO₂, aplicação tópica de ácido retinóico), número de biópsias realizadas e presença ou não decancerização.

Os tumores apresentados pelos pacientes foram avaliados quanto a localização (mucosa jugal, gengiva, língua, assoalho bucal, palato duro/mole, mucosa labial, rebordo alveolar, derme perioral), tipo histopatológico (carcinoma verrucoso ou carcinoma espinocelular), características histopatológicas (tamanho e espessura do tumor, grau, invasão perineural e angiolinfática), presença de metástase regional e tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia).

Também foram levantados os dados sobre a situação atual e data da última consulta do paciente.

4.3.2 Análise estatística descritiva

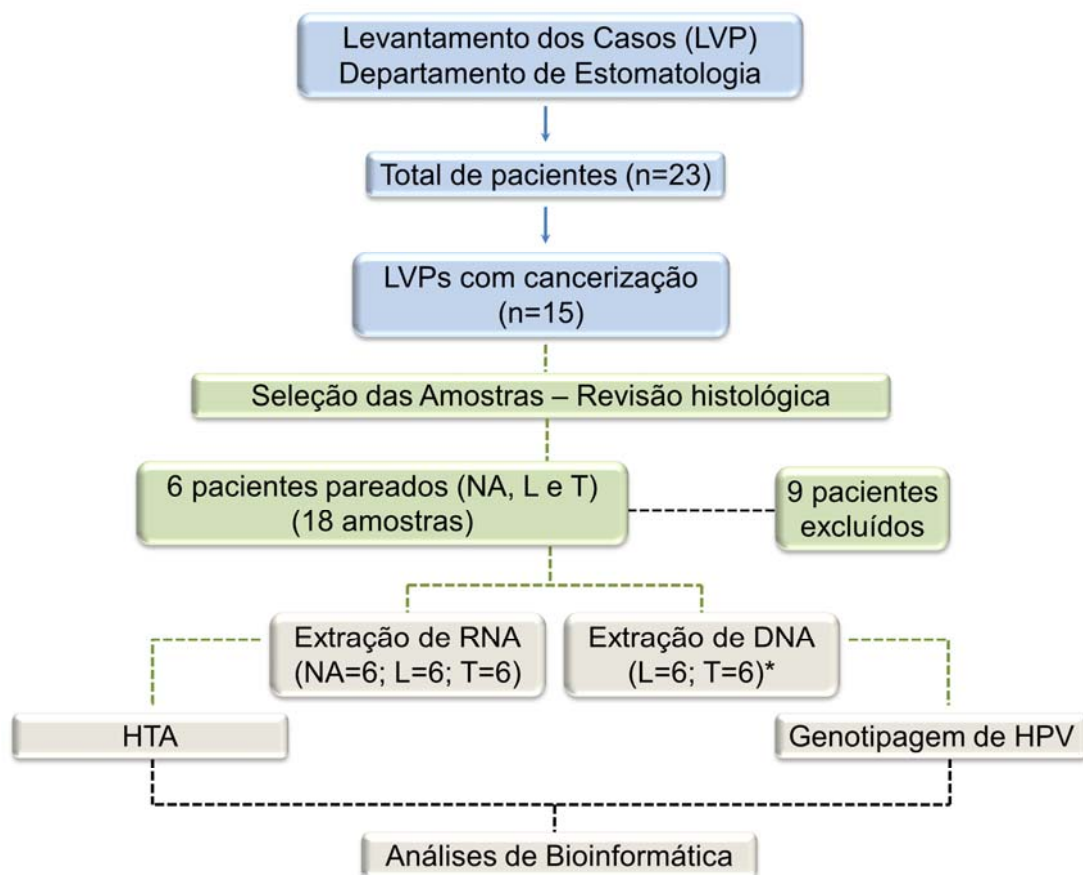
Foram apresentadas as distribuições de frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e principais medidas de resumo (média, valor mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas. O método de Kaplan-Meier (teste de *log Rank*) foi utilizado para avaliar a associação de variáveis clínicas com a cancerização das lesões leucoplásicas. A análise univariada (teste *exato de Fisher*) foi utilizada para avaliar a associação entre os locais das lesões leucoplásicas, número de lesões, histórico familiar de câncer e outro tumor primário com variáveis categóricas (idade, gênero e hábito tabagista).

Foram utilizados os softwares SPSS (IBM® SPSS® Statistics – Versão 21.0) e Microsoft Excel 2007 (www.microsoft.com) e o nível de significância adotado foi de 0,05%.

4.4 MÓDULO II: ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA GLOBAL DE LVP

Para a realização desta etapa, foram selecionados os 15 casos que apresentaram cancerização das LVP para revisão histopatológica que foi realizada pelo mesmo Patologista Oral. Após esta etapa, foram solicitados ao arquivo de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center os blocos de parafina. Entretanto, apenas foi possível incluir 6 casos pareados (tecido leucoplásico, tecido tumoral e tecido normal adjacente). Em relação aos outros casos, 4 casos não apresentavam bloco em parafina do tecido

leucoplásico prévio ao tumor e nos outros 5 casos, os blocos de parafina não foram localizados. Um resumo desta etapa está apresentando na Figura 3.



Legenda: LVP: Leucoplasia verrucosa proliferativa; NA: tecido normal adjacente; L: tecido leucoplásico; T: tecido tumoral; HTA: human transcriptome array; HPV: Vírus do papiloma humano; * nesta etapa não foi realizada a genotipagem de HPV nas amostras de tecido normal adjacente.

Figura 3 - Fluxograma ilustrando a sequência do módulo molecular do estudo (Módulo II). A figura resume as etapas de seleção dos casos que apresentaram cancerização das lesões observadas no módulo I do estudo (azul), seleção e revisão histológica das amostras incluídas neste módulo (verde), e os métodos moleculares aplicados (cinza).

4.4.1 Métodos Moleculares

Para a realização dos métodos moleculares, foram obtidos cortes histológicos nos blocos contendo as amostras (10 cortes de 10 micras). A região contendo a lesão foi demarcada (guiado por uma lâmina corada com hematoxilina-eosina) e raspadas com lâminas de bisturi estéreis (1 para cada corte) e colocadas em tubos de microcentrífuga.

4.4.2 Extração de DNA

O DNA de 12 amostras pareadas (referente a 6 casos pareados: 6 tecidos leucoplásicos e 6 tumorais) foi extraído de tecidos fixados em formalina e em blocos de parafina. As amostras foram submetidas ao processo de desparafinização pela adição de 750 µL de xileno (Merck), seguido por homogeneização e centrifugação a 12.000 rpm por 15 minutos. As etapas descritas foram repetidas mais uma vez. O sobrenadante foi removido e o sedimento foi lavado duas vezes, com etanol a 100% e 50% e seco brevemente a 37°C. Os sedimentos foram digeridos com 300 µL de solução de proteinase K contendo 1 mg/mL de proteinase K (Thermo Fisher Scientific, USA), Tris 10 mM, pH 9,0, EDTA 2,5 mM, NaCl 62,5 mM e 1% de SDS a 55°C sob agitação por 16 horas. O material completamente lisado foi então submetido a extração com fenol-clorofórmio, adicionando um volume igual de Ultra Pure[®] Fenol: Clorofórmio: Álcool Iso amílico (25:24:1, v/v) (Thermo Fisher Scientific, EUA), seguido por homogeneização e centrifugação a 12.000 rpm durante 15 minutos. A camada aquosa foi transferida para um novo tubo e o DNA foi precipitado durante duas horas a -

70°C utilizando acetato de amônio 2,5 M e 2,5 volumes de etanol 100% gelado. Os tubos contendo as amostras foram centrifugados a 12.000 rpm durante 15 minutos e o sobrenadante foi descartado. O sedimento foi lavado duas vezes com 1mL de etanol 70% gelado e posteriormente secos a 37°C e ressuspensos em água ultrapura estéril. A quantificação do DNA foi realizada no Espectrofotômetro Nano Drop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA).

4.4.3 Genotipagem do HPV

As amostras foram submetidas a genotipagem automatizada do HPV utilizando os kits INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Amp (Fujirebio, EUA), INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Fujirebio, EUA) e o equipamento Auto Blot-3000H (Med Tec Biolab Equipment, EUA). Os reagentes usados se baseiam na amplificação de uma região conservada do genoma do HPV, denominada L1.

Resumidamente, parte da região L1 do genoma do HPV foi amplificada utilizando sequências iniciadoras SPF10 além de um par de sequências iniciadoras adicionais para a amplificação do gene humano *HLA-DPB1* como controle interno da reação. Foram utilizados 200ng de DNA de cada amostra em uma reação de 50 µL contendo os iniciadores biotinilados descritos acima, tampão, mix de dNTP/dUTP, MgCl₂ e as enzimas polimerase AmpliTaq Gold e uracil-N-glicosilase. As condições para amplificação do material foram 37°C durante 10 minutos; 94°C durante 9 minutos; 40 ciclos de 94°C durante 30 segundos; 52°C durante 45

segundos; 72°C durante 45 segundos e 72°C durante 30 minutos. Dez microlitros do produto biotilado amplificado resultante foi em seguida desnaturado e hibridizado com sondas de oligonucleotídeos específicos imobilizados como linhas paralelas nas tiras de membrana, capazes de identificar 28 diferentes genótipos de HPV (10 genótipos de baixo risco: 6, 11, 40, 43, 44, 54, 69, 70, 71 e 74; 18 genótipos de alto risco: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). Após a hibridização e lavagens de acordo com as instruções do fabricante, foi adicionada a fosfatase alcalina conjugada com estreptavidina, seguido por incubação com o cromógeno BCIP/NBT. As tiras foram secas durante a noite e, em seguida, as linhas visíveis foram analisadas utilizando os cartões fornecidos no kit. Foram adicionados a reação um controle positivo (DNA do HPV16 e DNA *HLA-DPB1*) e um negativo.

4.4.4 Extração de RNA

A extração do RNA foi realizada utilizando o kit RecoverAll® Total Nucleid Acid Isolation (Ambion – Life) seis amostras pareadas: tecido leucoplásico, tecido tumoral e tecido normal adjacente, seguindo as orientações dos fabricantes.

Os flocos de parafina contendo o tecido isolado por raspagem das lâminas histológicas foram transferidos para tubos de microcentrífuga de 1,5 ml parades parafinização pela adição de xileno (Merck), seguido de homogeneização. As amostras foram então incubadas durante 5 minutos a 50°C, seguido de centrifugação por 5 minutos a 14.000rpm. Estas etapas

descritas foram repetidas mais uma vez. A seguir, o sobrenadante foi desprezado e o sedimento foi lavado em 1 mL de etanol absoluto, seguido de centrifugação por 2 minutos a 14.000 rpm. As etapas descritas foram repetidas mais uma vez e o sedimento foi deixado a temperatura ambiente por até 45 minutos para secagem. A etapa de digestão de proteínas foi realizada pela adição de 200 µL de tampão de digestão e 4 µL de proteinase, seguido de incubação por 15 minutos a 50°C e 15 minutos a 80°C. O isolamento do RNA foi realizado pela adição de 790 µL de solução tampão contendo etanol absoluto e posterior passagem em coluna de separação por centrifugação a 10.000 rpm durante 30 segundos. A lavagem das colunas foi realizada com *Wash Buffer 1* e *Wash Buffer 2/3* por centrifugação a 10.000 rpm durante 30 segundos. Após essa etapa, foi realizado o tratamento com 4 µL de DNase e incubação por 30 minutos a temperatura ambiente (22-25°C), seguido de novas lavagens. A eluição do RNA foi realizada com a inserção de 60 µL do tampão de eluição no centro do filtro, incubação por 1 minuto a temperatura ambiente seguido de centrifugação por 1 minuto a 14.000 rpm. A quantificação do RNA foi avaliada utilizando-se o Nano Drop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA).

4.4.5 Identificação dos perfis de expressão gênica

O perfil de expressão gênica global foi avaliado nas 18 amostras fixadas em formalina e em blocos de parafina utilizando-se a plataforma Gene Chip® Human Transcriptome Array 2.0 (HTA2.0) (Affymetrix).

A plataforma HTA 2.0 (Affymetrix) apresenta 6 milhões de sondas que representam transcritos codificadores e não codificadores, sendo 70% destas sondas mapeadas e méxons de transcritos codificadores, e o restante das sondas em transcritos não codificadores e junções de *splicing* éxon-éxon.

Para a realização do protocolo foram seguidas as instruções do fabricante incluindo amplificação, síntese e marcação de cDNA e purificação. Para tanto, foram utilizados os kits *Sensation Plus® FFPE Amplification e WT Labeling Kit* (Affymetrix). Estas etapas estão descritas a seguir:

- *Amplificação:*

Inicialmente, foram adicionados aos 200ng de RNA de cada amostra um conjunto de controles *Poly-A RNA* (lys, phe, thr, edap) diluídos em *Poly-A Control Dil Buffer* que atuam como controles positivos exógenos para acompanhar o processo de marcação, independentemente da qualidade do RNA inicial. Para isso, foi utilizado o kit *Affymetrix® Gene Chip® Poly-A RNA Control*, conforme as orientações do fabricante.

Síntese da primeira fita de cDNA: foram utilizados os 200 ng de RNA (incluindo controles Poly-A) diluídos em 7µL água livre de nuclease. Em uma primeira etapa, foram adicionados 4µL do *RT Primer Mix*, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 80°C por 10 minutos e 4°C por 2 minutos. Em seguida, foram adicionados 9µL do *Amplification RT Master Mix* (contendo *RT Buffer Mix*, *DTT*, *dNTPmix*, *RT*

Enzyme Mix e *R Nase Inhibitor*), seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 42°C por 60 minutos e 25°C por 2 minutos.

Purificação: Imediatamente, seguiu-se o processo de purificação do cDNA, com a adição de 36µL do *Purification Beads* (temperatura ambiente) em uma placa de fundo arredondado. O cDNA da etapa anterior foi então transferido ao poço designado seguido por homogeneização. A seguir adicionou-se 30µL de etanol a 100%, misturando bem por pipetagem por 20 vezes e incubação por 10 minutos a temperatura ambiente. A placa foi posicionada sobre a estante magnética por um período de 10 minutos para separar as *beads* da solução. Após esse período, a solução sobrenadante foi descartada e ainda sobre a estante magnética, foram adicionados 180µL de etanol 70%, seguido de incubação de 30 segundos em temperatura ambiente, e descarte do sobrenadante. Esta etapa de lavagem foi repetida 3 vezes, seguida de secagem em temperatura ambiente por 5 minutos. Após a lavagem, a placa foi removida da estante magnética e foram adicionados 14 µL de água livre de nuclease a 65°C, seguido de incubação em temperatura ambiente por 3 minutos e uma leve agitação da placa para homogeneização da mistura. A placa foi posicionada novamente sobre a estante magnética com incubação por 3 minutos para que ocorresse a separação das *beads* magnéticas e então 12µL do cDNA purificado foi transferido para um novo tubo.

Síntese de promotor: Nessa etapa os 12µL do cDNA purificados foram aquecidos a 80°C por 10 minutos e 4°C por 2 minutos e mantidos no gelo. Foram então adicionados 8µL do *Tailing Master Mix* (contendo *Tailing*

Buffer e *Tailing Enzyme*), seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 37°C por 2 minutos, 80°C por 10 minutos e 4°C por 2 minutos. Após essa etapa, foram adicionados 5µL do *Promoter Synthesis Master Mix* (contendo *Promoter Synthesis Buffer* e *Promoter Synthesis Enzyme*), seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 25°C por 30 minutos.

Transcrição in vitro: A etapa de transcrição in vitro do cDNA promotor modificado foi iniciada com a adição de 30 µL do IVT Master Mix (contendo T7 *Nucleotide*, T7 *Buffer* e T7 *Enzyme* a temperatura ambiente) aos 25 µL do cDNA promotor modificado, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 37°C por 16 horas e 4°C por 2 minutos. O produto passou por uma nova etapa de purificação utilizando-se as *beads* magnéticas, conforme descrito anteriormente. Após a purificação, foram adicionados 23µL de água livre de nuclease ao produto e o mesmo transferido para um novo tubo. O sense RNA purificado foi então quantificado utilizando o Espectrofotômetro Nano Drop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA). A concentração de ácidos nucleicos por amostra foi calculada utilizando o seguinte cálculo: $A_{260nm} \times 40$ (coeficiente de extinção de RNA) $\times$ fator de diluição = concentração de RNA em ng/µL; a pureza do RNA foi determinada pela razão de $A_{260/280}$, que deve estar entre 2,0-2,6. Todas as amostras apresentaram-se dentro dos padrões exigidos para dar continuidade ao protocolo.

- *Marcação:*

Síntese da segunda fita de cDNA: Nesta etapa, 25µg de sense RNA foi utilizado para a realização da síntese da dupla fita do cDNA. Foram adicionados 3µL do reagente *WT Labeling Primer Mix* ao tubo contendo os 25µg de sense RNA, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 80°C por 5 minutos e 4°C por 2 minutos. Após essa etapa, o processo de marcação foi iniciado com adição de 17µL de *Labeling RT Master Mix*, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 42°C por 120 minutos e 25°C por 2 minutos. Em seguida, foram adicionados 20µL de *Second Strand Master Mix* (contendo MgCl₂, *Labeling dNTP*, enzima *Klenow* e *RNase H*), seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 37°C por 40 minutos, 75°C por 10 minutos e 4°C por 2 minutos. Para finalizar esta reação, foram adicionados 2µL do reagente *WT Stop Solution*, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 65°C por 30 minutos e 25°C por 2 minutos. Em seguida, 8µL do *WT Neutralization Mix* foram adicionados a reação anterior, seguido de homogeneização e breve centrifugação.

Após o processo de marcação, a dupla fita de cDNA foi purificada com o auxílio das *beads* magnéticas, conforme descrito anteriormente. Após a purificação, foram adicionados 25µL de água livre de nuclease a 65°C para aluir a amostra e esta foi então transferida para um novo tubo. A quantificação do cDNA de dupla fita foi realizada utilizando o Espectrofotômetro Nano Drop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA). A concentração de ácidos nucleicos por amostra foi calculada utilizando o

seguinte cálculo: $A_{260nm} \times 50$ (coeficiente de extinção de cDNA de dupla fita) $\times$ fator de diluição = concentração de cDNA de dupla fita em ng/ μ L; a pureza do cDNA de dupla fita foi determinada pela razão de $A_{260/280}$, esta que deve estar entre 1,9-2,1. Todas as amostras apresentaram-se dentro dos padrões exigidos para dar continuidade ao protocolo.

Para a marcação terminal, 6 μ g de cDNA de dupla fita foram utilizados diluídos em um volume de 22,5 μ L. Adicionou-se então, 7,5 μ L do *Terminal Labeling Reaction Master Mix*, seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 37°C por 60 minutos, 93°C por 2 minutos e 4°C por 2 minutos.

- *Hibridização:*

Para o procedimento de hibridização, foram utilizados os 30 μ L do cDNA dupla fita marcados com biotina e adicionados 170 μ L do *Hybridization Master Mix*, contendo controles de qualidade (*Oligo B2*, *bioB*, *bioC*, *bioD*, *cre*), seguido de homogeneização e breve centrifugação, com incubação a 99°C por 5 minutos e 47°C por 5 minutos. Após, foi realizado a inserção deste coquetel (cDNA + reagentes de hibridização) no volume de 200 μ L no Gene Chip® Array conforme orientação do fabricante. Em sequência, os gene chips foram colocados no forno de hibridização (Affymetrix®) com rotação de 60rpm, a 47°C durante 16 horas.

Após as 16 horas de hibridização, os gene chips foram removidos do forno e o coquetel de hibridização foi removido do gene chip. Os gene chips

foram preenchidos com 200 μ L de *Wash Buffer A*, e foram mantidos em temperatura ambiente até o início do processo de lavagem.

Na estação fluídica de lavagem (FS450), foram inseridos 3 diferentes agentes de lavagem, cada um em seu respectivo tubo (600 μ L de *Stain Cocktail 1*, 600 μ L de *Stain Cocktail 2* e 800 μ L *Array Holding Buffer*). O protocolo de lavagem ocorreu de acordo com as orientações do fabricante.

A captura das imagens correspondentes à intensidade de sinal da hibridização foi realizada pelo aparelho Affymetrix Gene Chip Scanner 7000, operado com o auxílio do software Gene Chip Command Console. Toda a área do chip foi inspecionada com o objetivo de identificar a presença de artefatos, como manchas ou riscos. Outros parâmetros foram verificados, tais como a hibridização do Oligo B2 que, além de servir como controle positivo da hibridização, é utilizado pelo software para localizar a “grade” que define a área de cada spot. Foram considerados chips de qualidade satisfatória aqueles que apresentaram o contorno, os cantos e o nome do chip visível, pois essas são as principais regiões relacionadas a hibridização de controle.

4.4.6 Análise dos dados de expressão gênica global

Os dados brutos obtidos pelo Gene Chip Command Console foram inseridos, normalizados e sumarizados utilizando o programa *Expression Console 2.0*(Affymetrix). A normalização visa eliminar o viés técnico, enquanto a sumarização estabiliza os valores por meio da média dos valores de intensidade de sinal para cada conjunto de sondas. O método utilizado

para a normalização foi o RMA (*Robust Multiarray Analysis*), que executa a correção do ruído de fundo, a normalização dos dados e a sumarização das sondas para converter os níveis de intensidade das mesmas em valores de expressão (IRIZARRY et al. 2003). Os valores de $\log^2$ de cada intensidade são obtidos e normalizados utilizando o método de normalização quantile desenvolvido por BOLSTAD et al. (2003) para a obtenção da intensidade média de todas as sondas. Neste mesmo programa, realizou-se um gráfico de Análise de Componente Principal (PCA) onde cada amostra obteve uma média de expressão das sondas sendo então dispostas em um sistema tridimensional de coordenadas.

Após estas etapas de normalização e sumarização, os dados foram inseridos no programa *Affymetrix Transcriptome Analysis Console* (TAC), onde foram realizadas as análises comparativas entre os diferentes grupos estudados (Leucoplasia, Tumor e Normal Adjacente), em um modelo linear utilizando o teste estatístico ANOVA pareado.

4.4.7 Análise *in silico*

Os genes significativamente alterados nas comparações realizadas e detectados no modelo de cancerização (NA<L<T ou NA>L>T) foram submetidos a análises funcionais *in silico*. As redes e vias canônicas foram investigadas utilizando o *Ingenuity Pathways Analysis* (IPA) (Ingenuity Systems, <http://www.ingenuity.com>) e KOBAS 2.0 (**K**EGG **O**rthology **B**ased **A**nnotation **S**ystem, www.kobas.cbi.pku.edu.cn).

A lista de genes encontrada também foi comparada com dados referentes a cinco estudos de análise de expressão gênica em leucoplasias convencionais já publicados em literatura e com um estudo do nosso grupo (dados ainda não publicados). A mesma lista foi também comparada com o banco de dados TCGA (*The Cancer Genome Atlas*, disponível em <http://tcga-data.nci.nih.gov/> - acesso em 19 de outubro de 2015), obtendo dados de sequenciamento de RNA (nível 3). Nessa etapa, 309 carcinomas foram comparados com 30 tecidos não neoplásicos adjacentes de cavidade oral pelo teste t, considerando $P < 0,001$ com FDR $< 0,05$ e FC > 2 .

5 RESULTADOS

5.1 MÓDULO I: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-HISTOPATOLÓGICA DOS PORTADORES DE LVP

5.1.1 Descrição da População Estudada

A média de idade foi de 67 anos (variando de 40 a 84 anos). Houve uma prevalência pelo gênero feminino (18 pacientes, 78,2%) numa proporção de 3,6 mulheres para cada homem. Oito pacientes eram fumantes (34,5%) e dois relataram ingerir bebidas alcoólicas diariamente (8,7%). O tempo médio de seguimento foi de 70 meses com uma média de cinco biópsias por paciente (Tabela 1).

O diagnóstico de LVP foi realizado seguindo os critérios estabelecido por HANSEN et al. (1985). Porém, estes pacientes também foram submetidos aos critérios sugeridos por CERERO-LAPIEDRA et al. (2010), e preencheram os critérios necessários ao diagnóstico clínico (QUADRO 2).

Em relação a tumores em outras regiões, 7 (30,5%) tiveram tumores em outras regiões (exceto boca). Foram identificadas sete diferentes localizações destes tumores, não sendo observado um padrão de ocorrência de tumores em outras áreas do corpo. Interessantemente, 47,7% dos pacientes tem história de câncer em familiares de 1º grau (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas, histórico de outros tumores e história familiar dos pacientes portadores de LVP.

Variáveis	n (%)
Total de casos (n)	23
Idade (média/variação)	67 (40-84)
Gênero (proporção)	3,6: 1
Feminino	18 (78,2%)
Masculino	5 (21,8%)
Tabaco	
Fuma	8 (34,8%)
Não	15 (65,2%)
Álcool	
Sim	2 (8,7%)
Não	21 (91,3%)
Seguimento (média em meses/variação)	70 (2-212)
Biópsias Bucais (total)	113
Média/variação	5 (1-21)
Tumor em outro local	
Sim	7 (30,5%)
Não	16 (69,5%)
Local*	
Pele	2 (22,3%)
Tireoide	1 (11,1%)
Bexiga	1 (11,1%)
Estômago	1 (11,1%)
Cólon	1 (11,1%)
Útero	1 (11,1%)
Mama	1 (11,1%)
Próstata	1 (11,1%)
Histórico Familiar de Câncer (1º Grau)	
Sim	11 (47,8%)
Não	8 (34,8%)
ND	4 (17,4%)

* Dois pacientes apresentaram tumores em 2 outros locais; ND dados não informados na anamnese.

Quadro 2 - Relação dos 23 pacientes incluídos no estudo, segundo os critérios diagnósticos de CERERO-LAPIEDRA et al. (2010).

Caso	Critérios								
	A	B	C	D	E	a	b	c	d
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+		+	+			
3		+	+		+	+	+		+
4	+				+	+		+	
5	+	+	+		+	+		+	+
6	+	+	+		+		+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+		+
8	+		+		+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+		+	+	+	+	+	+	
12	+	+	+		+	+	+	+	+
13	+	+	+		+	+	+		+
14	+	+	+		+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+	+		+
16	+		+		+	+	+		+
17	+				+	+	+	+	
18		+			+	+		+	
19	+	+	+	+	+	+	+		+
20	+	+	+		+	+	+		
21	+	+	+	+	+	+			+
22				+	+		+	+	+
23			+	+	+	+	+	+	+

Legenda: **A.** Lesão leucoplásica com mais de dois sítios orais, que é mais frequentemente encontrada na gengiva, processo alveolar e palato; **B.** Existência de uma área verrucosa; **C.** As lesões se espalham durante o desenvolvimento da doença; **D.** Presença de recorrência em uma área previamente tratada; **E.** Histologicamente, podem ser classificados como tendo de simples hiperqueratose epitelial à hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso ou carcinoma epidermóide oral, seja *in situ* ou infiltrativo; **a.** Uma leucoplasia oral, que ocupa no mínimo 3 cm quando se adiciona todas as áreas afetadas; **b.** Paciente do sexo feminino; **c.** Não tabagista; **d.** Os sinais de evolução da doença devem ter sido observados num período superior a 5 anos.

5.1.2 Descrição das lesões leucoplásicas e cancerização

Os pacientes apresentaram em média 5,5 lesões leucoplásicas (variando de 2 a 12). Nove pacientes apresentaram menos que 5 lesões leucoplásicas e 14 (60,9%) mais que 5. Os locais mais frequentemente

acometidos foram mucosa jugal (91,3%), língua (78,3%) e rebordo alveolar (69,5%). Das 85 biópsias realizadas (excluindo aquelas com diagnóstico de tumor), 19 (22,5%) apresentavam displasia (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das lesões leucoplásicas e presença de displasia.

Variáveis	n (%)
Lesões leucoplásicas	
Total (média/variação)	127 (5,5 / 2-12)
Número de lesões por paciente	
<5	9 (39,1%)
>5	14 (60,9%)
Locais	
Mucosa Jugal	21 (91,3%)
Língua	18 (78,3%)
Rebordo alveolar	16 (69,5%)
Palato	10 (43,5%)
Assoalho bucal	10 (43,5%)
Mucosa labial	9 (39,1%)
Pilar amigdaliano	5 (21,7%)
Gengiva	3 (13,1%)
Peri-oral	1 (4,4%)
Displasia	
Não	66 (77,5%)
Sim	19 (22,5%)
Leve	15 (79,0%)
Moderada	2 (10,5%)
Severa	2 (10,5%)

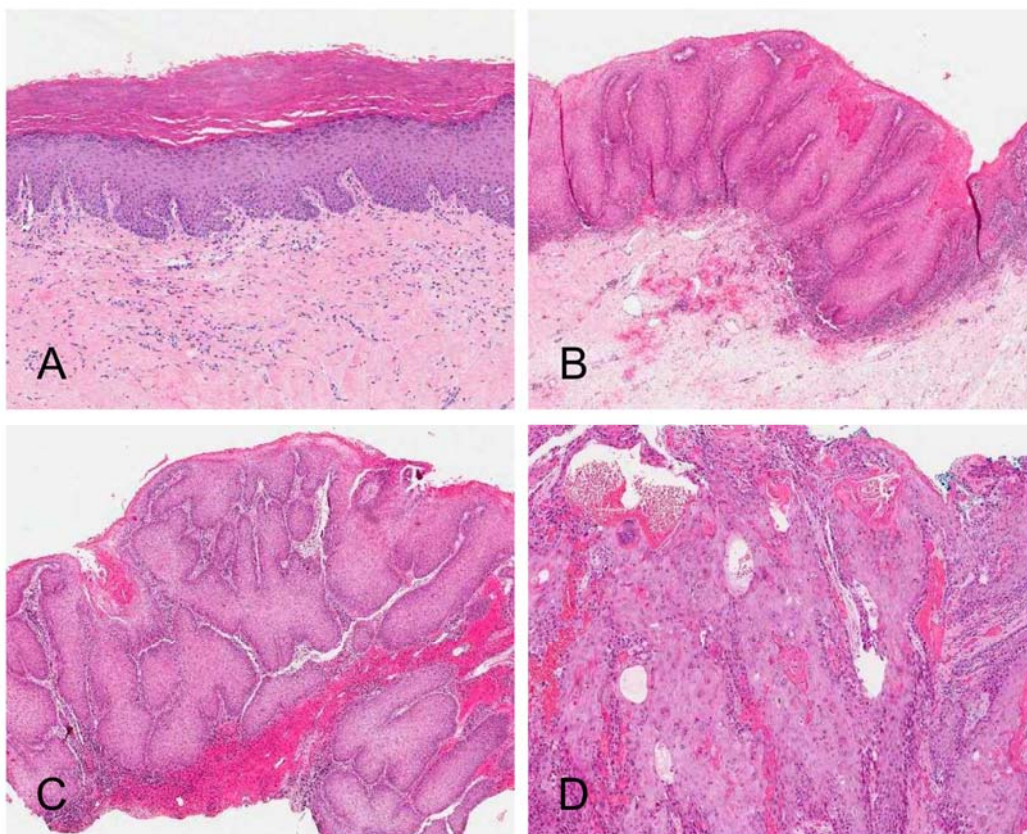
5.1.3 Aspectos clínicos e histopatológicos dos tumores

Dos 23 pacientes, 15 (65,2%) desenvolveram câncer, totalizando 28 tumores. A frequência de tumores variou entre 1 até 6, com uma média de 1,7. Em relação ao número de tumores, 1 paciente apresentou 6 tumores, 1 apresentou 4 tumores, 2 desenvolveram 3 tumores, um apresentou 2 tumores, e 10 pacientes tiveram apenas 1 tumor primário. O local mais acometido da cavidade oral foi a mucosa jugal (30,5%), seguido da língua (27,8%). Histologicamente (Figura 4), o tipo mais frequente foi o CEC (78,5%), com a grande maioria deles sendo tumores bem diferenciados (85%) que não apresentavam invasão perineural ou angiolinfática (92,2% e 100%, respectivamente). Apenas um paciente apresentou metástase linfonodal confirmada histopatologicamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Taxas de cancerização, localização e características dos tumores que se desenvolveram nos pacientes portadores de LVP.

Variáveis	n (%)
Cancerização	
Sim	15 (65,2%)
Não	8 (34,8)
Total de tumores (média/variação)	28 (1,7 / 1-6)
Número de tumores por paciente	
Um	10 (66,6%)
Dois	1 (6,7%)
Três	2 (13,3%)
Quatro	1 (6,7%)
Seis	1 (6,7%)
Locais Tumores¹	
Mucosa Jugal	11 (30,5%)
Língua	10 (27,8%)
Rebordo alveolar	7 (19,5%)
Palato	2 (5,5%)
Assoalho bucal	2 (5,5%)
Mucosa labial	2 (5,5%)
Gengiva	1 (2,8%)
Tipo Histológico	
CEC	22 (78,5%)
CV	6 (21,5%)
Tamanho do Tumor²	
<2 cm	7 (53,8%)
2-4 cm	4 (30,8%)
>4 cm	2 (15,4%)
Espessura do Tumor³	
<0,4 cm	5 (45,5%)
0,4-0,9 cm	2 (18,1%)
>0,9 cm	4 (36,4%)
Grau Histológico⁴	
Bem Diferenciado	17 (85,0%)
Moderadamente Diferenciado	3 (15,0%)
Pouco Diferenciado	0 (0%)
Invasão Perineural²	
Presente	1 (7,7%)
Ausente	12 (92,3%)
Invasão Angiolinfática⁵	
Presente	0 (0,0%)
Ausente	15 (100,0%)
Metástase Linfonodal⁶	
Presente	1 (3,6%)
Ausente	27 (96,4%)

Legenda: CV: carcinoma verrucoso; CEC: carcinoma espinocelular; ¹7 tumores envolveram mais de 1 topografia da cavidade oral; ²Disponível em 13 dos 28 tumores; ³Disponível em 11 dos 28 tumores; ⁴Disponível em 20 dos 28 tumores; ⁵Disponível em 15 dos 28 tumores; ⁶Confirmado histopatologicamente.



Legenda: A – hiperqueratose; B – Hiperplasia verruciforme; C – Carcinoma Verrucoso; D – Carcinoma Espinocelular.

Figura 4 - Estágios histopatológicos da progressão da LVP conforme sugerido por BATSAKIS et al. (1999), observados no Caso 10.

5.1.4 Modalidades de Tratamento dos Tumores e Status atual dos Portadores de LVP

Dos 28 tumores, 11 foram tratados com ressecção cirúrgica associada com reconstrução de enxerto/retalho cutâneo, 12 com ressecção cirúrgica com fechamento primário (destes, 2 fizeram também radioterapia adjuvante), 4 com radioterapia isolada e um radioterapia e quimioterapia concomitantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Descrição das modalidades de tratamentos realizados para os tumores dos portadores de LVP.

Tipos de tratamentos	n (%)
Cirúrgico	23 (82,1%)
Com reconstrução	11 (39,3%)
Sem reconstrução	12 (42,8%)
Esvaziamento Cervical	
Sim	7 (30,4%)
Não	16 (69,6%)
Radioterapia Adjuvante	2 (7,1%)
Não Cirúrgico	5 (17,9%)
Radioterapia Isolada	4 (14,3%)
Radioterapia e Quimioterapia Concomitantes	1 (3,6%)
Total	28 (100%)

Em relação ao seguimento dos pacientes, 20 (86,9%) estão vivos e estão em acompanhamento da LVP, dois pacientes morreram em devido ao tumor em boca e um paciente faleceu devido ao câncer gástrico (Tabela 5).

Tabela 5 - Status atual dos pacientes portadores de LVP.

	n (%)
Vivo com LVP	20 (86,9%)
Óbito pela doença	2 (8,7%)
Óbito por outro câncer*	1 (4,4%)
Total	23 (100,00%)

Legenda: *Câncer gástrico.

5.1.5 Análise das variáveis clínicas e cancerização

Não foi verificada houve associação significativa entre as variáveis testadas. Dentre elas, encontram-se as três principais características (maioria das lesões acometem as mulheres, idade superior a 60 anos, não tabagistas) (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre a idade, gênero e tabagismo com variáveis clínicas categóricas.

		Idade			Gênero			Tabagismo		
		<60	>60	P	Masc	Fem	P	Não	Sim	P
Lesão Mucosa Jugal	não	0	2 (100%)	1.000	0	2 (100%)	1.000	2	0 (0%)	0.526
	sim	7	14 (67%)		5	16 (76%)		13	8 (38%)	
Lesão Gengiva	não	6	14 (70%)	1.000	3	17 (85%)	0.107	12	8 (40%)	0.526
	sim	1	2 (67%)		2	1 (33%)		3	0 (0%)	
Lesão Língua	não	2	3 (60%)	0.621	1	4 (80%)	1.000	3	2 (40%)	1.000
	sim	5	13 (72%)		4	14 (78%)		12	6 (33%)	
Lesão Assoalho Bucal	não	4	9 (69%)	1.000	3	10 (77%)	1.000	9	4 (31%)	0.685
	sim	3	7 (70%)		2	8 (80%)		6	4 (40%)	
Lesão Palato Mole/Duro	não	4	9 (69%)	1.000	3	10 (77%)	1.000	9	4 (31%)	0.685
	sim	3	7 (70%)		2	8 (80%)		6	4 (40%)	
Lesão Mucosa Labial	não	5	9 (64%)	0.657	2	12 (86%)	0.343	9	5 (36%)	1.000
	sim	2	7 (78%)		3	6 (67%)		6	3 (33%)	
Lesão Rebordo	não	2	5 (71%)	1.000	2	5 (71%)	0.621	5	2 (29%)	1.000
	sim	5	11 (69%)		3	13 (81%)		10	6 (38%)	
Lesão Pilar Amigdaliano	não	6	12 (67%)	1.000	5	13 (72%)	0.545	12	6 (33%)	1.000
	sim	1	4 (80%)		0	5 (100%)		3	2 (40%)	
Lesão Peri-Oral	não	7	15 (68%)	1.000	5	17 (77%)	1.000	15	7 (32%)	0.348
	sim	0	1 (100%)		0	1 (100%)		0	1 (100%)	
Mais que 5 lesões	não	3	6 (67%)	1.000	2	7 (78%)	1.000	5	4 (44%)	0.657
	sim	4	10 (71%)		3	11 (79%)		10	4 (29%)	
Histórico Familiar de câncer em parentes de 1º Grau	não	2	5 (71%)	1.000	2	5 (71%)	1.000	4	3 (43%)	0.593
	sim	2	8 (80%)		2	8 (80%)		8	2 (20%)	
Outro Tumor Primário	não	6	10 (63%)	0.366	2	14 (88%)	0.142	9	7 (44%)	0.345
	sim	1	6 (86%)		3	4 (57%)		6	1 (14%)	

Legenda: P: teste exato de Fisher; Masc: Masculino; Fem: Feminino.

Para analisar a associação estatística entre as variáveis clínicas e a cancerização das LVP, foi utilizado o test de Log Rank, onde foi possível observar uma associação positiva entre o hábito tabagista e a transformação maligna nesta casuística (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre as variáveis clínicas e cancerização das lesões leucoplásicas dos pacientes portadores de LVP.

Variáveis	Taxa de cancerização	P (Log Rank)
Idade		
< 60	3/7 (43%)	0,502
> 60	12/16 (75%)	
Gênero		
Feminino	13/18 (72%)	0,629
Masculino	2/5 (40%)	
Tabagismo		
Sim	7/8 (88%)	0,015
Não	8/15 (53%)	
Histórico Familiar de Câncer 1º Grau*		
Sim	5/10 (50%)	0,278
Não	5/7 (71%)	
Local Lesão Mucosa Jugal		
Sim	15/21 (71%)	0,255
Não	0/2 (0%)	
Local Lesão Gengiva		
Sim	1/3 (33%)	0,177
Não	14/20 (70%)	
Local Lesão Língua		
Sim	12/18 (67%)	0,57
Não	3/5 (60%)	
Local Lesão Assoalho Bucal		
Sim	8/10 (80%)	0,939
Não	7/13 (54%)	
Local Lesão Palato Mole/Duro		
Sim	7/10 (70%)	0,911
Não	8/13 (62%)	
Local Lesão Mucosa Labial		
Sim	5/9 (56%)	0,851
Não	10/14 (71%)	

Cont./Tabela 7

Variáveis	Taxa de cancerização	P (Log Rank)
Local Lesão Rebordo		
Sim	12/16 (75%)	0,055
Não	3/7 (43%)	
Local Lesão Pilar Amigdaliano		
Sim	5/5 (100%)	0,596
Não	10/18 (56%)	
Local Lesão Peri-Oral		
Sim	1/1 (100%)	0,131
Não	14/22 (64%)	
Mais que 5 leucoplasias†		
Sim	10/14 (71%)	0,764
Não	5/9 (56%)	
Mais que 1 biópsia realizada		
Sim	11/17 (65%)	0,442
Não	4/6 (67%)	
Tratamento lesões leucoplásicas#		
Sim	3/5 (60%)	0,251
Não	12/18 (67%)	

Legenda: * 5 prontuários não apresentavam relatos deste dado; † Dicotomização arbitrária;
Tratamentos realizados: crioterapia (n=3), laser de CO2 (n=1), ácido retinóico (n=1).

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para demonstrar o tempo de progressão para o câncer dos pacientes portadores de LVP (Figura 5A). É possível verificar que em um período de 60 meses, houve cancerização de aproximadamente 65% dos pacientes. Entretanto, a média geral de tempo para cancerização dos 15 pacientes foi de 20,5 meses.

Na Figura 5B é possível observar a diferença de cancerização entre tabagistas e não tabagistas ($P=0,015$). Onde estes, apresentaram um tempo de cancerização menor (até 40 meses) quando comparados aos não tabagistas (até 100 meses).

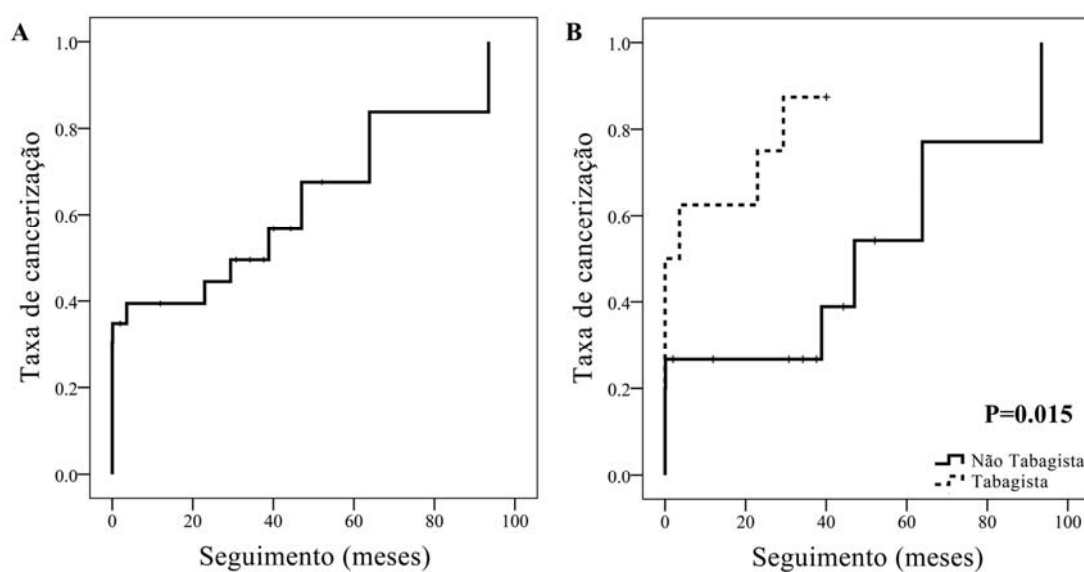


Figura 5 - Análise de Kaplan-Meier para cancerização. **A:** Disposição do tempo de cancerização para os 15 casos confirmados; **B:** Diferença entre tabagistas e não tabagistas para o tempo de cancerização (Teste de log Rank).

5.2 MÓDULO II: ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA GLOBAL DE LVP

O perfil de expressão gênica da LVP foi avaliado pela plataforma HTA 2.0 (Affymetrix), de modo a comparar as lesões leucoplásicas (**L**) com os tumores originados das respectivas lesões (**T**) e tecidos não neoplásicos adjacentes (**NA**). Neste módulo estão incluídas 18 amostras pareadas, referentes a seis pacientes. Os dados demográficos destes pacientes estão dispostos na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados demográficos dos pacientes portadores de LVP avaliados pelos métodos moleculares.

	Grupo teste
Casos (n)	6
Idade (média/variação)	74 (67-84)
Gênero	
Feminino	5 (83,3%)
Masculino	1 (16,7%)
Uso de Tabaco	
Sim	2 (33,3%)
Não	4 (66,7%)
Consumo de Álcool	
Sim	0 (0%)
Não	6 (100%)
Seguimento (média em meses/variação)	71 (10-141)
Biópsias (média/variação)	8 (3-21)
Lesões leucoplásicas	
Total (média/variação)	39 (6,5 / 4-12)
Local das lesões leucoplásicas	
Mucosa Jugal	6 (100%)
Língua	4 (66,7%)
Rebordo alveolar	5 (83,3%)
Assoalho bucal	4 (66,7%)
Palato	3 (50%)
Mucosa labial	3 (50%)
Pilar amigdaliano	0 (0%)
Gengiva	0 (0%)
Peri-oral	0 (0%)
Tumores*	
Total (média/variação)	15 (2,5 / 1-5)
Tipo Histológico	
CEC	11 (73,3%)
CV	4 (26,7%)
Local dos Tumores	
Mucosa Jugal	7 (33%)
Rebordo alveolar	3 (14,3%)
Língua	5 (23,9%)
Palato	2 (9,5%)
Mucosa labial	2 (9,5%)
Gengiva	0 (0%)
Assoalho bucal	2 (9,5%)

Legenda: CEC: carcinoma espinocelular; CV: carcinoma verrucoso; *Tumores que se desenvolveram em áreas de LVP.

5.2.1 Verificação da reprodutibilidade do método

Primeiramente, foi verificada a reprodutibilidade do método de análise de expressão gênica em larga escala pelo uso de réplicas técnicas. Nessa etapa preliminar, foi realizada a análise de um paciente em duplicatas, englobando a margem normal adjacente (NA), uma leucoplasia (L1) que posteriormente apresentou cancerização, outra leucoplasia (L2) distinta que não evoluiu para câncer e o tumor (T) que se desenvolveu da L1.

Utilizando o método PCA foi possível observar uma grande semelhança dos resultados entre as réplicas e discrepância entre os diferentes tipos de tecidos estudados (Figura 6).

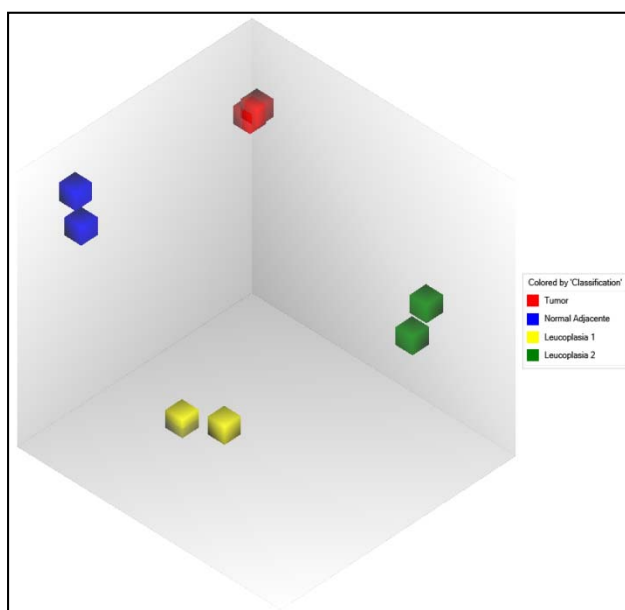


Figura 6 - Análise de componente principal (PCA) das réplicas técnicas incluídas no estudo. A figura indica o padrão de distribuição das amostras de acordo com a média de expressão das sondas, sendo possível observar que as duplicatas técnicas se mantiveram unidas. **Valores:** PCA1: 27,9%; PCA2: 18,74%; PCA3: 15,3%.

Com estes resultados preliminares, foi possível verificar a viabilidade da técnica proposta utilizando as amostras de tecidos fixados em formalina e em blocos de parafina.

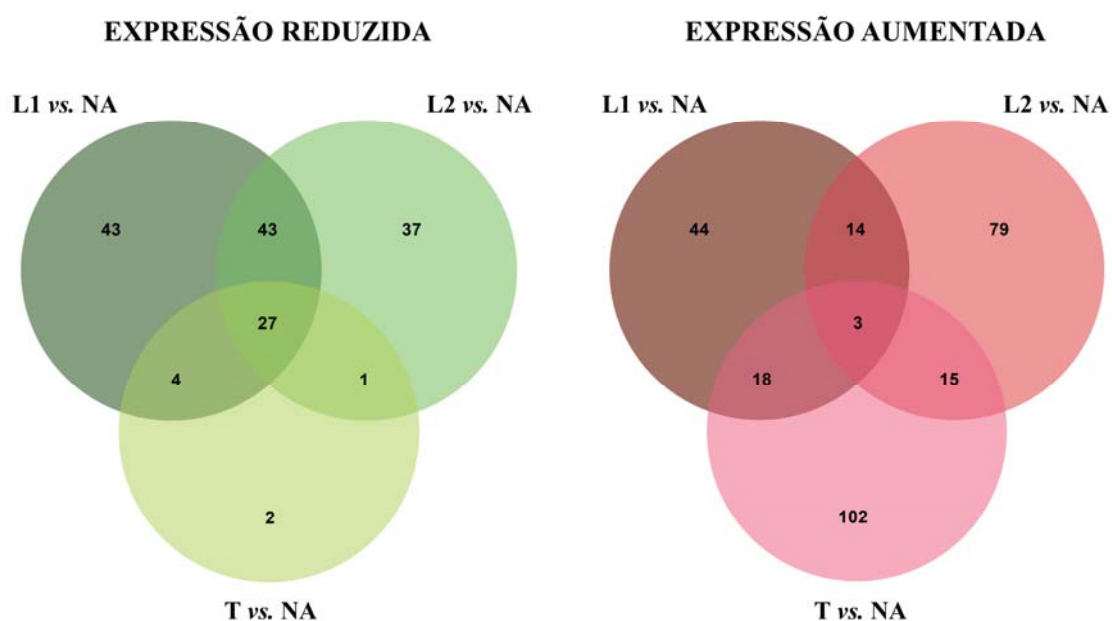
5.2.2 Comparação do perfil de expressão de leucoplasias distintas de um mesmo paciente

A identificação de genes diferencialmente expressos foi realizada baseada no critério de *Fold Change* (FC) superior a duas vezes ($FC > 2$) para as comparações possíveis. A relação destes genes está detalhada no Anexo 3. A comparação entre **L1**, **L2** e **T** com **NA** revelou um número semelhante de genes alterados: 174 genes diferencialmente expressos no tumor, 196 na leucoplasia 1 e 222 na leucoplasia 2. Estes dados revelaram a presença de um significativo número de alterações na etapa anterior a cancerização. Curiosamente, as L demonstraram um perfil distinto entre elas, apresentando 168 genes diferencialmente expressos (Tabela 9), corroborando com o resultado anterior de PCA (Figura 6). A Figura 7 representa o número de genes compartilhados nas diferentes comparações entre L1, L2 e T contra o NA.

Tabela 9 - Número de genes diferencialmente expressos na comparação entre os diferentes tecidos.

Comparação	Número de genes diferencialmente expressos*		
	Expressão diminuída	Expressão aumentada	Total
<i>Tumor</i> vs Normal	35	139	174
<i>Leucoplasia1</i> vs Normal	117	79	196
<i>Leucoplasia2</i> vs Normal	109	113	222
<i>Tumor</i> vs <i>Leucoplasia 1</i>	44	196	240
<i>Tumor</i> vs <i>Leucoplasia 2</i>	77	174	251
<i>Leucoplasia 1</i> vs <i>Leucoplasia 2</i>	91	77	168

Legenda: **Fold Change*: <-2 ou > 2. Itálico: classe de tecido definido como expressão diminuída ou aumentada na análise de *foldchange*.



Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: tecido normal adjacente; vs: versus.

Figura 7 - Diagrama de *Venn* ilustrando os genes identificados entre os diferentes tecidos quando comparados ao tecido normal adjacente.

5.2.3 Comparação entre o perfil de expressão de L, T e NA

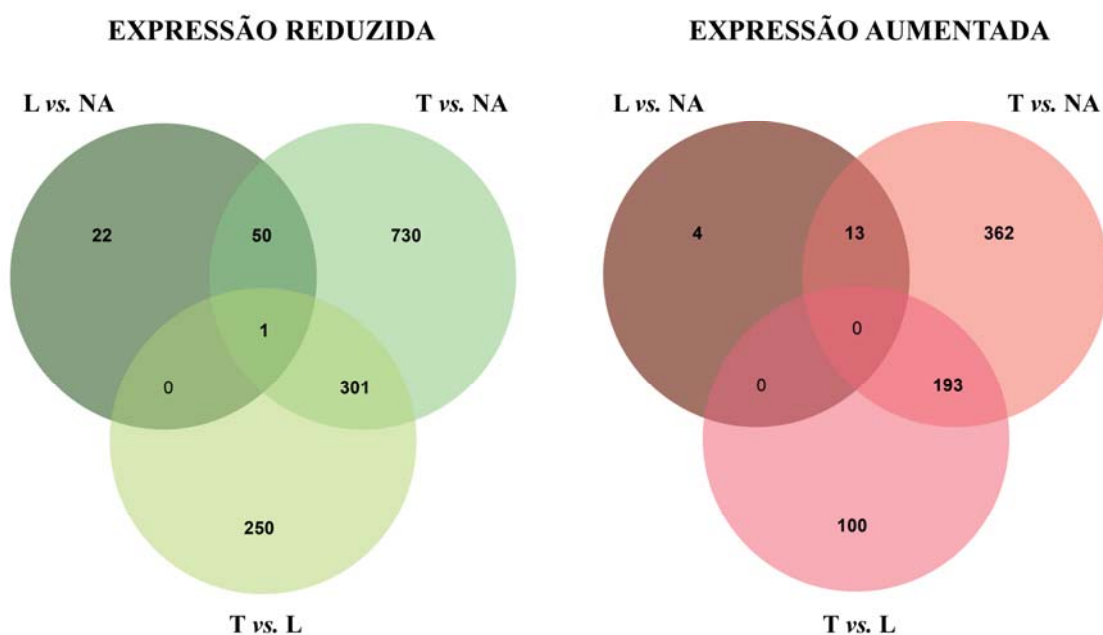
Nessa análise, foram incluídas as leucoplasias (n=6), tecido normal adjacente (n=6) e tumores (n=6) que se desenvolveram a partir das leucoplasias de cada um dos pacientes, totalizando 18 amostras.

Foi realizado um teste estatístico pelo programa TAC (teste de ANOVA pareado), adotando o critério de $P < 0,05$ e $FC > 1.5$. Esta análise resultou na identificação de 2.428 genes diferencialmente expressos nas comparações testadas (Anexo 4). Foram identificados 1.650 genes diferencialmente expressos nos tumores em relação às amostras normais (568 apresentaram expressão aumentada e 1.082 reduzida), 90 genes diferencialmente expressos nas leucoplasia sem relação às amostras normais (17 com expressão aumentada e 73 reduzida) e 845 nos tumores em relação às leucoplasias (293 com expressão aumentada e 552 reduzida) (Tabela 10). A Figura 8 ilustra o número de genes compartilhados nas diferentes comparações (L versus NA; T versus NA e T versus L).

Tabela 10 - Total de genes diferencialmente expressos entre todas as comparações (NA versus L versus T).

Comparação	Número de genes diferencialmente expressos*		
	Expressão diminuída	Expressão aumentada	Total
<i>Leucoplasia vs Normal</i>	73	17	90
<i>Tumor vs Leucoplasia</i>	552	293	845
<i>Tumor vs Normal</i>	1082	568	1650

Legenda: *ANOVA pareado $P < 0,05$; *Fold Change* < -1,5 ou >1,5. Itálico: classe de tecido definido como expressão diminuída ou aumentada na análise de *foldchange*.

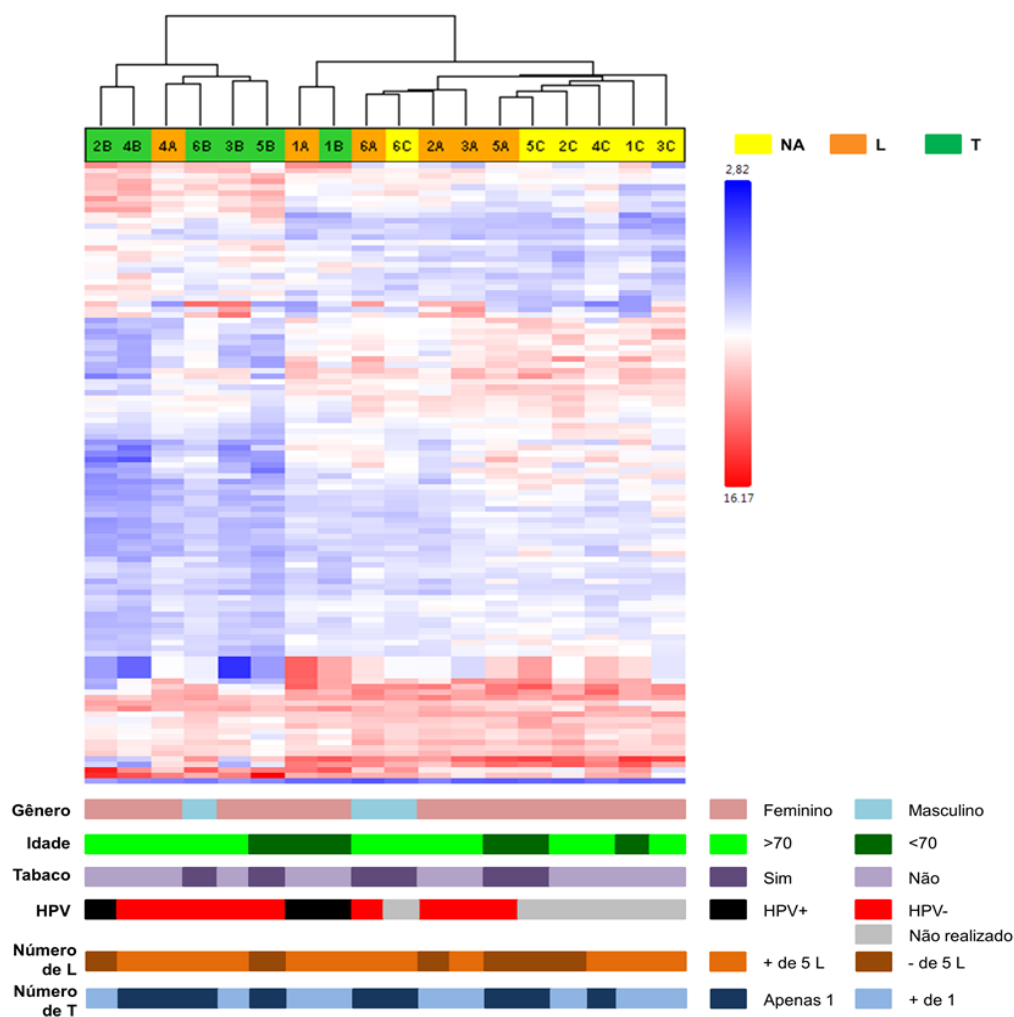


Legenda: L: leucoplasia; NA: tecido normal adjacente; T: tumor.

Figura 8 - Diagrama de *Venn* ilustrando os genes identificados entre os três diferentes tecidos.

A análise de agrupamento hierárquico supervisionado (utilizando as 2.428 sondas identificadas pelo teste ANOVA) revelou dois grupos moleculares distintos. O primeiro agrupamento foi composto quase exclusivamente por amostras tumorais (5/6 T e 1/6 L), enquanto o segundo foi caracterizado pela presença predominante de amostras não malignas (1/6 T, 5/6 L e 6/6 NA). Interessantemente, as amostras que não se agruparam de maneira esperada, tenderam a se unir com a amostra tumoral/leucoplasia do mesmo paciente. Isso pode ser observado com as amostras 1B (tecido tumoral) que ficou no agrupamento não neoplásico e unida a amostra de tecido leucoplásico do respectivo paciente (1A), com a amostra 4A (tecido leucoplásico) que ficou no agrupamento dos tumores ao

lado da amostra tumoral (4B) do mesmo paciente. E também foi observado um posicionamento não esperado de uma amostra de tecido normal adjacente (6C) no agrupamento das leucoplasias unida a sua respectiva amostra de tecido leucoplásico (Figura 9). Nesta figura, pode-se também observar variáveis clínicas de cada paciente. Não foi possível notar um padrão entre estas variáveis e os agrupamentos gerados pelos dados de expressão gênica.



Legenda: Primeira linha indica os casos de leucoplasias em Laranja (1A até 6A), os tumores em verde (1B até 6B) e o tecido normal adjacente em amarelo (1C até 6C); HPV: Vírus do papiloma humano; L: leucoplasia; T: tumor; NA: tecido normal adjacente.

Figura 9 - Análise de agrupamento hierárquico supervisionado dos dados de expressão gênica global (ANOVA-pareado). Na parte inferior da figura estão apresentadas cinco variáveis clínicas e os resultados da genotipagem do HPV.

A genotipagem do HPV foi realizada nas amostras de leucoplasias e tumores. Como pode ser observado na Figura 9, três amostras foram positivas para o HPV de alto risco, 1 amostra de L e duas de T: 1A (HPV 16), 1B (HPV 31) sendo do mesmo paciente; e 2B (HPV 16).

5.2.4 Alteração na expressão de genes durante a história natural da LVP e cancerização

Com o objetivo de identificar alterações que pudessem contribuir para a progressão tumoral, foi realizada uma nova análise utilizando inicialmente as 2.428 sondas identificadas previamente (ANOVA $P < 0,05$). Foi estabelecido um critério de FC maior que 1,5 para cada comparação, de forma linear com a progressão natural da doença. Essa comparação revelou 72 transcritos, 27 apresentando aumento e 45 com redução de expressão segundo o modelo de progressão $NA < L < T$ ou $NA > L > T$ (Tabela 11).

Tabela 11 - Genes codificadores de proteína diferencialmente expressos no modelo de progressão linear: $NA < L < T$ ou $NA > L > T$.

Símbolo do Gene	Nome do Gene	FC NA vs. L	FC L vs. T	FC NA vs. T	P*
<i>DSG1</i>	Desmogleína1	-2,2	-33,4	-72,1	0,026
<i>DSC3</i>	Desmocolina3	-2,8	-5,7	-15,7	0,019
<i>DCN</i>	Decorina	-2,0	-5,2	-10,3	0,024
<i>CFH</i>	Fator H Complemento	-1,8	-5,1	-9,0	0,023
<i>ITM2B</i>	Proteína de Membrana Integral 2B	-1,7	-3,3	-5,7	0,029
<i>ARHGEF12</i>	Fator de Troca de Nucleotídeo Guanina (GEF) 12	-1,6	-3,3	-5,2	0,019
<i>GJA1</i>	Proteína de Junção, Alfa 1, 43kDa	-2,0	-2,5	-5,1	0,031
<i>YBX3</i>	Proteína 3 de Ligação à Caixa Y	-2,0	-2,5	-5,1	0,015
<i>IGFBP5</i>	Fator de Crescimento de Insulina-símile de Ligação a Proteína 5	-2,2	-2,0	-4,5	0,026
<i>DST</i>	Distonin	-1,8	-2,4	-4,4	0,009
<i>CLK1</i>	Quinase1 CDC-símile	-1,7	-2,2	-3,6	0,027

Cont./Tabela 11

Símbolo do Gene	Nome do Gene	FC NA vs. L	FC L vs. T	FC NA vs. T	P*
<i>SPARCL1</i>	SPARC-símile 1 (hevin)	-2,1	-1,7	-3,5	0,028
<i>COL14A1</i>	Colágeno, Tipo XIV, Alfa 1	-1,5	-2,2	-3,4	0,042
<i>SFRP2</i>	Proteína 2 Secretada Frizzled-relacionada	-1,9	-1,8	-3,4	0,028
<i>DOCK1</i>	Dedicado a Citocinese 1	-1,5	-2,1	-3,1	0,005
<i>MKL2</i>	MKL/miocardin-símile 2	-1,6	-2,0	-3,1	0,008
<i>MYL9</i>	Miosina, Cadeia Leve 9, Reguladora	-1,9	-1,6	-3,0	0,040
<i>KTN1</i>	Cinectina1 (Receptor de Cinesina)	-1,5	-1,9	-2,9	0,045
<i>KIAA1109</i>	KIAA1109	-1,6	-1,8	-2,8	0,019
<i>ZRANB2</i>	Dedo de Zinco, domínio RAN de ligação contendo 2	-1,5	-1,9	-2,8	0,023
<i>UTRN</i>	Utrofina	-1,5	-1,7	-2,6	0,046
<i>ZC3H13</i>	Dedo de zinco tipo CCCH contendo 13	-1,5	-1,7	-2,6	0,038
<i>RAD50</i>	RAD50 homólogo, Proteína de Reparo de Quebra de Fita Dupla	-1,5	-1,7	-2,5	0,009
<i>PCM1</i>	Material Pericentriolar1	-1,5	-1,6	-2,5	0,009
<i>PLA2R1</i>	Receptor 1 da Fosfolipase A2, 180kDa	-1,5	-1,6	-2,5	0,030
<i>FAM32A</i>	Família com Similaridade de Sequência 32, Membro A	-1,5	-1,7	-2,5	0,041
<i>NUDT21</i>	Nudix (difosfato de nucleosídeo ligado na porção X)-tipo Motif 21	-1,5	-1,5	-2,3	0,031
<i>ZFP36L1</i>	Proteína-símile 1 de dedo RING ZFP36	-1,5	-1,5	-2,3	0,043
<i>SOD1</i>	Superóxido Dismutase1, solúvel	-1,5	-1,5	-2,1	0,014
<i>OR5AU1</i>	Receptor Olfativo, Família 5, Subfamília AU, Membro 1	1,5	1,5	2,3	0,016
<i>CD79A</i>	Molécula CD79a, Alfa- imunoglobulina Associada	1,6	1,5	2,3	0,036
<i>CXCL13</i>	Quimiocina (Motif C-X-C) ligante 13	1,5	1,7	2,4	0,047
<i>OR6C1</i>	Receptor Olfativo, Família 6, Subfamília C, Membro 1	1,5	2,0	3,0	0,038
<i>OR51B4</i>	Receptor Olfativo, Família 51, Subfamília B, Membro 4	1,6	2,6	4,3	0,009
<i>OR2W1</i>	Receptor Olfativo, Família 2, Subfamília W, Membro 1	1,6	3,6	5,6	0,046

Legenda:*P derivado do teste ANOVA pareado para todas as condições; FC: *Fold Change*; L: leucoplasia; NA: tecido normal adjacente; T: tumor.

Essa lista de genes apresentada na Tabela 11 foi utilizada para a investigação de vias canônicas. Foi possível identificar cinco vias comuns a dois programas utilizados, o IPA e KOBAS 2.0 ($P < 0.05$), a maior parte delas relacionadas com adesão celular e citoesqueleto (Tabela 12).

Tabela 12 - Vias canônicas alteradas observadas na análise molecular *in silico* realizadas utilizando o IPA e o KOBAS 2.0.

Vias Canônicas Alteradas - IPA	Moléculas	P-Valor	Vias relacionadas - KOBAS 2.0
Sinalização de RhoA	<i>KTN1, ARHGEF12, MYL9</i>	0,001	REACT_19184 ($P=0.020$), REACT_14797 ($P=0.032$)
Sinalização de Junções Oclusivas	<i>YBX3, MYL9, NUDT21</i>	0,004	hsa04530 ($P=0.030$)
Sinalização do Citoesqueleto de Actina	<i>ARHGEF12, MYL9, DOCK1</i>	0,008	hsa04810 ($P=0.009$)
Sinalização de Fosfolipase C	<i>ARHGEF12, MYL9, CD79A</i>	0,010	-
Sinalização Alterada de Células T e B em Artrite Reumatóide	<i>CXCL13, CD79A</i>	0,011	-
Sinalização de CXCR4	<i>MYL9, DOCK1</i>	0,032	-
Sinalização de Wnt/ β -catenina	<i>SFRP2, GJA1</i>	0,039	-
Sinalização de RhoGDI	<i>ARHGEF12, MYL9</i>	0,041	REACT_19184 ($P=0.020$), REACT_14797 ($P=0.032$)
Fibrose hepática / Ativação de Células Hepáticas Estreladas	<i>IGFBP5, MYL9</i>	0,045	-
Sinalização de Orientação Axonal	<i>ARHGEF12, MYL9, DOCK1</i>	0,046	REACT_18266 (0.045)
Sinalização de ILK	<i>MYL9, DOCK1</i>	0,047	-
Adesão de Agranulócito e Diapedese	<i>CXCL13, MYL9</i>	0,048	-
Sinalização de Trombina	<i>ARHGEF12, MYL9</i>	0,049	-

Legenda: P derivado do teste exato de Fisher; IPA: *Ingenuity Pathways Analysis*.

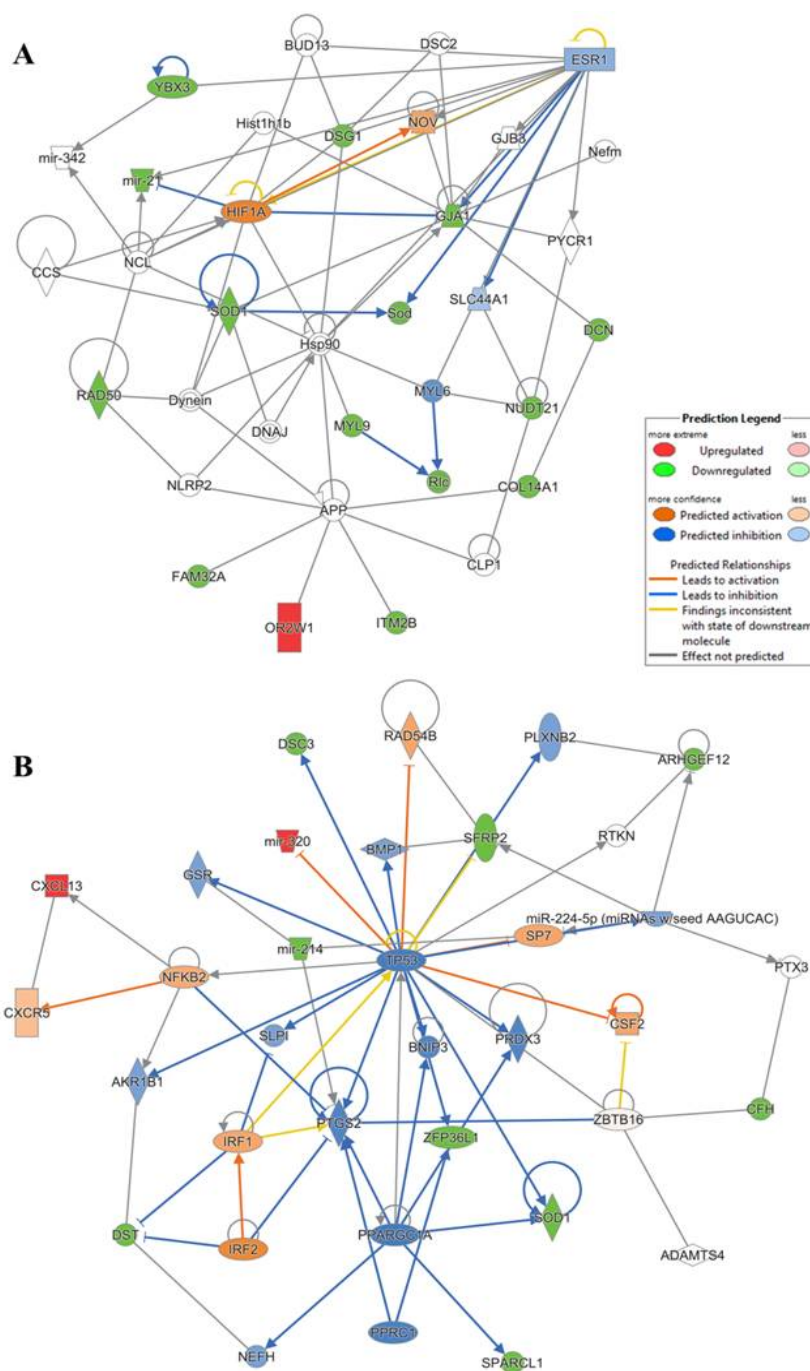
Curiosamente, uma análise de funções biológicas e doenças relacionadas pelo IPA reconheceu o câncer de cabeça e pescoço como a mais significativa ($P < 0,001$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Predição de processos patológicos relacionados à lista de genes pela análise molecular *in silico* realizada no IPA.

Doenças ou Funções Relacionadas	P-Valor	Moléculas
Câncer de Cabeça e Pescoço	P<0,001	<i>COL14A1, CXCL13, DCN, DST, GJA1, IGFBP5, KIAA1109, KTN1, mir-21, mir-214, mir-320, PCM1, PLA2R1, SFRP2, UTRN</i>
Demência Familiar Britânica	P<0,001	<i>ITM2B, SOD1</i>
Movimento Celular	P<0,001	<i>ARHGEF12, CFH, CXCL13, DCN, DOCK1, DST, GJA1, IGFBP5, mir-21, mir-214, mir-320, PCM1, PLA2R1, SFRP2, SOD1, SPARCL1, UTRN</i>
Morte do Organismo	P<0,001	<i>ARHGEF12, CFH, CLK1, DCN, DOCK1, DSC3, GJA1, IGFBP5, mir-21, MKL2, PLA2R1, RAD50, SFRP2, SOD1, TRPS1, UTRN, YBX3, ZFP36L1</i>
Miosite de Corpos de Inclusão	P<0,001	<i>mir-21, mir-214, mir-320</i>
Morfologia Anormal do Cone Arterial	P<0,001	<i>DOCK1, GJA1</i>
Estágio Intermediário da Síndrome de Netherton	P<0,001	<i>DSC3, DSG1</i>
Miopatia Esquelética	P<0,001	<i>GJA1, mir-21, mir-214, mir-320, SOD1, UTRN</i>
Poliomiosite	P<0,001	<i>mir-21, mir-214, mir-320</i>
Desenvolvimento do Músculo Estriado	P<0,001	<i>GJA1, IGFBP5, mir-21, MKL2, UTRN</i>

Legenda: P derivado do teste exato de Fisher.

As duas principais redes moleculares compreendendo esses genes foram relacionadas pelo programa IPA a doenças neurológicas, morte e sobrevivência e comprometimento celular e ao desenvolvimento de tecido, crescimento, proliferação e movimento celular. Além do mais, um status de inibição dos genes *ESR1* e *TP53* foram preditos nas redes de interações moleculares (Figura 10).



Legenda: As linhas representam as relações preditas, sendo que a linha laranja conduz à ativação, a linha azul conduz à inibição, a linha amarela sugere achados inconsistentes e a cinza representa efeito não predito. As cores dentro das figuras geométricas indicam a expressão gênica aumentada (vermelho) ou diminuída (verde) e a predição de ativação (laranja) ou inibição (azul) das relações intergênicas.

Figura 10 - Análise de redes moleculares de genes com predição em estado de inibição realizada pelo IPA. Figura A: gene *ESR1*; Figura B: gene *TP53*.

5.2.5 Comparação dos achados com dados externos

Os 35 genes codificadores de proteína detectados no modelo de progressão (tecidos não alterados até malignidade) de pacientes com LVP detectados no presente estudo foram comparados com dados de outras cinco publicações que avaliaram análises transcriptômicas em leucoplasias (Quadro 3). Entretanto, nenhum destes genes foi anteriormente associado com leucoplasias convencionais ou LVP.

Quadro 3 - Genes diferencialmente expressos descritos em leucoplasias convencionais (não LVP) publicados em literatura.

Estudo	Comparações	Técnica	Expressão Aumentada	Expressão Diminuída
ODANI et al. (2006)	5 Leucoplasias versus 2 CEC	Gene Chip®, Affymetrix) (8.800 genes)	<i>CLSP, K10, K2e, LOR, GLRX, HAL, ARG1, PTPRZ1</i>	<i>CEACAM5, CLDN7, RAI3, CEACAM6, PSCA, SCEL, ECM1, ESE-1, IL-1 RA, RHCG</i>
KONDOH et al. (2007)	27 CEC versus 19 Leucoplasias	Intelli Gene HS Human (16.600 sondas)	<i>CXCL10, LAMC2, FST317, IGJ, RBP1, PTHLH, TGFB1, EPSTI1, IFI44, IFIT3, USP18, CA2</i>	<i>MGP, NR2F2, SLIT3, KRT1, KRT13, PRELP, C1orf10, FOSB, DPT, TG3, FXVD6, MFAP4, DPYSL3, CLU, CRIP1</i>
KURIBAYA SHI et al. (2009)	Leucoplasias com displasia severa (n=5) versus leucoplasias com displasia leve (n=5)	(Ace Gene® Human 30K (29.952 genes)	<i>KIA1632, SLC25A11, SEPX1, ANXA13, MC2R, FPGS, SLC7A4, BCAN, DBNDD2, TCL1B, RABAC1, PDE6H, PGAM5, TXN1P, CSNK1G2, FZR1</i>	não selecionados*

Cont./Quadro 3

SAINTIGNY et al. (2011)	Leucoplasias com cancerização (n=35) versus leucoplasias sem cancerização (n=51)	Gene Chip® Human Gene 1.0 ST Array (36.079 transcritos; Affimetrix)	<i>CNS1S2A, CCDC11, ENST00000391004, ENST0000387867, KCNMB2, MKNK1, NC_001907, ENS00000385892, PDK1, MED14, PTK2, NA, ENST00000387096, RNU2-1</i>	<i>AK128090, OR4B1, has-mir-101-1, STAT6, SNCA, PLEKHA9, ENST0000387793, SNRPA1, CYP2G1P, ENST0000386651, ENST0000387011, ENST0000410285, CNO, ENST00000365398, ENST00000384255</i>
	Tecido normal (n=5) versus leucoplasia (n=20) versus leucoplasias com transformação maligna (n=5)	Análise <i>in silico</i> - Dados do Gene Expression Omnibus (GEO) - GSE26549 Dataset	<i>TP53, EGFR, RARA, SRC, BRAF, TOP1, STAT3, SFRP1, RAF1, STAT1, LEPR, STAT5A, PCBP2, HNRNPD, PDGFRB</i>	<i>PDGFRA, NCL, PRKACA, NR3C1, CSNK2A1, FZD6, INSR, PTPN11, JAK2, WNT4, RAP1A, SNX1, PTPN2, PABPC1, POU2F1</i>
ZHU et al. (2015)				

Legenda: *Os genes com expressão diminuída não foram selecionados pelos autores para as análises.

Também foram utilizados dados não publicados de nosso grupo, que comparou o transcriptoma (plataforma Agilent 4x40k) de leucoplasias com a mucosa contralateral pareada de 16 pacientes. Nessa abordagem, *NUDT21* e *FAM32A* também foram encontrados como expressão diminuída em leucoplasias convencionais (FC=-1,7 e FC=-2,1, respectivamente) (ALMEIDA 2013). Verificando os mesmos 35 genes pelo banco de dados do TCGA de pacientes com carcinoma de cavidade oral não relacionados à LVP, também foi observada maior expressão de *CXCL13* (FC=10,2) e menor expressão de *UTRN*, *COL14A1*, *SPARCL1* e *IGFBP5* (FC=-2,2, FC=-2,5, FC=-3,1 e FC=-3,7, respectivamente) nos T em relação ao NA (dentre 3.198 genes com $P < 0.001$ FDR < 5% e FC > 2).

6 DISCUSSÃO

6.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-HISTOPATOLÓGICA DOS PORTADORES DE LVP

Desde sua primeira descrição em 1985, HANSEN et al., diversos autores procuraram investigar a população acometida e identificar possíveis fatores associados a cancerização destas lesões (SILVERMAN e GORSKY 1997; FETTIG et al. 2000; BAGAN et al. 2004; MORTON et al. 2007; GANDOLFO et al. 2009; BAGAN et al. 2011). Diferentemente, outros autores (CERERO-LAPIEDRA et al. 2010; CARRARD et al. 2013) investigaram as características clínicas e histopatológicas com o intuito de descobrir um conjunto de características peculiares e assim, criar critérios para o diagnóstico da LVP. Os 23 casos apresentados neste estudo foram aplicados e preencheram os critérios de HANSEN et al. (1985) e agrupados de acordo com CERERO-LAPIEDRA et al. (2010) (Quadro 2). Contudo, ainda não há um consenso na literatura quanto a estes critérios, devendo haver mais estudos e debates sobre critérios para diagnóstico da LVP. Ainda neste aspecto, alguns trabalhos mostram a evolução da LVP a partir de lesões liquenóides (MÜLLER 2011; LOPES et al. 2015; GARCIA-POLA et al. 2016).

No presente estudo, houve uma prevalência pelo sexo feminino (78,2%) com idade média de 67 anos, que foram acompanhados por um

longo período (média de 70 meses). Corroborando assim, com os dados da literatura (BAGAN et al.2010; ABADIE et al. 2015; OTTAVIOLI et al. 2016). A realização de biópsias incisionais em áreas suspeitas é mandatória para a confirmação ou exclusão da cancerização, e devem ser realizadas sempre que forem observadas alterações clínicas sugestivas de malignidade. Nesta casuística, foram realizadas 113 biópsias (média 5 por paciente). Esta prática clínica é sugerida por diversos autores (SILVERMAN e GORSKY 1997; GANDOLFO et al. 2009; BAGAN et al. 2011) e enfatizam que no mínimo uma biópsia deve ser realizada para a complementação diagnóstica.

Diversos autores relatam baixa prevalência de tabagistas, apresentando pequenas diferenças entre revisões, média de 35,3% (PENTENERO et al. 2014) e 34,78% (ABADIE et al. 2015). Neste estudo, foram obtidos resultados semelhantes, pois 34,8% relataram o uso diário e regular de tabaco. Com relação ao etilismo, dois dos 23 pacientes (8,7%) relataram beber regularmente. Diferentemente, GANDOLFO et al. (2009) relataram uma taxa de 25,5% de pacientes que consumiam bebidas alcoólicas. De uma forma geral, não é bem estabelecido a participação do tabaco e álcool como fator determinante na transformação maligna das lesões leucoplásicas. Interessantemente, nossos dados apontam uma associação significativa ($P=0,015$) entre a cancerização da LVP e o tabagismo, sendo que dos 8 fumantes, 7 apresentaram transformação maligna. Estes pacientes tabagistas tiveram uma curva de cancerização mais acentuada quando comparados aos não fumantes (Figura 5 – Método de Kaplan-Meyer, teste de log rank). Os carcinógenos do tabaco podem

ocasionar alterações genéticas, que podem iniciar ou ocasionar a progressão da carcinogênese. Tumores de cabeça e pescoço em pacientes tabagistas apresentam muitas alterações genéticas quando comparados a pacientes não tabagistas (BRENNAN et al. 1995; KOCH et al. 1999; URASHIMA et al. 2013). Este dado sugere que, o tabagismo pode estar atuando como um agente acelerador do processo de carcinogênese da LVP.

O histórico familiar de câncer não tem sido identificado como fator de risco para desenvolvimento da LVP. No entanto, já foram observados associação significativa entre o risco de desenvolvimento de tumores de cabeça e pescoço e histórico familiar de câncer de 1º grau (FOULKES et al. 1996; BROWN et al. 2001; NEGRI et al. 2009). No presente estudo, 35% dos pacientes relataram possuir parentes de 1º grau com histórico de câncer. Outro dado interessante da presente casuística, é que 30% dos pacientes apresentaram tumores em outros locais (exceto boca). Contudo, sem um padrão de local ou tipo tumoral. Podendo apenas apresentar uma casualidade na população estudada. Estudos com multicêntricos devem ser encorajados para melhor esclarecimento desta associação.

O local mais comum da LVP nesta amostra foi a mucosa jugal (91,3%), que corrobora com os estudos de HANSEN et al. (1985) e SILVERMAN e GORSKY (1997). Entretanto, outros estudos (ZAKRZEWSKA et al. 1996; GANDOLFO et al. 2009) encontraram o rebordo alveolar como o local mais comumente acometido por LVP. No presente estudo a LVP foi encontrada no rebordo alveolar em 69,5%. Diferentemente dos resultados acima citados, BAGAN et al. (2011) encontraram lesões em gengiva (áreas

dentadas) em 89,1% dos seus pacientes. Contudo, na presente casuística apenas 13,1% dos pacientes apresentaram lesões gengivais, sendo que, essa diferença pode ser explicada devido que uma grande parte dos pacientes ser desdentados.

As taxas de cancerização relatadas na literatura variam entre 40,4% até 70,3% (SILVERMAN e GORSKY 1997; GANDOLFO et al. 2009; BAGAN et al. 2011), sendo que, a taxa encontrada neste estudo foi de 65,2%. Entretanto, para HANSEN et al. (1985) se houver um longo acompanhamento (até 20 anos) todos os pacientes apresentarão cancerização de pelo menos uma área envolvida pela LVP. A mucosa jugal foi o local mais frequentemente acometido pela cancerização (30,5%), seguida da língua (27,8%). Esta taxa foi um pouco superior do que os resultados encontrados na revisão de PENTENERO et al. (2014), onde a mucosa jugal apresentou uma taxa de 11,8%. Outros estudos apresentaram resultados diferentes, SILVERMAN e GORSKY (1997) e GANDOLFO et al. (2009) encontraram maior prevalência em áreas queratinizadas (rebordo alveolar/gengiva e palato). Na revisão sistemática de WARNAKULASURIYA e ARIYAWARDANA (2016) sobre LO, o local onde mais ocorreu a transformação maligna foi a língua (24,22% dos tumores). Em um estudo realizado nesta instituição (KÖHLER e KOWALSKI 2012), estudaram 307 CEC de cavidade oral, sendo que a língua foi o local mais acometido (n=132, 43%). Demonstrando assim, que os tumores que se desenvolvem em pacientes portadores de LVP são mais comuns em outras áreas da boca (mucosa jugal e áreas queratinizadas), diferentemente dos CEC

convencionais e dos tumores relacionados a LO que acometem prevalentemente a língua.

A média de tumores foi de 1,7 (variando entre 1 e 6) em um total de 28 tumores que acometeram 15 pacientes. No estudo de BAGAN et al. (2004) dos 30 pacientes com LVP 19 desenvolveram CEC (63%). Destes, 10 apresentaram um segundo tumor primário e 1 desenvolveu 5 tumores. Estes dados sugerem que os portadores de LVP apresentam alto risco para múltiplos tumores. MOCHIZUKI et al. (2015) avaliaram pacientes com múltiplos tumores de cavidade oral (n=54) e destes, 9 (16,7%) apresentaram critérios para o diagnóstico de LVP. Corroborando esses achados, QAISI et al. (2014) relataram 3 portadores de LVP em 20 pacientes com múltiplos tumores de boca, concluindo que a LVP pode desempenhar um papel na etiologia dos tumores múltiplos.

A maioria dos tumores apresentados na presente casuística foi CEC (78,5% dos casos), os demais eram variantes verrucosas do CEC. Este achado é corroborado com o descrito por AKRISH et al. (2015), os quais encontraram o CEC em 81,6% dos casos de LVP. Neste mesmo estudo foram comparados tumores de pacientes com LVP a tumores sem histórico de LVP, onde a grande maioria dos tumores apresentava menor espessura tumoral, menos invasão perineural, eram tumores bem diferenciados e não apresentavam metástases linfonodais. No presente estudo, a maioria dos tumores também apresentava espessura menor que <0,4cm, eram bem diferenciados (85%), apenas 1 caso apresentou invasão perineural e outro caso apresentou metástase linfonodal. Estes achados sugerem que os

tumores que se desenvolvem em pacientes portadores de LVP são tumores menos agressivos quando comparados aos tumores convencionais de cavidade oral. Entretanto, GOUVÊA et al. (2010) relataram o caso de uma paciente feminina de 64 anos de idade, portadora de LVP que ao longo do seguimento apresentou 5 tumores de cavidade oral e após 4 anos de seguimento metástase para um linfonodo em axila direita.

O tratamento mais utilizado para os tumores que se desenvolveram nos pacientes com LVP foi a cirurgia (82,1%), com uso de técnicas reconstrutivas em 39,2% dos pacientes, sendo que, em apenas 30,4% dos casos foram realizados esvaziamentos cervicais. O tratamento não cirúrgico foi instituído em 5 casos, sendo a radioterapia isolada mais utilizada. Estes dados corroboram com os achados por ABADIE et al. (2015) em sua revisão, onde o tratamento mais empregado foi o cirúrgico (80,2%), seguido pela radioterapia (23,8%) e pela terapia com laser (23%). Contudo, não há dados quanto ao uso ou não de reconstruções (enxerto livre ou retalhos micro vascularizados) imediatas nos casos em que a ressecção cirúrgica foi aplicada. Neste estudo foi possível observar que uma grande parte dos pacientes receberam retalhos de pele para os defeitos bucais. GILLENWATER et al. (2013) relatam não existir um tratamento eficaz para a LVP e que o objetivo do tratamento deve ser o controle da doença, mantendo rigoroso acompanhamento.

Os dados de seguimento atual demonstraram que apenas 2 pacientes foram a óbito pela progressão da LVP e 20 pacientes se encontram em acompanhamento regular. Esses dados corroboram os achados de

ZAKRZEWSKA et al. (1996) onde ao final do estudo 80% dos pacientes estavam vivos com lesões em boca, e 20% foram a óbito pela doença. SILVERMAN e GORSKY (1997) relataram uma taxa de óbito relacionado a doença maior, 39,6% dos pacientes. Diferentemente, no estudo de BAGAN et al. (2004) apenas 1 paciente foi a óbito pela doença após ter apresentado 3 tumores primários.

6.2 ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA GLOBAL DE LVP

O conhecimento das alterações em nível de expressão gênica da LVP durante o espectro de cancerização pode ser útil para o melhor entendimento das vias biológicas alteradas envolvidas, podendo revelar possíveis marcadores de progressão e alvos terapêuticos. Após a sua descrição em LVP em 1985 por HANSEN et al. apenas alguns autores investigaram alterações moleculares pontuais nesta lesão: fator de crescimento transformante alfa (KANNAN et al. 1996), p53 (GOPALAKRISHNAN et al. 1997), ploidia de DNA (KLANRIT et al. 2007), p16 e p14 (KRESTY et al. 2008), p53, Ki67, Mcm-2 e Mcm-5 (GOUVÊA et al. 2010), a neuploidia de DNA e *Mcm-2* (GOUVÊA et al. 2013), *Ki67*, *p16*, *CD34*, *Bcl2* e *COX2* (THENNAVAN et al. 2015). Contudo, ainda não foram descritos marcadores moleculares confiáveis e com aplicação clínica. O diagnóstico precoce desta lesão com alta taxa de cancerização beneficiaria os pacientes com tratamentos mais conservadores.

Para o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo com expressão gênica global em LVP. Para tal, foi idealizado um modelo de progressão tumoral com a inclusão de tecido não neoplásico adjacente, tecido leucoplásico e tumores derivados dessas lesões (abrangendo o espectro da LVP) para avaliar o perfil transcriptômico global em amostras pareadas de seis pacientes. Esta metodologia permite mensurar o nível de expressão de milhares de transcritos (utilizando aproximadamente 2 milhões de sondas) comparando diferentes amostras tendo potencial para identificar marcadores moleculares (CATHERINO et al. 2004).

A primeira etapa do estudo consistiu na verificação da reprodutibilidade da técnica de análise do perfil de expressão gênica, pela introdução de réplicas técnicas de quatro amostras (2 leucoplasias, 1 tumoral e 1 normal adjacente) provenientes do mesmo paciente. O uso de réplicas técnicas para análise da qualidade do RNA extraído de amostras embebidas em parafina é uma estratégia interessante para estudos retrospectivos onde o tecido congelado não está disponível. FRANK et al. (2007) realizaram análises de expressão gênica em amostras tumorais fixadas em formalina e embebidas em parafina em tréplicas e obtiveram um alto coeficiente de correlação entre as mesmas. Estudos semelhantes demonstraram que o uso destas amostras para análises de expressão gênica parece ser viável, revelando resultados semelhantes quando comparados com tecidos congelados (SALEH et al. 2010; BRADLEY et al. 2015). FEDOROWICZ et al. (2009) encontraram resultados semelhantes em amostras de tumores de ovário, entretanto, relatam que o RNA proveniente

dos tecidos embebidos em parafina apresentou menor integridade quando comparado ao tecido congelado. No presente estudo, as réplicas técnicas apresentaram um perfil de expressão semelhante quando aplicadas ao método PCA, como pode ser observado na Figura 6. Todas as amostras também passaram pelos testes de qualidade do programa Expression Console (Affimetrix), permitindo assim, a continuidade das análises posteriores.

A primeira análise dos dados de expressão de transcritos foi a comparação do perfil de expressão de leucoplasias distintas de um mesmo paciente. Nesta primeira análise foram utilizadas as oito réplicas técnicas provenientes do mesmo paciente foram comparados dois tecidos leucoplásicos de diferentes localizações da cavidade oral (L1: rebordo alveolar inferior e L2: mucosa jugal). Pelo pequeno número de amostras para um teste estatístico robusto, foi utilizado o critério de $FC > 2$. Foi observada a sobreposição de 87 genes diferencialmente expressos na comparação entre a Leucoplasia 1 e Leucoplasia 2 enquanto 168 transcritos foram diferentes realizando esta mesma comparação. Esses dados sugerem que as leucoplasias parecem ter perfis diferentes e provavelmente um risco de cancerização distintos. Quando comparadas ao T, a L1 teve um menor número de genes diferencialmente expressos (T vs L1: 240) do que a L2 (T vs L2: 251). Durante o seguimento, a amostra L1 apresentou cancerização, sugerindo que esta menor diferença entre o número de genes poderia significar que a L1 possui um perfil molecular mais semelhante ao tumoral antes mesmo da alteração clínica-patológica. KURIBAYASHI et al. (2009)

realizaram um estudo com leucoplasias convencionais e detectaram um perfil distinto em casos com diferentes graus de displasia (moderada/severa vs leve/ausente). Os autores concluíram que as diferentes leucoplasias podem apresentar distintos perfis moleculares e, conseqüentemente, um risco individual para cancerização. Em adição, mesmo as leucoplasias sem displasias já possuíam um perfil molecular semelhante a displasia leve, mesmo sem demonstrar alterações celulares visíveis no exame histopatológico. As leucoplasias incluídas nesta etapa do estudo não apresentavam displasias, porém, levando em consideração que são provenientes de uma paciente portadora de LVP, fazem parte de um epitélio molecularmente alterado.

Neste estudo também foi realizada a comparação entre o perfil de expressão de L, T e NA. O objetivo desta análise foi identificar genes diferencialmente expressos entre os três tipos de tecidos (L, T e NA) dos seis pacientes estudados (teste de ANOVA pareado - $P < 0,05$ e $FC > 1.5$). A maior diferença observada foi entre T e NA com 1.650 genes diferencialmente expressos, sendo que a maioria dos genes apresentou diminuição da expressão. Resultados semelhantes foram observados por SAEED et al. (2015) que estudaram duas populações diferentes (Reino Unido e Sri Lanka) de pacientes com CEC de cavidade oral comparados com amostras normais de mucosa oral. Em ambas as populações foram mais comuns os genes com diminuição da expressão (866 e 1.972, respectivamente) do que aumento da expressão (59 e 98, respectivamente).

No presente estudo foram observados poucos genes diferencialmente expressos na comparação entre L e NA (17 com expressão aumentada e 73 reduzida). Estes resultados sugerem que o tecido leucoplásico ainda não possuía uma diferença tão marcante quando comparado ao normal, ou que o tecido normal adjacente já possuía alterações moleculares, mesmo sem apresentar alterações clínicas ou patológicas evidentes. BANERJEE et al. (2005) relataram 1700 genes diferencialmente expressos (1.300 com expressão aumentada e 400 diminuída) quando compararam lesões pré-malignas de cavidade oral pareadas com tecidos normais (N=8), utilizando os mesmos critérios de FC utilizado no presente estudo ($>1,5$). No presente estudo, quando foram comparados os tecidos tumorais com os leucoplásicos, foram detectados 845 genes diferencialmente expressos (293 com expressão aumentada e 552 reduzida). No estudo de ODANI et al. (2006) foram comparados 4 OL e 2 CEC e encontraram 18 genes com expressão aumentada e 10 com expressão diminuída. Entretanto, os autores utilizaram um critério maior de FC (> 2) quando comparado ao do presente estudo. De maneira geral, no presente estudo foi possível observar que o número de genes diferencialmente expressos foi progressivo, isto é, aumentou nas comparações entre L vs NA (90 genes), T vs L (845 genes) e T vs NA (1.650 genes). Isso corrobora nossa hipótese que na LVP é possível identificar a progressão da lesão segundo o número de genes diferencialmente expressos (aumento crescente de NA, L, T). Contudo, quando foi investigado se os genes diferencialmente expressos eram comuns a todas as comparações, foi observado um número limitado de

genes, como pode ser visualizado no diagrama de Venn (Figura 8). Esses dados sugerem que distintos genes podem estar envolvidos na progressão das LVP para carcinomas.

Também foi avaliado se os três tipos de tecidos diferentes apresentavam um perfil transcriptômico particular. Na Figura 9 é possível observar que a análise de agrupamento hierárquico revelou dois grupos distintos: tumorais e não tumorais. Apenas duas amostras (1B e 4A) não se agruparam como esperado. Isto sugere que a amostra 1B (tecido tumoral) apresentou um perfil transcriptômico semelhante às amostras de tecidos leucoplásicos, e que a amostra 4A (tecido leucoplásico) apresentou um perfil molecular semelhante ao tecido tumoral. Interessantemente, a amostra 6C (tecido normal adjacente), que durante a revisão anatomopatológica não apresentou alterações celulares sugestivas de leucoplasia ou CEC/CV, apresentou um perfil transcriptômico semelhante ao do tecido leucoplásico do mesmo paciente, sugerindo que as margens cirúrgicas podem apresentar alterações moleculares mesmo sem alterações clínicas visíveis. Esse dado pode sugerir que o conceito de “cancerização de campo” pode estar envolvido na LVP.

O conceito de “cancerização de campo” foi publicado em 1953 por SLAUGHTER et al. que após extensa pesquisa de tumores de cabeça e pescoço concluíram que a mucosa possuía certas alterações que a tornava mais suscetível para o desenvolvimento de múltiplos focos de transformação maligna. Essas alterações vêm sendo estudadas em nível molecular, dando suporte a esse conceito (BRAAKHUIS et al. 2003). Inicialmente uma célula

tronco adquire alterações dando origem a um clone de células filhas modificadas. Estas unidades podem ser reconhecidas por mutações ou outras alterações. Tem sido relatada que no gene *TP53* tem relevância na gênese de diversos tecidos humanos incluindo cabeça e pescoço, mama, pele e pulmão). Em seguida, para a formação de “campos”, alterações genéticas adicionais são necessárias (perda de heterozigose, mutação de um outro alelo do gene *TP53*, instabilidade cromossômica, alterações de microssatélites, outras mutações críticas), e por fim, um campo de proliferação desloca a mucosa normal lateralmente, podendo atingir diâmetro superior a 7 cm. Dentro dos campos de cancerização, as células pré-neoplásicas alteradas tem potencial para progredir para um ou mais tumores.

No presente estudo, foi também realizada a genotipagem do HPV utilizando uma estratégia capaz de detectar 28 genótipos diferentes (10 genótipos de baixo risco e 18 de alto risco). Interessantemente, os três casos HPV positivos (dos 12 testados) eram de alto risco (16 e 31), sendo duas amostras tumorais e 1 leucoplásica. A hipótese viral na etiologia da LVP foi levantada por alguns autores, entretanto com frequências variáveis. No estudo de c(8 de 9 amostras testadas). GOPALAKRISHNAN et al. (1997) relataram 10% (n=1) dos casos positivos para o HPV 16 e 10% para o HPV 18 (n=1) de um total de 10 amostras de LVP testadas. CAMPISI et al. (2004) encontraram 24,1% (14/58) dos casos de LVP positivos para HPV, sendo o HPV 18 o genótipo mais comum. Diferentemente, BAGAN et al. (2007) não detectaram DNA viral em nenhum dos seus 13 pacientes portadores de LVP.

O papel da infecção pelo HPV em tumores de cabeça e pescoço, principalmente em orofaringe, já está bem estabelecido em literatura, onde os tumores apresentam mutações ativadoras no gene *PIK3CA*, perda do gene *traf3* e amplificação do gene do ciclo celular *E2F1* (Cancer Genome Atlas Network 2015).

Em relação a tumores de cavidade oral, MIRGHANI et al. (2015) relataram 16 estudos com frequências variando de 0% e 47,1% de positividade para a infecção pelo HPV. Estes casos eram principalmente associados com pacientes jovens não fumantes ou etilistas. Contudo, os autores relataram que para a avaliação da atividade oncogênica do HPV, o marcador molecular *gold standard* é a expressão das proteínas E6 e E7. Estas proteínas atuam inibindo os genes *TP53* e *RB*, desregulando o ciclo celular, a apoptose e promovendo a instabilidade genética e contribuindo para a carcinogênese (ZUR HAUSEN 2002). No presente estudo, não foi avaliada a expressão das proteínas E6 e E7.

Neste estudo, foi também investigada a alteração na expressão de genes durante a história natural da LVP e cancerização. Para identificar quais genes estão envolvidos neste processo, utilizamos uma análise linear comparando as amostras ($NA < L < T$ e $NA > L > T$). Este modelo de cancerização foi observado histopatologicamente por HANSEN et al. (1985) no primeiro estudo descritivo das LVP, sugerindo que as transformações epiteliais são progressivas (continuum da LVP). Além disso, esse modelo foi sugerido por alguns autores (HA et al. 2003; CERVIGNE et al. 2014) com o intuito de identificar as alterações cumulativas na mucosa normal, lesão pré-

maligna e tumor. Por meio desta análise, no presente estudo foi obtido um total de 72 transcritos (27 com aumento e 45 com diminuição) diferencialmente expressos. Destes, 35 são codificadores de proteínas (29 com diminuição progressiva e 6 com aumento progressivo).

Dentre os genes com maior diferença progressiva de FC, os genes da família da Caderina (*DSG1* e *DSC3*), que constituem os desmossomos e atuam na interação célula-célula foram os mais significativos (*DSG1*: -2,2, -33,4 e -72,1; *DSC3*: -2,8, -5,7 e -15,7 – NA vs L, L vs T, NA vs T, respectivamente). A perda da expressão de *DSG1* foi relacionada com pior prognóstico em CEC de cabeça e pescoço (WONG MP et al. 2008). Em CEC de cavidade oral, a diminuição da expressão já foi associada com perda da diferenciação, agressividade, invasão e metástase linfonodal (HIRAKI et al. 1996; SHINOHARA et al. 1998; XIN et al. 2014). JIANG et al. (2011) demonstraram que a família das proteínas KLK (serina protease calicreína), principalmente a KLK5, foram capazes de quebrar a *DSG1* e promover a perda da integridade juncional, ocasionando a disseminação metastática de CEC de cavidade oral. Outros autores (MYKLEBUST et al. 2012) relataram a associação entre a perda da expressão de *DSG1* com tamanho tumoral, metástase linfonodal e pior prognóstico de carcinomas anais.

WANG et al. (2007) observaram redução da expressão de *DSC3* em carcinomas orais quando comparados com mucosa oral, com associação significativa com tipo histológico (pouco diferenciado) e presença de metástase linfonodal. RISS et al. (2014) buscaram associar alterações de

expressão de *DSC3* como um fator preditivo para sensibilidade em radioterapia, contudo, não houve diferença significativa entre os grupos. Interessantemente, OSHIRO et al. (2005) relataram que em tumores primários de mama, 72% apresentaram diminuição da expressão de *DSC3*, sendo que o silenciamento do deste gene é frequentemente ligado a metilação da citosina e alterações concomitantes da estrutura da cromatina. A perda de expressão de *DSC3* também foi relatada em outros tumores, como pele (CHEN et al. 2012), esôfago (WANG et al. 2014) e colorretais (SCHÜLE et al. 2014). Em resumo, esses dados sugerem um relevante papel do gene *DSC3* no modelo de progressão de LVP.

Outro gene com diminuição da progressão durante a carcinogênese da LVP foi o *DCN*. A decorina é um membro da família dos proteoglicanos ricos em leucina da matriz extracelular que atua em células estromais e epiteliais. No câncer, atua direta ou indiretamente, nas moléculas de sinalização envolvidas em crescimento celular, angiogênese, sobrevivência e metástases (BI e YANG 2013). A decorina também se liga e antagoniza tirosinas-quinases, inibindo a ação oncogênica em tumores sólidos (NEILL et al. 2015). BANERJEE et al. (2003) relataram que decorina expressa em carcinomas orais pode ter perdido sua capacidade de inibir a via de sinalização TGF- β , contudo, é capaz de ativar a via de sinalização do fator de crescimento epidérmico, sugerindo que o aumento da expressão em displasia oral pode ser um marcador biológico de eminente progressão. A diminuição da expressão da decorina também foi associada com piora da sobrevida de pacientes com CEC de cavidade oral (NAYAK et al. 2013).

KASAMATSU et al. (2015) observaram que tumores orais com expressão diminuída de *DCN* foram mais quimiossensíveis quando comparados com tumores orais com expressão aumentada, sugerindo que a *DCN* pode ser um marcador de resposta tumoral a quimioterapia. No presente estudo, todos os pacientes foram tratados com ressecção cirúrgica associada ou não a reconstrução imediata do defeito. Portanto, novos estudos devem ser realizados para avaliar a possível quimiossensibilidade da LVP.

O gene *RAD50* também apresentou progressiva diminuição de expressão na comparação NA, L e T. Este gene faz parte do complexo Mre11-Rad50-Nbs1 (MRN), que é uma macromolécula que atua nos primeiros passos da reparação da quebra do DNA de fita dupla e checagem de ativação ao dano de DNA. Cada um dos componentes desse complexo possui dinâmica intrínseca e flexibilidade diretamente relacionados com sua função (LAFRANCE-VANASSE et al. 2015). ZIÓŁKOWSKA-SUCHANEK et al. (2013) não encontraram diferenças significativas no padrão de mutações nos genes *RAD50* e *MRE11* como aumento do risco para câncer de laringe e segundos tumores primários de cabeça e pescoço.

Os genes diferencialmente expressos obtidos desta análise foram investigados quanto ao seu envolvimento em vias canônicas críticas ao processo de progressão tumoral utilizando dois softwares (IPA e KOBAS). Dentre as vias encontradas, cinco foram comuns às análises utilizando dois softwares, principalmente vias relacionadas com adesão celular, migração e citoesqueleto. A via de sinalização RhoA atua no controle da remodelação do citoesqueleto de actina, sendo que, para ocorrer invasão e metástases

são necessárias alterações no citoesqueleto, favorecendo a transição epitélio-mesênquima (PAWLAK e HELFMAN 2001). Alteração nesta via já foi associada com o aumento da motilidade celular, invasão e metástase em CEC de cavidade oral *in vitro*, bem como, aumento do crescimento do tumor *in vivo* (MURAMATSU et al. 2016). Em um estudo *in vitro* com células de CEC de língua, o silenciamento de RhoA foi capaz de inibir a migração e invasão por meio da via de sinalização Wnt/ β -catenin, e a proliferação celular pela regulação do ciclo celular (YAN et al. 2014). Dentre as cinco vias comuns observadas em ambos os programas, o gene *MYL9* esteve presente em todas as vias. *MYL9* é um gene da família das miosinas, que pode atuar na regulação da contração muscular. Entretanto, alguns estudos demonstraram que o *MYL9* pode desempenhar um importante papel em vários tipos de cânceres, como câncer de mama (JURMEISTER et al. 2012), fígado (WONG CC et al. 2008), cólon (YAN et al. 2012), bexiga (LU et al. 2010) e próstata (HUANG et al. 2014). Entretanto, para o nosso conhecimento, alterações nesse gene não foram relatadas em tumores de cavidade oral.

Na análise de funções biológicas e doenças relacionadas aos genes diferencialmente expressos na análise linear realizada pelo IPA, o câncer de cabeça e pescoço foi o mais significativo ($P < 0,001$), além de processos relacionados ao envelhecimento do organismo. Dentre os genes relacionados ao câncer de cabeça e pescoço apenas um apresentou aumento linear da expressão (*CXCL13*), todos os outros apresentaram diminuição linear da expressão (*COL14A1*, *DCN*, *DST*, *GJA1*, *IGFBP5*,

KIAA1109, KTN1, PCM1, PLA2R1, SFRP2, UTRN). Esse dado demonstra que alguns genes desta análise linear já foram relatados como alterados em tumores de cabeça e pescoço.

Foi realizado um estudo de redes de interações moleculares com o uso do software IPA (Figura 10), onde se observou um estado de predição inibitória dos genes *ESR1* e *TP53*. A inibição do gene *ESR1* conduziu a inibição dos genes *SLC44A1*, *GJA1* e *MYL6*. O gene *ESR1* codifica um fator de transcrição que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e diferenciação de células da mama e do trato reprodutor feminino. Perda da expressão de *ESR1* foi associada com progressão e invasão do câncer cervical em um modelo de progressão (tecido normal, lesão pré-cancerosa e carcinoma invasivo) (ZHAI et al. 2010). Variações genéticas no gene *ESR1* (polimorfismos de nucleotídeo único) já foram associadas com câncer de fígado, próstata, vesícula biliar (SUN et al. 2015), mama (LI et al. 2016), endométrio (O'MARA et al. 2015), pulmão de pacientes não fumantes (CHEN et al. 2015). Em tumores de cabeça e pescoço, WORSHAM et al. (2006) relataram hipermetilação do gene *ESR1*. Para o nosso conhecimento, não há estudos que relataram alterações em *ESR1* em leucoplasias e/ou tumores de cavidade oral.

O gene *TP53* inibiu os genes *GSR*, *DSC3*, *BMP1*, *PRDX3*, *BNIP3*, *SLPI* e *AKR1B1*. O gene *TP53* desempenha um papel fundamental na carcinogênese, pois responde a uma grande variedade de estresses celulares, como danos ao DNA, hipóxia e hiperproliferação mediada por oncogenes. Nessas situações, este gene impõe uma interrupção do ciclo

celular ou induz a apoptose, impedindo que células anormais sobrevivam. Baseada na função de extrema relevância no processo de proliferação celular normal é esperado que vários tumores apresentassem redução ou eliminação da atividade da proteína P53 (ZAMBETTI 2007). GOPALAKRISHNAN et al. (1997) relataram que 80% das amostras de LVP eram p53 imunorreativas e nenhuma apresentou mutação no gene. FETIG et al. (2000) encontraram imunorreatividade para a proteína p53 em 4 de 10 casos de LVP localizadas em gengiva. Mais recentemente, GOUVÊA et al. (2010) avaliaram a imunoexpressão de P53 em 11 pacientes com LVP, em um total de 18 amostras. Destas, 13 apresentaram imunorreatividade fraca, uma moderada e três apresentaram forte imunorreatividade. Nestes três casos que os pacientes desenvolveram tumores.

Interessantemente, VORA et al. (2006) relataram uma importante redução da expressão nuclear da proteína p53 em tumores de língua quando comparados a leucoplasias convencionais de língua. Estes resultados sugeriram que durante o processo de carcinogênese, as células param de expressar essa proteína, perdendo o controle sobre a proliferação celular. Outros estudos também observaram um aumento da expressão de p53 em leucoplasias convencionais (REDDY et al. 2012; VARUN et al. 2014). Mutações no gene *TP53* em leucoplasias convencionais foram observadas por OGMUNDSDÓTTIR et al. (2009) em três dos 22 pacientes testados, sem associação com cancerização durante o seguimento. Contudo, GRAVELAND et al. (2013) encontraram uma associação significativa entre a presença da mutação no gene *TP53* e cancerização de

leucoplasias convencionais. Em carcinomas de cavidade oral, a mutação neste gene foi a mais prevalente (68% dos casos) (ER et al. 2015). Essa alteração também foi encontrada por LI et al. (2015) com maior prevalência em fumantes quando comparados a não fumantes. Sendo também associada com pior sobrevida de pacientes com carcinomas orais (CHANG et al. 2014). Esses dados sugerem um envolvimento do gene *TP53* na progressão da LVP, entretanto mais estudos devem ser realizados para confirmar este achado.

Os achados de expressão diferencial de transcritos foram também comparados com dados externos de expressão gênica global de cinco outros estudos (ODANI et al. 2006; KONDOH et al. 2007; KURIBAYASHI et al. 2009; SAINTIGNY et al. 2011; ZHU et al. 2015) em leucoplasias convencionais. Esta análise não revelou concordância com nenhum gene diferencialmente expresso. Entretanto, quando foi realizada a comparação dos 35 genes obtidos do presente trabalho com lesões leucoplásicas convencionais realizado pelo nosso grupo (ALMEIDA 2013), dois transcritos com expressão diminuída (*NUDT21* - FC=-1,7 e *FAM32A* - FC=-2,1) foram comuns. O aumento da expressão do gene *NUDT21* foi associado com aumento da resistência à quimioterapia (etoposídeo) (SZCZEPANEK et al. 2012). A diminuição da expressão do gene *FAM32A* já foi observada na fase pré-tumoral e nos tumores de ovário, sendo que em modelo animal, o aumento do nível da proteína OTAG-12b foi capaz de suprimir o crescimento celular por meio da inibição da proliferação celular, controle da fase G2 do

ciclo celular e indução da apoptose. Entretanto a função deste gene não está bem esclarecida (CHEN et al. 2011).

Foi também realizada a comparação dos 35 genes diferencialmente expressos no presente estudo com os dados disponíveis no TCGA de carcinomas orais não relacionados à LVP. Foram identificados cinco genes comuns (1 gene com aumento de expressão: *CXCL13*; quatro com diminuição da expressão: *UTRN*, *COL14A1*, *SPARCL1* e *IGFBP5*).

O estudo da expressão gênica em LVP em modelo de progressão é relevante para o entendimento do processo de carcinogênese. Sendo que, a LVP apresenta características agressivas e praticamente todos os pacientes, em algum momento, apresentarão cancerização das lesões. No presente estudo, os dados obtidos sugerem que as LVP apresentam curso clínico diferente e são molecularmente distintas das leucoplasias convencionais e de carcinomas orais sem histórico de LVP. Nesse sentido, o real envolvimento de genes como *DSG1*, *DSC3*, *DCN*, *RAD50*, *TP53* e *FAM32A* devem ser confirmados em novos estudos em LVP.

As limitações do presente estudo incluem o número limitado de amostras avaliadas pelo método de expressão gênica global e a ausência de validação dos achados em um grupo independente de casos. Além disso, a limitada quantidade de ácidos nucleicos não permitiu a análise das proteínas E6 e E7. Entretanto, estas lesões são raras e este estudo permitiu a identificação de alterações em genes críticos associados com a progressão das LVP.

7 CONCLUSÕES

- A caracterização clínica da presente casuística foi semelhante à descrita em literatura, entretanto, foi observada uma associação significativa entre o tabagismo e a cancerização da LVP;
- O número de genes diferencialmente expressos no tecido normal, leucoplásico e tumoral foi crescente e compatível com o modelo de cancerização;
- Não foi verificada associação entre as características clínicas-histopatológicas e o perfil transcriptômico das LVP;
- A infecção pelo HPV foi encontrada em um número significativo de casos do tecido tumoral e pode ter potencial para contribuir para a progressão destas lesões.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal management of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review of the literature. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2015; 153:504-11.

Akrish S, Ben-Izhak O, Sabo E, Rachmiel A. Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma-a clinical, histologic and immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol** 2015; 119:318-25.

Almeida VS. **Lesões precursoras do câncer oral e da orofaringe**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. **Oral Oncol** 2004; 40:440-3.

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65:46-9.

Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, et al. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: a preliminary study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2008; 13:110-3.

Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. **Oral Dis** 2010; 16:328-32.

Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. **Oral Oncol** 2011; 47:732-5.

Banerjee AG, Bhattacharyya I, Lydiatt WM, Vishwanatha JK. Aberrant expression and localization of decorin in human oral dysplasia and squamous cell carcinoma. **Cancer Res** 2003; 63:7769-76.

Banerjee AG, Bhattacharyya I, Vishwanatha JK. Identification of genes and molecular pathways involved in the progression of premalignant oral epithelia. **Mol Cancer Ther** 2005; 4:865-75.

El Naggar AK, Reichart PA. Proliferative leukoplakia and precancerous conditions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. **Pathology and genetics of head and neck tumours**. Lyon: IARC Press; 2005. p.180-1.

Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. **Oral Oncol** 1999; 35:354-9.

Bi XL, Yang W. Biological functions of decorin in cancer. **Chin J Cancer** 2013; 32:266-9.

Bolstad BM, Irizarry RA, Astrand M, Speed TP. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. **Bioinformatics** 2003; 19:185-93.

Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. **Cancer Res** 2003; 63:1727-30.

Bradley WH, Eng K, Le M, Mackinnon AC, Kendzierski C, Rader JS. Comparing gene expression data from formalin-fixed, paraffin embedded tissues and qPCR with that from snap-frozen tissue and microarrays for modeling outcomes of patients with ovarian carcinoma. **BMC Clin Pathol** 2015; 15:17.

Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med** 1995;332:712-7.

Brito JA, Gomes CC, Guimarães AL, Campos K, Gomez RS. Relationship between microRNA expression levels and histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia. **J Oral Pathol Med** 2014; 43:211-6.

Brouns E, Baart J, Karagozoglu KH, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. **Oral Dis** 2014; 20:19-24.

Brown LM, Gridley G, Diehl SR, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. **Cancer** 2001;92:2102-8.

Brzak BL, Mravak-Stipetić M, Canjuga I, et al. The frequency and malignant transformation rate of oral lichen planus and leukoplakia - a retrospective study. **Coll Antropol** 2012; 36:773-7.

Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. **J Oral Pathol Med** 2007; 36:255-61.

Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. **Oral Oncol** 2004; 40:835-40.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. **Nature** 2015; 517:576-82.

Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2013; 18:e411-3.

Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C, Leppert P, Tsibris J, Segars J. Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. **Semin Reprod Med** 2004; 22:83-90.

Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2010; 15:839-45.

Cervigne NK, Machado J, Goswami RS, et al. Recurrent genomic alterations in sequential progressive leukoplakia and oral cancer: drivers of oral tumorigenesis? **Hum Mol Genet** 2014; 23:2618-28.

Chang YS, Hsu HT, Ko YC, et al. Combined mutational analysis of RAS, BRAF, PIK3CA, and TP53 genes in Taiwanese patients with oral squamous cell carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol** 2014; 118:110-6.

Chen X, Zhang H, Aravindakshan JP, Gotlieb WH, Sairam MR. Anti-proliferative and pro-apoptotic actions of a novel human and mouse ovarian tumor-associated gene OTAG-12: downregulation, alternative splicing and drug sensitization. **Oncogene** 2011; 30:2874-87.

Chen J, O'Shea C, Fitzpatrick JE, Koster MI, Koch PJ. Loss of Desmocollin 3 in skin tumor development and progression. **Mol Carcinog** 2012; 51:535-45.

Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and lung adenocarcinoma risk in never-smoking women. **J Thorac Oncol** 2015; 10:1413-20.

Er TK, Wang YY, Chen CC, Herreros-Villanueva M, Liu TC, Yuan SS. Molecular characterization of oral squamous cell carcinoma using targeted next-generation sequencing. **Oral Dis** 2015; 21:872-8.

Fedorowicz G, Guerrero S, Wu TD, Modrusan Z. Microarray analysis of RNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded and matched fresh-frozen ovarian adenocarcinomas. **BMC Med Genomics** 2009; 2:23

Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2000; 90:723-30.

Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. **BMJ** 1996;313:716-21.

Frank M, Döring C, Metzler D, Eckerle S, Hansmann ML. Global gene expression profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tumor samples: a comparison to snap-frozen material using oligonucleotide microarrays. **Virchows Arch** 2007; 450:699-711.

Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. **J Periodontol** 2009; 80:274-81.

García-Chías B, Casado-De La Cruz L, Esparza-Gómez GC, Cerero-Lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: evaluation. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2014; 19:335-9.

García-López S, Moya A, Bagan JV, Pérez-Brocal V. Retrospective case-control study of viral pathogen screening in proliferative verrucous leukoplakia. **Clin Otolaryngol** 2014; 39:272-80.

Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-Garcia, M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus: a preliminary study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2016; 21:328-34.

George A, Sreenivasan BS, Sunil S, et al. Potentially malignant disorders of oral cavity. **Oral Maxillofac Pathol J** 2011; 2:95-100.

Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity! **AdvAnatPathol** 2013; 20:416-23.

Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimics! **Head Neck** 2014; 36:1662-8.

Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1997; 83:471-7.

Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. **J Oral PatholMed** 2010; 39:447-52.

Gouvêa AF, Santos Silva AR, et al. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. **Histopathology** 2013; 62:551-62.

Graveland AP, Bremmer JF, de Maaker M, et al. Molecular screening of oral precancer. **Oral Oncol** 2013; 49:1129-35.

Ha PK, Benoit NE, Yochem R, et al. A transcriptional progression model for head and neck cancer. **Clin Cancer Res** 2003; 9:3058-64.

Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia: a long-term study of thirty patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1985; 60:285-98.

Hiraki A, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Kurahara S, Garrod DR. Immunohistochemical staining of desmosomal components in oral squamous cell carcinomas and its association with tumour behaviour. **Br J Cancer** 1996; 73:1491-7.

Huang YQ, Han ZD, Liang YX, et al. Decreased expression of myosin light chain MYL9 in stroma predicts malignant progression and poor biochemical recurrence-free survival in prostate cancer. **Med Oncol** 2014; 31:820.

Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, et al. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. **Biostatistics** 2003;4:249-64.

Jiang R, Shi Z, Johnson JJ, Liu Y, Stack MS. Kallikrein-5 promotes cleavage of desmoglein-1 and loss of cell-cell cohesion in oral squamous cell carcinoma. **J Biol Chem** 2011; 286:9127-35.

Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, et al. MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F. **Mol Cell Biol** 2012; 32:633-51.

Kannan R, Bijur GN, Mallery SR, et al. Transforming growth factor-alpha overexpression in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1996; 82:69-74.

Kasamatsu A, Uzawa K, Minakawa Y, et al. Decorin in human oral cancer: a promising predictive biomarker of S-1 neoadjuvant chemosensitivity. **Biochem Biophys Res Commun** 2015; 457:71-6.

Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. **Oral Oncol** 2007; 43:310-6.

Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer innonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. **Laryngoscope** 1999;109:1544-51.

Köhler HF, Kowalski LP. Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients. **Braz J Otorhinolaryngol** 2012;78:15-20.

Kondoh N, Ohkura S, Arai M, et al. Gene expression signatures that can discriminate oral leukoplakia subtypes and squamous cell carcinoma. **Oral Oncol** 2007; 43:455-62.

Kresty LA, Mallery SR, Knobloch TJ, et al. Frequent alterations of p16INK4a and p14ARF in oral proliferative verrucous leukoplakia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:3179-87.

Kuribayashi Y, Morita K, Tomioka H, Uekusa M, Ito D, Omura K. Gene expression analysis by oligonucleotide microarray in oral leukoplakia. **J Oral Pathol Med** 2009; 38:356-61.

Lafrance-Vanasse J, Williams GJ, Tainer JA. Envisioning the dynamics and flexibility of Mre11-Rad50-Nbs1 complex to decipher its roles in DNA replication and repair. **Prog Biophys Mol Biol** 2015; 117:182-93.

Li R, Faden DL, Fakhry C, et al. Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. **Head Neck** 2015; 37:1642-9.

Li T, Zhao J, Yang J, et al. A meta-analysis of the association between ESR1 genetic variants and the risk of breast cancer. **PLoS One** 2016; 11:e0153314.

Liu W, Shi LJ, Wu L, et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia – clinicopathological factors affecting outcome. **PLoS One** 2012; 7:34773.

Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. **World J Clin Cases** 2015; 3:861-3.

Lu Y, Liu P, Wen W, et al. Cross-species comparison of orthologous gene expression in human bladder cancer and carcinogen-induced rodent models. **Am J Transl Res** 2010; 3:8-27.

Muramatsu T, Kozaki KI, Imoto S, et al. The hypusine cascade promotes cancer progression and metastasis through the regulation of RhoA in squamous cell carcinoma. **Oncogene** 2016 Apr 4. [Epub ahead of print].

Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15:774-81.

Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? **Oral Oncol** 2015; 51:229-36.

Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. **J Oral Pathol Med** 2007; 36:315-8.

Müller S. Oral manifestations of dermatologic disease: a focus on lichenoid lesions. **Head Neck Pathol** 2011; 5:36-40.

Mochizuki Y, Harada H, Ikuta M, et al. Clinical characteristics of multiple primary carcinomas of the oral cavity. **Oral Oncol** 2015; 51:182-9.

Myklebust MP, Fluge Ø, Immervoll H, et al. Expression of DSG1 and DSC1 are prognostic markers in anal carcinoma patients. **Br J Cancer** 2012; 106:756-62.

Nayak S, Goel MM, Bhatia V, et al. Molecular and phenotypic expression of decorin as modulator of angiogenesis in human potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinomas. **Indian J Pathol Microbiol** 2013; 56:204-10.

Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Int J Cancer** 2009; 124:394-401.

Neill T, Schaefer L, Iozzo RV. Oncosuppressive functions of decorin. **Mol Cell Oncol** 2015; 2:e975645.

Odani T, Ito D, Li MH, et al. Gene expression profiles of oral leukoplakia and carcinoma: genome-wide comparison analysis using oligonucleotide microarray technology. **Int J Oncol** 2006; 28:619-24.

Ogmundsdóttir HM, Björnsson J, Holbrook WP. Role of TP53 in the progression of pre-malignant and malignant oral mucosal lesions: a follow-up study of 144 patients. **J Oral Pathol Med** 2009; 38:565-71.

O'Mara TA, Glubb DM, Painter JN, et al. Comprehensive genetic assessment of the ESR1 locus identifies a risk region for endometrial cancer. **Endocr Relat Cancer** 2015; 22:851-61.

Oshiro MM, Kim CJ, Wozniak RJ, et al. Epigenetic silencing of DSC3 is a common event in human breast cancer. **Breast Cancer Res** 2005; 7:669-80.

Ottavioli A, Campana F, Catherine JH, Massereau E, Del Grande J, Ordioni U. Proliferative verrucous leukoplakia: three cases and literature review. **Ann Dermatol Venereol** 2016; 143:187-96.

Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. **J Oral Pathol Med** 1995; 24:193-7.

Pawlak G, Helfman DM. Cytoskeletal changes in cell transformation and tumorigenesis. **Curr Opin Genet Dev** 2001; 11:41-7.

Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? Systematic review. **Br J Dermatol** 2014; 170:1039-47.

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. **Oral Oncol** 2003; 39:770-80.

Qaisi M, Vorrasi J, Lubek J, Ord R. Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. **J Oral Maxillofac Surg** 2014; 72:1511-6.

Reddy VM, Kamath A, Radhakrishnan RA. p53 immunoprofiling of potentially malignant oral disorders: a case series analysis. **Indian J Cancer** 2012; 49:27-32.

Riss D, Pammer J, Grasl MC, Kaider A, Schneider S, Erovic BM. No evidence for desmocollin 3 to serve as a prognostic marker in primary radiotherapy of head and neck cancer. **Wien Klin Wochenschr** 2015; 127:24-30.

Saeed AA, Sims AH, Prime SS, Paterson I, Murray PG, Lopes VR. Gene expression profiling reveals biological pathways responsible for phenotypic heterogeneity between UK and Sri Lankan oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncol** 2015; 51:237-46.

Saintigny P, Zhang L, Fan YH, et al. Gene expression profiling predicts the development of oral cancer. **Cancer Prev Res (Phila)** 2011; 4:218-29.

Saleh A, Zain RB, Hussaini H, et al. Transcriptional profiling of oral squamous cell carcinoma using formalin-fixed paraffin-embedded samples. **Oral Oncol** 2010; 46:379-86.

Schüle S, Neuhäuser C, Rauchfuß F, Knösel T, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. The influence of desmocollin 1-3 expression on prognosis after curative resection of colorectal liver metastases. **Int J Colorectal Dis** 2014; 29: 9-14.

Shinohara M, Hiraki A, Ikebe T, et al. Immunohistochemical study of desmosomes in oral squamous cell carcinoma: correlation with cytokeratin and E-cadherin staining, and with tumour behaviour. **J Pathol** 1998; 184:369-81.

Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1997; 84:154-7.

Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. **Cancer (Phila)** 1953; 6:963-8.

Sun H, Deng Q, Pan Y, et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) genetic variations and cancer risk: a meta-analysis. **J BUON** 2015; 20:296-308.

Szczepanek J, Styczyński J, Tretyn A, Pogorzała M, Wysocki M. Identification of the genes expression profile associated with the ex vivo resistance to etoposide in childhood acute leukemias. **Postepy Hig Med Dosw (Online)** 2012; 66:401-8.

Thennavan A, Byatnal AA, Solomon MC, Radhakrishnan RA. The role of Ki-67, p16, CD34, Bcl-2, cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of proliferative verrucousleukoplakia. **Indian J Cancer** 2015; 52:498-502.

Urashima M, Hama T, Suda T, et al. Distinct effects of alcohol consumption and smoking on genetic alterations in head and neck carcinoma. **PLoS One** 2013; 8:e80828.

Van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. **Oral Oncol** 1997; 33:291-301.

Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. **Oral Oncol** 2010; 46:423-5.

Varun BR, Ranganathan K, Rao UK, Joshua E. Immunohistochemical detection of p53 and p63 in oral squamous cell carcinoma, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis. **J Investig Clin Dent** 2014; 5:214-9.

Vora HH, Trivedi TI, Shukla SN, Shah NG, Goswami JV, Shah PM. p53 expression in leukoplakia and carcinoma of the tongue. **Int J Biol Markers** 2006; 21:74-80.

Wang L, Liu T, Wang Y, et al. Altered expression of desmocollin 3, desmoglein 3, and beta-catenin in oral squamous cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and cell proliferation. **Virchows Arch** 2007; 451:959-66.

Wang Q, Peng D, Zhu S, et al. Regulation of desmocollin 3 expression by promoter hypermethylation is associated with advanced esophageal adenocarcinomas. **J Cancer** 2014; 5:457-64.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med** 2007; 36:575-80.

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. **J Oral Pathol Med** 2016; 45: 155-66.

Wong CC, Wong CM, Ko FC, et al. Deleted in liver cancer 1 (DLC1) negatively regulates Rho/ROCK/MLC pathway in hepatocellular carcinoma. **PLoS One** 2008; 3:e2779.

Wong MP, Cheang M, Yorlida E, et al. Loss of desmoglein 1 expression associated with worse prognosis in head and neck squamous cell carcinoma patients. **Pathology** 2008; 40:611-6.

Worsham MJ, Chen KM, Meduri V, et al. Epigenetic events of disease progression in head and neck squamous cell carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2006; 132:668-77.

Xin Z, Yamaguchi A, Sakamoto K. Aberrant expression and altered cellular localization of desmosomal and hemidesmosomal proteins are associated with aggressive clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma. **Virchows Arch** 2014; 465:35-47.

Yan G, Zou R, Chen Z, et al. Silencing RhoA inhibits migration and invasion through Wnt/ β -catenin pathway and growth through cell cycle regulation in human tongue cancer. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)** 2014; 46:682-90.

Yan Z, Li J, Xiong Y, Xu W, Zheng G. Identification of candidate colon cancer biomarkers by applying a random forest approach on microarray data. **Oncol Rep** 2012; 28:1036-42.

Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1996; 82:396-401.

Zambetti GP. The p53 mutation "gradient effect" and its clinical implications. **J Cell Physiol** 2007; 213: 370-3.

Zhai Y, Bommer GT, Feng Y, Wiese AB, Fearon ER, Cho KR. Loss of estrogen receptor 1 enhances cervical cancer invasion. **Am J Pathol** 2010; 177: 884-95.

Zhu G, He Y, Yang S, Chen B, Zhou M, Xu XJ. Identification of gene and microrna signatures for oral cancer developed from oral leukoplakia. **Biomed Res Int** 2015; 2015: 841956.

Ziółkowska-Suchanek I, Mosor M, Wierzbicka M, Rydzanicz M, Baranowska M, Nowak J. The MRN protein complex genes: MRE11 and RAD50 and susceptibility to head and neck cancers. **Mol Cancer** 2013;12:113.

zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer** 2002; 2:342-50.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 17 de julho de 2014.

Ao
Dr. Fábio de Abreu Alves.

Aluno: André Guollo (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 1908/14

“Avaliação do perfil de expressão gênica global na progressão de leucoplasia verrucosa proliferativa oral”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 24/06/2014, **aprovaram** a realização do projeto e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Laboratório de NeoGene – Centro Internacional de Pesquisa (CIPE);
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Centro Internacional de Pesquisa (CIPE);
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,

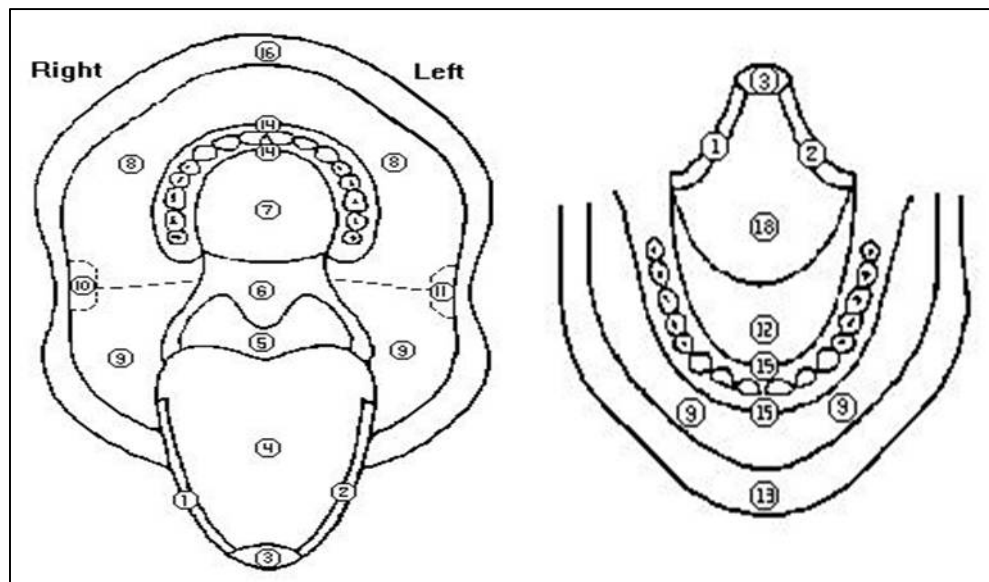
Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Ficha catalográfica dos pacientes portadores de LVP

Ficha de Coleta – LVP – Data do Exame ____/____/____. – **Caso número** |____|

1. RGH:
2. Idade (anos)
3. Cor da pele: (1) Leucoderma (2) Melanoderma (3) Feoderma (4) Xantoderma
4. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino
5. Fumante: (1) Nunca (2) Sim (3) Não
6. Tipo: (1) Cigarros (2) Masca (99) Não se aplica
7. Etilista (1) Nunca (2) Sim (3) Não
8. Tipo: (1) Destilado (2) Cerveja (3) Outros (99) Não se aplica
9. Histórico de tumor em outra região (1) Sim (2) Não – Se sim onde

-
9. Tempo de existência das lesões (relato do paciente em meses)
 10. Data da 1ª consulta no Departamento ____/____/____
 11. Tipo de lesão: (1) Homogênea (2) Não Homogênea
 12. Cor da lesão: (1) Branca (2) Branca/vermelha
 13. Superfície: (1) plana (2) verrucosa (3) nodular
 14. Número de lesões
 15. Locais (assinalar nos esquemas abaixo):



16. Cancerização: (1) sim (2) não
17. Data da cancerização ____/____/____
18. Se sim: onde (especificar local) _____
19. Tipo histológico: (1) CEC (2) CV

20. Tamanho do Tumor: (1) <2 cm (2) 2-4 cm (3) >4 cm ☐
21. Grau histológico: (1) Bem diferenciado (2) Moderadamente diferenciado (3) Pouco diferenciado ☐
22. Invasão perineural: (1) sim (2) não ☐
23. Invasão angiolinfática: (1) sim (2) não ☐
24. Metástase linfonodal: (1) sim (2) não ☐
25. Tratamento do tumor: (1) sim (2) não ☐
26. Ressecção cirúrgica: (1) sim (2) não ☐
27. Esvaziamento cervical: (1) sim (2) não ☐
28. Reconstrução cirúrgica: (1) sim (2) não ☐
29. Se sim: Qual? (1) Enxerto livre (2) Reconstrução microcirúrgica ☐
30. Radioterapia Adjuvante: (1) sim (2) não ☐
31. Quimioterapia: (1) sim (2) não ☐
32. Tratamento não cirúrgico: (1) sim (2) não ☐
33. Se sim, qual? (1) Radioterapia isolada (2) Quimiorradioterapia ☐
34. Data última consulta: / /
35. Status atual: (1) vivo com lesão (2) vivo sem lesão (3) óbito pela doença (4) óbito por outra doença ☐

Anexo 3 - Lista dos genes diferencialmente expressos identificados na análise de diferentes tecidos (L1; L2; T) comparados ao NA (*Fold Change*: < -2 ou > 2)

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
IGHD2-8	-4,1	TTN	-12,6	TTN	-11,9	MUC21	-6,8	KRT9	-23,3	KRT9	-18,1
MYH2	-3,6	ACTA1	-8,9	SPRR3	-10,8	TMPRSS11B	-6,4	KRT2	-9,1	KRT2	-12,5
HBA1	-3,3	NEB	-8,8	ACTA1	-9,2	KRT4	-5,4	HRNR	-6,0	C1orf68	-11,0
HBA2	-2,9	MYH2	-7,7	MYH2	-7,0	MIR2054	-5,4	LCE1C	-5,7	HRNR	-10,9
KRT2	-2,9	DES	-6,8	NEB	-6,9	KRT13	-5,0	MIR2054	-5,3	DSC1	-8,9
HBB	-2,7	KRT16	-6,3	MYL2	-6,3	CRNN	-5,0	LCE1B	-5,2	KRT16	-8,5
COL1A1	-2,7	MYBPC1	-6,2	DES	-6,0	MAL	-4,9	IGHD3-10	-4,7	CXCL10	-6,4
DES	-2,7	MYL2	-6,0	FOSB	-5,9	EMP1	-4,5	CALML5	-4,6	LCE3D	-5,5
COL1A2	-2,6	POSTN	-5,2	MYBPC1	-5,7	LOC441178	-3,9	LOR	-4,5	LCE3E	-5,1
HSPA1B	-2,6	MYL1	-5,2	VCAN-AS1	-5,3	PADI1	-3,6	LCE1D	-4,4	LINC00302	-4,8
ACTA1	-2,6	CXCL10	-4,9	KRT13	-5,0	SPRR3	-3,4	C1orf68	-4,2	KPRP	-4,4
HSPA1A	-2,6	TTN-AS1	-4,8	POSTN	-5,0	RHCG	-3,2	LCE6A	-3,7	KRT17	-4,3
COL14A1	-2,5	CCL18	-4,8	CKM	-5,0	CYP4F35P	-2,8	LCE1A	-3,7	LCE2A	-4,3
DCN	-2,4	FOSB	-4,7	TTN-AS1	-4,7	ANKRD20A5P	-2,8	FLG	-3,7	LCE6A	-4,2
SNORD114-1	-2,4	COL1A1	-4,7	MYL1	-4,6	ZDHHC11B	-2,7	LCE2C	-3,7	LCE2B	-4,1
SNORD113-6	-2,4	NRAP	-4,6	MYH7	-4,6	MIR4759	-2,7	LCE2B	-3,6	LCE2C	-4,1
TTN	-2,4	CKM	-4,6	HSPA1B	-4,2	CLCA4	-2,6	SERPINB12	-3,5	IFI27	-4,0
FOSB	-2,3	COL1A2	-4,5	EGR1	-4,1	ECM1	-2,6	LCE2D	-3,5	SPRR2G	-3,8
SNORD114-12	-2,3	MYH7	-4,5	NRAP	-4,0	TMPRSS11A	-2,6	LCE1E	-3,4	CXCL9	-3,7
NEB	-2,3	COL3A1	-4,5	SFRP4	-4,0	KRT78	-2,5	KPRP	-3,4	LCE2D	-3,5
SFRP2	-2,3	SNORD114-12	-4,2	MGP	-3,8	SCEL	-2,5	OCIAD1-AS1	-3,3	KRT75	-3,4
COL3A1	-2,3	TNNT1	-4,0	HSPA1A	-3,7	LCE1C	-2,4	LCE1F	-3,3	KRT14	-3,4
SNORD114-22	-2,3	KRT2	-3,9	TNNT1	-3,7	TMPRSS11BNL	-2,4	LCE2A	-3,3	LCE1D	-3,4
PRG4	-2,2	CXCL9	-3,9	PLA2G2A	-3,6	FETUB	-2,4	CALHM1	-3,2	DEFB4A	-3,4
DCN	-2,2	HSPA1B	-3,7	SNORD114-12	-3,5	IL36A	-2,4	LINC00302	-3,0	LCE1F	-3,3
MYBPC1	-2,2	HSPA1A	-3,6	CCDC80	-3,5	MUC4	-2,3	MIR4759	-3,0	CALML5	-3,3

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
SPARC	-2,2	DSC1	-3,6	FOS	-3,4	KRT15	-2,3	FLG2	-3,0	RPTN	-3,3
POSTN	-2,2	SPARC	-3,6	FBN1	-3,3	MIR627	-2,3	SERPINA12	-3,0	WFDC12	-3,3
PRELP	-2,2	SFRP4	-3,6	DCN	-3,2	GBP6	-2,3	C5orf46	-2,9	PSORS1C2	-3,2
NRAP	-2,1	FOS	-3,6	C3	-3,2	PPP1R3C	-2,2	MIR526A2	-2,8	SPRR2B	-3,2
IGHD3-10	-2,1	VCAN-AS1	-3,5	VCAN	-3,1	ALDH3A1	-2,2	MIR3545	-2,8	DEFB4B	-3,1
SNORD114-14	-2,1	HBA1	-3,5	ABI3BP	-3,1	HEPN1	-2,2	MIR4693	-2,7	DSG1	-3,1
ABI3BP	-2,1	HBB	-3,5	CXCL12	-3,1	FLG	-2,2	SLURP1	-2,7	KRT16P3	-3,0
IGFBP4	-2,1	SNORD113-6	-3,4	CRNN	-3,1	PMP2	-2,2	LCE3D	-2,7	CDSN	-3,0
CKM	-2,0	SNORD114-1	-3,4	ACTN2	-3,0	SCEL-AS1	-2,2	MIR4434	-2,6	KRT17P1	-3,0
STAT1	2,0	HLA-DRA	-3,4	CFH	-3,0	S100A14	-2,1	LGALS7	-2,6	SPRR2E	-3,0
CEACAM5	2,0	CCL2	-3,3	CCL18	-3,0	MIR3128	-2,1	CD207	-2,5	LCE1B	-3,0
UPK1A-AS1	2,0	KRT14	-3,3	MFAP5	-3,0	SOX2	-2,1	MIR4782	-2,5	S100A7A	-3,0
IGKV1-5	2,0	COL6A3	-3,3	MMP2	-3,0	SERPINB12	-2,1	OR4D10	-2,5	IGHD3-10	-3,0
RAB10	2,0	COL12A1	-3,3	FSTL1	-3,0	PPL	-2,1	LGALS7B	-2,5	SPINK9	-2,8
HIST1H4D	2,0	RPTN	-3,2	ANXA1	-3,0	ID4	-2,1	PSORS1C2	-2,5	KRT6B	-2,8
LMTK2	2,0	LUM	-3,1	FN1	-2,9	ANKRD20A11P	-2,1	MIR3128	-2,5	KRT16P2	-2,8
IGHV3-33	2,0	SNORD114-14	-3,0	SNORD114-1	-2,7	GFAP	-2,0	LCE3E	-2,5	LCE3A	-2,7
AKR1C2	2,0	ASPN	-3,0	TNNC1	-2,6	RNY5P5	-2,0	DAPL1	-2,4	KRT6C	-2,7
HIST1H2BK	2,0	KBTD10	-3,0	SPARC	-2,6	SPRR2C	2,0	C22orf31	-2,4	HLA-DRA	-2,6
ODAM	2,0	SNORD114-22	-2,9	F13A1	-2,6	S100A7A	2,0	MIR627	-2,3	IFFO2	-2,6
RNASE7	2,0	FBN1	-2,9	SNORD114-14	-2,6	SNORD93	2,0	SNORD115-45	-2,3	LCE1A	-2,6
RNU5F-1	2,0	ACTN2	-2,9	PRG4	-2,5	HSPH1	2,0	SPINK9	-2,3	VTRNA1-2	-2,6
SNAR-C4	2,0	HBA2	-2,8	MIR675	-2,5	IFI44	2,0	ELMOD1	-2,3	LOR	-2,5
KRT17P1	2,0	MMP2	-2,8	EFEMP1	-2,5	STAT2	2,0	MIR3648	-2,2	LGALS7	-2,5
DSC1	2,0	MIR21	-2,8	PYGM	-2,5	IGHV3-49	2,0	CPA4	-2,2	MIR936	-2,5
RNU5A-8P	2,1	MYOT	-2,8	LUM	-2,5	IGKV2D-29	2,0	SNORD1B	-2,2	RNASE7	-2,5

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
SLC7A11	2,1	SNORD114-3	-2,8	TAS2R30	-2,5	FOSB	2,0	OR51B4	-2,2	IFI6	-2,5
MIR373	2,1	DCN	-2,7	MUC21	-2,5	IGKV3D-11	2,0	KCNQ5-AS1	-2,2	STAT1	-2,4
MBOAT2	2,1	CXCL12	-2,7	MYOT	-2,4	PNLIPRP3	2,0	PCDH9-AS3	-2,2	S100A7	-2,4
IGHV1-69	2,1	CTSK	-2,6	KBTBD10	-2,4	LCE3D	2,0	KRT1	-2,2	LGALS7B	-2,4
OAS2	2,1	IFITM3	-2,6	COL3A1	-2,4	MT2A	2,0	MIR4760	-2,2	KLHDC7B	-2,4
WFDC12	2,1	KRT17	-2,6	MIR548X	-2,4	HSPA8	2,0	IFFO2	-2,2	LCE1C	-2,3
FAM25A	2,1	B2M	-2,6	SNORD114-22	-2,4	ITGAV	2,0	MIR517A	-2,2	ALOX12B	-2,3
HIST1H3F	2,1	SERPINF1	-2,6	SNORD113-6	-2,4	ITM2B	2,0	SNORD35B	-2,2	RN5S162	-2,3
RPTN	2,1	SNORD114-20	-2,6	MIR21	-2,4	IFIT2	2,0	MIR4532	-2,1	LCE1E	-2,3
IGKV1D-39	2,1	PLA2G2A	-2,5	SFRP2	-2,4	SLC7A11	2,1	FOXQ1	-2,1	MIR4532	-2,3
LCE3D	2,1	FSTL1	-2,5	A2M	-2,4	IGHV3-33	2,1	LOC100653118	-2,1	COL1A1	-2,3
IGKV1D-16	2,1	KRT16P2	-2,5	DNAJB1	-2,3	PTPRC	2,1	PLA2G4F	-2,1	SNORD1B	-2,2
LOC100507500	2,1	EGR1	-2,5	TMPRSS11B	-2,3	KRT5	2,1	MIR3201	-2,1	CPA4	-2,2
IGKV1-6	2,1	RUNX1-IT1	-2,5	IGHA1	-2,3	OR56B1	2,1	SCARNA15	-2,1	VTRNA1-3	-2,2
IFI6	2,1	COL14A1	-2,5	TPM2	-2,3	LCE3E	2,1	MIR412	-2,1	BST2	-2,2
DEFB103A	2,1	TRAJ19	-2,5	COL14A1	-2,3	RSAD2	2,1	MIR4320	-2,1	FLG2	-2,2
TGM1	2,2	CMYA5	-2,5	SERPINF1	-2,3	IGKV1-5	2,1	MIR586	-2,1	ARG1	-2,2
LOC100653210	2,2	HRNR	-2,5	CMYA5	-2,3	RN5S348	2,1	CDHR1	-2,1	MIR3167	-2,2
SPRR1B	2,2	IGHD2-8	-2,5	COL1A2	-2,3	HSP90AA1	2,1	MIR620	-2,0	SERPINA12	-2,2
IGKV3D-20	2,2	FN1	-2,5	TRDV1	-2,3	FTL	2,1	LY6G6C	-2,0	IGKV2-40	-2,1
SCD	2,2	C1R	-2,5	CTSK	-2,3	RN5S157	2,1	MIR4679-1	-2,0	EPPK1	-2,1
EIF2AK2	2,2	DSG1	-2,5	IGHD2-8	-2,3	HIF1A	2,1	METRNL	-2,0	MIR586	-2,1
HIST1H2AE	2,2	IFITM2	-2,4	MIR3689F	-2,3	IGKV3-7	2,1	SNORD88A	-2,0	SPRR2F	-2,1
IL1A	2,2	C3	-2,4	SNORD116-24	-2,3	YWHAZP3	2,1	MIR4275	-2,0	MIR412	-2,1
DEFB103A	2,2	CXCL14	-2,4	KRT4	-2,2	MYH2	2,1	MIR4256	-2,0	MIR4434	-2,1
IGHD3-16	2,2	KRT16P3	-2,4	SNORD114-3	-2,2	KRTDAP	2,1	TNNT1	2,0	OCIAD1-AS1	-2,1

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
FABP5P7	2,2	IGFBP4	-2,4	MIR4273	-2,2	RGS1	2,1	MIR1256	2,0	IL36G	-2,1
KRT17	2,2	VCAN	-2,4	TCAP	-2,2	HSPA5	2,1	ODC1	2,0	SLC2A1	-2,1
HSPA5	2,2	FABP5P7	-2,3	HSP90AA1	-2,2	MIR644A	2,1	MIR548H3	2,0	HLA-DPA1	-2,1
PTHLH	2,2	F13A1	-2,3	SNORD116-17	-2,2	ODZ2	2,1	IGKV1D-13	2,0	CD207	-2,1
FABP5P1	2,3	KRT6B	-2,3	PCDH10	-2,2	IFITM2	2,1	LOC100293211	2,0	KRT6A	-2,1
SPRR4	2,3	SNORD114-25	-2,3	MIR3689C	-2,2	VMP1	2,2	IGHV3-74	2,0	HAL	-2,1
SPRR2E	2,3	TNNC1	-2,3	IGF1	-2,2	NRAP	2,2	FTL	2,0	ASPRV1	-2,0
SNORA80B	2,3	SNORD114-23	-2,3	IGFBP4	-2,2	UGCG	2,2	TNNC1	2,0	C10orf99	-2,0
AZGP1	2,3	PTPRC	-2,3	SNORD116-14	-2,1	PTHLH	2,2	MIR548M	2,0	RN5S100	-2,0
SLC7A5	2,4	PRG4	-2,3	ASPN	-2,1	IGKV1D-12	2,2	OR10P1	2,0	RN5S59	-2,0
ANXA1	2,4	SNORD114-21	-2,2	CCL2	-2,1	IGKV2D-28	2,2	IGKV6-21	2,0	MIR4693	-2,0
GJB2	2,4	HLA-DPA1	-2,2	IGFBP5	-2,1	VTRNA1-2	2,2	MGP	2,0	TRAV14DV4	-2,0
CDH3	2,4	IFITM1	-2,2	SPARCL1	-2,1	HIST1H2BG	2,2	HIST1H2BG	2,0	TRAJ1	-2,0
IGKV1-9	2,4	PLTP	-2,2	THBS4	-2,1	TNNT1	2,2	ZNF91	2,0	TM4SF1	2,0
IGKV3D-15	2,4	KRT6C	-2,2	SLN	-2,1	FOS	2,2	CLCA2	2,0	ABI3BP	2,0
IGHD3-3	2,4	TRAJ1	-2,2	PLTP	-2,1	HLA-DPA1	2,2	IGKV2D-29	2,0	ADH7	2,0
KRT4	2,4	IFI16	-2,2	SNORD116-15	-2,1	RN5S162	2,2	MIR548Q	2,1	PPL	2,0
IGKV1-27	2,5	CD74	-2,2	MYOZ1	-2,1	BST2	2,2	TGFB1	2,1	ECM1	2,0
SPRR2C	2,5	CCDC80	-2,2	DCN	-2,1	IFI16	2,2	IGHV3OR16-7	2,1	C21orf15	2,1
SNAR-C2	2,5	FABP5P1	-2,2	TNNI1	-2,1	IGKV1-9	2,2	IGKV3-7	2,1	ZDHHHC11B	2,1
TNC	2,5	MFAP5	-2,1	CPA3	-2,1	IL36G	2,2	MIR548H4	2,1	FUT3	2,1
SDC4	2,5	CDH11	-2,1	COL1A1	-2,1	ATP1A1	2,2	MIR548O2	2,1	MIR138-1	2,1
LTF	2,5	SFRP2	-2,1	COL6A3	-2,1	HSP90B1	2,2	IGKV1-8	2,1	LCN2	2,1
IL36G	2,5	PYGM	-2,1	SNORD114-2	-2,1	IFIT3	2,3	RPTN	2,1	HCG22	2,1
IGHV3-38	2,5	CPA3	-2,1	STOM	-2,1	IGHV3-48	2,3	CCL2	2,1	ANKRD20A11P	2,1
IGKV1-17	2,5	C1S	-2,1	MIR3689A	-2,0	IFIT1	2,3	IGKV2-24	2,1	SNORD116-16	2,1

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
IGHV3-48	2,5	TPM2	-2,1	CD248	-2,0	LTBP1	2,3	FOS	2,1	LTF	2,1
CHCHD2	2,5	STAT1	-2,1	SNORA20	-2,0	SLPI	2,3	RNU5A-8P	2,1	KRT78	2,1
IGHV3-72	2,5	HSP90AA1	-2,1	C1R	-2,0	CKM	2,3	SPRR2C	2,1	TMPRSS11D	2,1
IGKV2-28	2,5	FGF7	-2,1	CDH11	-2,0	MIR21	2,3	HSP90AB1	2,1	MIR99B	2,1
IGHV3-49	2,6	FTL	-2,1	C1S	-2,0	GBP5	2,3	HNRNPA3P5	2,1	CEACAM1	2,1
IGLV7-46	2,6	SERPING1	-2,1	WFDC5	2,0	IFI30	2,3	TAS2R30	2,1	GABRP	2,1
SPRR1A	2,6	FMOD	-2,1	HOPX	2,0	IGHV3-35	2,3	HSPA5	2,2	C10orf113	2,2
IGHV3-66	2,6	KRT17P1	-2,1	SNORD115-37	2,0	IGKV2-40	2,3	C3	2,2	SERPINB1	2,2
LOC100294406	2,6	SNORD56B	-2,0	SCEL-AS1	2,0	SPRR2G	2,3	ITGB1	2,2	IGJ	2,2
DEFB4B	2,6	IFI30	-2,0	MIR4532	2,0	IGKV1D-16	2,3	IGLV2-18	2,2	ID4	2,2
IGHV1-18	2,6	DNAJB1	-2,0	ELOVL4	2,0	RUNX1-IT1	2,3	HSP90AA1	2,2	S100A14	2,2
CNFN	2,6	BICC1	-2,0	MIR4699	2,0	DDX58	2,3	KLK6	2,2	HEPN1	2,3
LOC100653084	2,7	CCL19	-2,0	OR8U1	2,0	EVI2B	2,3	MIR3916	2,2	IL1RN	2,3
MUCL1	2,8	IVL	2,0	KLK5	2,0	TCN1	2,3	IGHD3-16	2,2	ZG16B	2,3
ZG16B	2,8	MIR526A2	2,0	LOC100506389	2,0	WFDC12	2,3	THBS1	2,2	MGP	2,4
IL8	2,8	ATP12A	2,0	LINC00354	2,0	IGKV1-6	2,3	SNAR-C3	2,2	BPIFB2	2,4
TGM3	2,8	C18orf26	2,1	MIR4664	2,0	IGKV1-17	2,3	IGHV3-53	2,2	TFCP2L1	2,4
LOC100134256	2,9	LINC00419	2,1	MIR4434	2,1	SPRR2D	2,3	SNAR-C4	2,2	SH3BGRL2	2,4
IGHM	2,9	C22orf31	2,1	PSORS1C1	2,1	LOC100653084	2,4	SPRR1A	2,2	SOX2	2,4
SPRR2A	2,9	TTC9	2,1	LY6G6C	2,1	IGHG4	2,4	SNORD119	2,2	MIR548X	2,4
LYZ	2,9	A2ML1	2,1	LGALS1	2,1	IGKV3D-15	2,4	DES	2,2	MIR675	2,5
BPIFB2	3,0	TACSTD2	2,1	OR4D10	2,1	WARS	2,4	TNC	2,3	ERO1L	2,5
LCN2	3,0	MIR520B	2,1	SNORD88A	2,1	POSTN	2,4	SNORD116-14	2,3	CYP4F35P	2,5
IGHV3-7	3,0	ENDOU	2,1	MIR4782	2,1	IGHV3-38	2,4	RNY5	2,3	SNORD116-24	2,5
RNY5	3,0	SNORD115-45	2,2	CNFN	2,1	SLC38A2	2,4	GJB2	2,3	PIP	2,5
CCT6A	3,1	UPK1A-AS1	2,2	IFI27	2,1	GBP1	2,4	IGKV1D-12	2,3	ANKRD20A5P	2,5

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
IGLV3-25	3,1	C6orf132	2,2	MIR4679-1	2,1	THBS1	2,4	POSTN	2,3	SNORD116-14	2,6
MMP13	3,1	ZG16B	2,2	ATP12A	2,1	DMBT1	2,5	LOC100507500	2,3	FDCSP	2,6
SPRR2D	3,2	SERPINB13	2,2	CD207	2,1	FN1	2,5	PLA2G2A	2,3	TMPRSS11A	2,6
SPRR2F	3,2	SNORD116-2	2,2	LOC201477	2,2	GJB6	2,5	RAB10	2,3	ANKRD20A9P	2,6
ITGA6	3,2	LOC100505921	2,3	FGFBP1	2,2	IGHV3-66	2,5	SNORD116-15	2,3	SNORD116-15	2,6
IGKV3D-7	3,3	FETUB	2,3	ATP2B2-IT2	2,2	SOD2	2,5	MIR548AA2	2,3	SNORD116-17	2,7
KRT75	3,3	LCE1C	2,3	MIR3201	2,2	IGKV3D-20	2,5	XBP1	2,3	STATH	2,7
IGLC7	3,3	FUT3	2,3	OR51B4	2,2	IGHA1	2,5	MIR548T	2,3	TGM3	2,8
ODC1	3,4	SOX2	2,3	FAM25C	2,2	SPRR2E	2,5	SNAR-C2	2,3	GBP6	2,8
IGHV3-23	3,4	CYP4F35P	2,3	FAM25C	2,2	MYH7	2,5	SAMD9L	2,4	PPP1R3C	2,8
S100A12	3,4	TMPRSS11A	2,4	HAL	2,2	DES	2,5	IL1A	2,4	CSTB	2,9
IGKV1D-27	3,4	SCEL-AS1	2,4	SPRR2F	2,2	VTRNA1-3	2,6	IGHV1-8	2,4	IL36A	2,9
LAMC2	3,4	TGM1	2,4	IGHD3-10	2,2	CHCHD2	2,6	EGR1	2,4	TMPRSS11BNL	3,0
IGHV3-20	3,4	GBP6	2,5	MIR518B	2,2	C1orf68	2,6	ATP1A1	2,4	DMBT1	3,0
IGHA1	3,5	C1orf116	2,5	C13orf44-AS1	2,2	LOC100653210	2,6	IGKV2D-28	2,4	MUC4	3,0
SLPI	3,5	CSTB	2,5	DMKN	2,3	CCL18	2,6	KYNU	2,4	IGHA1	3,2
SAMD9	3,5	C9orf169	2,5	EPGN	2,3	CLCA2	2,6	CEACAM6	2,4	PIGR	3,3
TCN1	3,6	ERO1L	2,5	FAM25C	2,3	PARP14	2,6	LCN2	2,4	SCEL	3,5
IGKV1D-33	3,6	LCN2	2,5	ARG1	2,3	EPSTI1	2,6	AKR1C2	2,4	CEACAM6	3,7
SPRR2B	3,8	FGFBP1	2,5	MIR520B	2,3	IFITM1	2,7	CDH3	2,4	CLCA4	3,8
IGHV3-15	3,9	IGHD3-3	2,6	MIR517A	2,3	DDX60	2,7	CKM	2,5	PRR4	4,1
IGJ	4,0	MIR3128	2,6	LOC100505921	2,3	RNY5	2,7	CHCHD2	2,5	TMPRSS11E	4,1
LOC100653245	4,0	BPIFB2	2,6	YOD1	2,3	IGKV1D-33	2,7	EIF2AK2	2,5	CRISP3	4,1
IGHV3-21	4,1	CEACAM6	2,6	IL36G	2,3	IGHV1-18	2,7	IGHV3-49	2,5	CEACAM5	4,6
IGHV3-9	4,2	LYPD2	2,7	PI3	2,3	LOC100134256	2,7	RHCG	2,5	PADI1	4,7
PRR4	4,2	SNORD116-30	2,7	MIR412	2,3	SFRP4	2,8	YWHAZP3	2,5	MUC7	7,1

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
FGFBP1	4,3	PPL	2,7	KRT80	2,3	KRT6A	2,8	SNORD116-17	2,5	EMP1	7,2
PI3	4,3	ANKRD20A5P	2,7	AZGP1	2,3	IGHV3-72	2,8	IL8	2,5	LOC441178	7,6
FDCSP	4,7	IL1RN	2,7	SNORD58C	2,3	IFITM3	2,8	IGKV1-5	2,5	MAL	7,6
C6orf58	4,7	TFCP2L1	2,7	EPPK1	2,4	LOC100294406	2,8	TMPRSS11E	2,5	RHCG	7,9
EGFR	4,8	CNFN	2,7	SNORD35B	2,4	TMSB10	2,8	FOSB	2,5	ANXA1	10,1
HEPHE1	5,2	KRT78	2,8	LGALS7B	2,4	TGFB1	2,8	IGKV2-28	2,6	MUC5B	11,7
FABP4	5,3	TMPRSS11E	2,8	LOC100289650	2,4	IL8	2,8	CEACAM5	2,6	CRNN	12,8
STATH	5,3	STATH	2,9	SERPINA12	2,4	SAMD9L	2,8	MYL1	2,6	TMPRSS11B	22,1
PIGR	5,5	PIP	2,9	FAM25A	2,4	TTN-AS1	2,8	MYH7	2,6	KRT13	22,8
DEFB4A	5,5	PRR4	3,0	LGALS7	2,4	MYBPC1	2,8	CRNN	2,6	KRT4	29,8
MMP10	5,7	S100A14	3,0	KRT75	2,4	RNU5F-1	2,9	MYBPC1	2,6	MUC21	30,4
PRR9	6,0	TMPRSS11BNL	3,0	DSC1	2,4	FABP5P3	2,9	IGLV3-25	2,6	SPRR3	52,0
CRISP3	6,2	ECM1	3,1	OR10AG1	2,4	OAS2	2,9	SNORD116-24	2,6		
DMBT1	7,8	CLCA4	3,1	DEFB4B	2,5	MYL1	2,9	FABP5P1	2,7		
MMP1	8,3	MIR4759	3,1	MIR4693	2,5	KYNU	2,9	FABP5P7	2,7		
MUC5B	10,7	DMBT1	3,1	MIR3545	2,5	SAMD9	3,0	S100A12	2,7		
PIP	11,3	SCEL	3,2	C22orf31	2,5	IGKV1D-39	3,0	IGHV3-33	2,7		
MUC7	55,0	FDCSP	3,2	ASPRV1	2,5	IGHV3-7	3,0	LAMC2	2,7		
		MUC4	3,3	SPRR2D	2,6	LAMC2	3,0	SAMD9	2,7		
		CRCT1	3,3	SNORD115-45	2,6	IFI44L	3,0	TTN-AS1	2,7		
		ANXA1	3,4	CPA4	2,6	IFI6	3,0	BPIFB2	2,7		
		CEACAM5	3,6	IFFO2	2,7	PI3	3,0	IGHM	2,8		
		IL36A	3,8	SPRR2G	2,7	MYL2	3,1	IGKV1-6	2,8		
		PADI1	4,0	SLURP1	2,7	IGKV3D-7	3,1	HSP90B1	2,8		
		PIGR	4,1	OCIAD1-AS1	2,7	IGHV3-20	3,1	IGKV1-17	2,8		
		CRNN	4,2	ALOX12B	2,7	B2M	3,1	VCAN-AS1	2,8		

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
		TGM3	4,4	SPRR2E	2,7	FABP5	3,1	ZG16B	2,9		
		KRT13	4,5	MIR4320	2,8	EIF2AK2	3,1	LTF	2,9		
		SPRR3	4,8	LCE3A	2,8	SPRR2F	3,1	IGKV3D-11	2,9		
		EMP1	4,9	IVL	2,8	IGLC7	3,1	IGKV3D-15	2,9		
		RHCG	5,0	WFDC12	2,9	TNC	3,1	FN1	2,9		
		CRISP3	5,3	FLG2	2,9	ODC1	3,1	IGKV1-9	2,9		
		LOC441178	6,1	MIR3128	3,0	DSG1	3,2	NEB	3,0		
		MAL	6,4	CALML5	3,1	KRT16P3	3,2	ITGA6	3,0		
		MIR2054	7,3	CALHM1	3,1	IGKV2-28	3,2	IGHV3-35	3,0		
		MUC7	7,8	MIR526A2	3,1	IGKV1-27	3,2	IGHV3-38	3,1		
		TMPRSS11B	9,5	SPRR2B	3,1	IGJ	3,2	SFRP4	3,1		
		MUC5B	11,4	KRT2	3,2	KRT16P2	3,3	LOC100134256	3,1		
		MUC21	12,4	RNASE7	3,2	CCL2	3,3	CCT6A	3,1		
		KRT4	13,3	LCE1E	3,2	CDH3	3,3	IGHV3-72	3,1		
				CDSN	3,3	CCT6A	3,3	RNU5F-1	3,2		
				SNORD116-30	3,3	DEFB4B	3,3	IGKV1D-16	3,2		
				UPK1A-AS1	3,4	CXCL9	3,4	MYL2	3,2		
				DEFB4A	3,4	GJB2	3,4	LOC100653084	3,2		
				LOR	3,6	KRT6C	3,4	TMSB10	3,2		
				MIR4759	3,6	IFI27	3,5	IGHV1-18	3,3		
				CRCT1	3,6	ACTA1	3,5	LOC100653210	3,4		
				LCE2D	4,1	LOC100653245	3,5	HEPHL1	3,4		
				PSORS1C2	4,4	IGHV3-9	3,6	TMPRSS11B	3,4		
				LCE1A	4,4	HLA-DRA	3,6	IGHV3-48	3,5		
				HRNR	4,4	S100A12	3,7	IGKV1D-39	3,6		
				LCE1D	4,6	IGHV3-23	3,7	MMP13	3,6		

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
				LCE3E	4,8	COL12A1	3,7	IGKV3D-20	3,6		
				LCE2C	4,9	IGHV3-21	3,7	ACTA1	3,6		
				KPRP	4,9	C6orf58	3,8	IGHV3-66	3,7		
				LCE1F	5,0	NEB	3,8	FDCSP	3,7		
				LCE1B	5,3	SPRR2B	3,8	MIR548X	3,8		
				LCE1C	5,3	IGKV1D-27	3,9	TCN1	3,8		
				LCE3D	5,7	PIP	3,9	SLPI	3,9		
				LCE2B	5,8	LYZ	4,0	C6orf58	3,9		
				LINC00302	5,9	KRT6B	4,0	IGHV3-20	3,9		
				C1orf68	6,0	ITGA6	4,0	IGHV3-7	4,0		
				LCE2A	6,4	KRT14	4,1	LOC100294406	4,1		
				LCE6A	6,6	MMP13	4,1	IGHV3-9	4,2		
				MIR2054	7,2	STAT1	4,2	LYZ	4,3		
				KRT9	13,2	KRT17P1	4,2	PIGR	4,3		
						IGHV3-15	4,2	IGKV1-27	4,3		
						EGFR	4,4	MUC21	4,5		
						KRT75	4,6	KRT13	4,6		
						FABP5P1	4,9	IGKV1D-33	4,8		
						FABP5P7	5,1	CRISP3	4,9		
						TTN	5,3	PRR9	4,9		
						DEFB4A	5,4	STATH	4,9		
						HEPHL1	5,4	IGLC7	4,9		
						KRT17	5,8	EGFR	5,0		
						PRR9	5,9	IGKV3D-7	5,0		
						MMP10	6,0	TTN	5,0		
						FABP4	6,2	LOC100653245	5,1		

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Cont/ Anexo 3

T versus NA		L1 versus NA		L2 versus NA		T versus L1		T versus L2		L1 versus L2	
Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC	Gene	FC
						<i>RPTN</i>	6,8	<i>IGKV1D-27</i>	5,2		
						<i>MUC7</i>	7,1	<i>IGHV3-23</i>	5,2		
						<i>DSC1</i>	7,4	<i>IGHV3-21</i>	5,3		
						<i>CXCL10</i>	7,5	<i>KRT4</i>	5,5		
						<i>KRT16</i>	8,3	<i>MMP10</i>	5,7		
						<i>MMP1</i>	9,3	<i>PRR4</i>	5,7		
								<i>IGHV3-15</i>	5,8		
								<i>FABP4</i>	6,3		
								<i>IGJ</i>	7,0		
								<i>ANXA1</i>	7,0		
								<i>DMBT1</i>	7,3		
								<i>MMP1</i>	7,8		
								<i>IGHA1</i>	8,1		
								<i>PIP</i>	9,8		
								<i>MUC5B</i>	11,0		
								<i>SPRR3</i>	15,5		
								<i>MUC7</i>	50,6		

Legenda: L1: leucoplasia 1; L2: leucoplasia 2; T: tumor; NA: normal adjacente; FC: *Fold Change*.

Anexo 4 - Lista de 2.428 genes diferencialmente expressos identificados na análise de diferentes tecidos (NA versus L versus T).

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>IGLV3-25</i>	0,0127	-4,0	0,0409	-5,2	0,0016	0,7	0,8628
<i>EPC1</i>	0,0240	-3,3	0,0093	-3,7	0,0169	0,7	0,8744
<i>IGKV4-1</i>	0,0477	-2,7	0,0789	-2,0	0,0028	1,0	0,9878
<i>IGHV4-31</i>	0,0128	-2,7	0,0294	-2,4	0,0071	0,6	0,7926
<i>IGHV3OR16-10</i>	0,0304	-2,6	0,0176	-2,7	0,0218	0,8	0,9360
<i>IGHV4-61</i>	0,0273	-2,4	0,0121	-2,2	0,0183	1,0	0,9983
<i>LOC642131</i>	0,0199	-2,3	0,0211	-2,3	0,0198	0,5	0,7541
<i>IGLJ4</i>	0,0273	-2,3	0,0994	-2,9	0,0480	0,1	0,5537
<i>OR8U1</i>	0,0230	-2,2	0,0222	-2,3	0,0261	0,3	0,6608
<i>YOD1</i>	0,0161	-2,2	0,0460	-1,2	0,8638	0,0	0,5379
<i>RNA5SP118</i>	0,0489	-2,2	0,4151	-2,6	0,0236	0,1	0,5444
<i>RNU7-200P</i>	0,0065	-2,1	0,0104	-1,8	0,0214	0,4	0,7148
<i>IGLV7-43</i>	0,0124	-2,0	0,2159	-1,9	0,0281	0,1	0,5379
<i>RNU1-15P</i>	0,0482	-2,0	0,0747	-2,8	0,0643	0,3	0,6338
<i>ELMO1-AS1</i>	0,0479	-2,0	0,1170	-1,0	0,7249	0,0	0,5379
<i>WFDC21P</i>	0,0327	-1,9	0,0402	-1,5	0,0976	0,2	0,5843
<i>IGHV3-74</i>	0,0081	-1,9	0,0127	-1,5	0,0647	0,2	0,5847
<i>IGKV@</i>	0,0149	-1,9	0,1686	-3,8	0,0048	0,1	0,5524
<i>RNU1-92P</i>	0,0218	-1,9	0,0266	-2,0	0,0389	0,1	0,5526
<i>RNU6-1172P</i>	0,0115	-1,9	0,0279	-1,5	0,0481	0,7	0,8404
<i>LOC643486</i>	0,0222	-1,9	0,0676	-2,3	0,0202	0,3	0,6515
<i>PLCXD2-AS1</i>	0,0049	-1,9	0,0249	-1,9	0,0099	0,8	0,8954
<i>IGKV2D-26</i>	0,0235	-1,9	0,0178	-1,7	0,0176	0,6	0,7896
<i>RNU6-894P</i>	0,0373	-1,8	0,1083	-2,0	0,0247	0,4	0,7128
<i>RNU1-33P</i>	0,0122	-1,8	0,1248	-2,7	0,0187	0,1	0,5417
<i>RNU7-97P</i>	0,0174	-1,8	0,0285	-1,6	0,0894	0,2	0,5644
<i>SMR3A</i>	0,0069	-1,8	0,0316	-1,7	0,0115	0,8	0,9091
<i>RNU6-124P</i>	0,0161	-1,8	0,0400	-1,9	0,0246	0,7	0,8832
<i>PIM2</i>	0,0155	-1,8	0,0386	-1,7	0,0033	0,4	0,6865
<i>MIR3156-1</i>	0,0126	-1,7	0,0975	-3,2	0,0226	0,1	0,5406
<i>RNA5SP466</i>	0,0090	-1,7	0,0552	-2,0	0,0227	0,2	0,5792
<i>RNU6-1227P</i>	0,0461	-1,7	0,0830	-1,8	0,0714	0,6	0,7841
<i>XXbac-BPG308J9.3</i>	0,0288	-1,7	0,2804	-6,9	0,0351	0,1	0,5379
<i>RP11-144A16.5</i>	0,0303	-1,7	0,0160	-1,7	0,0390	0,4	0,7166
<i>IGHV4-34</i>	0,0258	-1,7	0,0072	-2,0	0,0442	0,4	0,7219
<i>MIR550A2</i>	0,0122	-1,7	0,0037	-1,6	0,0406	0,7	0,8870
<i>RNU1-150P</i>	0,0328	-1,7	0,1564	-2,6	0,0657	0,1	0,5379
<i>IGLV3-27</i>	0,0026	-1,7	0,0479	-2,2	0,0023	0,1	0,5528
<i>RP11-735B13.2</i>	0,0229	-1,7	0,0138	-1,7	0,0421	0,2	0,5948
<i>TTC9</i>	0,0391	-1,7	0,1142	1,2	0,3246	0,0	0,5379
<i>RNA5SP322</i>	0,0190	-1,7	0,1749	-2,6	0,0223	0,1	0,5444
<i>RNU6-773P</i>	0,0476	-1,7	0,2150	-3,8	0,0490	0,2	0,5606
<i>RNU6-664P</i>	0,0458	-1,7	0,0103	-1,3	0,0907	0,6	0,8209
<i>RP11-370K11.1</i>	0,0314	-1,7	0,1399	1,1	0,2857	0,0	0,5379
<i>RNU7-159P</i>	0,0192	-1,7	0,0619	-2,3	0,0084	0,3	0,6222
<i>AC009950.2</i>	0,0364	-1,7	0,0575	-1,8	0,0786	0,2	0,5895
<i>CSTA</i>	0,0224	-1,6	0,6068	6,2	0,0282	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RNU6-445P</i>	0,0422	-1,6	0,0061	-1,1	0,6745	0,1	0,5391
<i>TNK2-AS1</i>	0,0048	-1,6	0,0038	-1,4	0,0108	0,5	0,7661
<i>RNU6ATAC17P</i>	0,0013	-1,6	0,0435	-2,4	0,0105	0,0	0,5379
<i>RNU6-449P</i>	0,0256	-1,6	0,0431	-3,9	0,0294	0,2	0,5766
<i>OR51B4</i>	0,0092	-1,6	0,1660	-4,3	0,0129	0,1	0,5379
<i>RNU7-49P</i>	0,0382	-1,6	0,1868	-1,8	0,0047	0,3	0,6594
<i>RP5-1112D6.4</i>	0,0047	-1,6	0,0068	-1,8	0,0026	1,0	0,9970
<i>RNU6-82P</i>	0,0488	-1,6	0,0771	1,3	0,4095	0,0	0,5379
<i>RNU6-1046P</i>	0,0119	-1,6	0,0418	-3,8	0,0296	0,1	0,5444
<i>IGLV2-33</i>	0,0080	-1,6	0,0538	-2,1	0,0065	0,2	0,5730
<i>RP11-100L22.4</i>	0,0215	-1,6	0,0187	-1,7	0,0112	0,8	0,9150
<i>OR1F1</i>	0,0019	-1,6	0,0123	-2,1	0,0079	0,1	0,5457
<i>RNU6-527P</i>	0,0198	-1,6	0,0525	-1,5	0,0567	0,2	0,5980
<i>LINC00865</i>	0,0085	-1,6	0,0125	-2,1	0,0091	0,3	0,6089
<i>RNU4ATAC5P</i>	0,0170	-1,6	0,0135	-1,6	0,0248	0,3	0,6594
<i>CTD-2187J20.1</i>	0,0265	-1,6	0,0364	-1,9	0,0051	0,6	0,8196
<i>EBLN2</i>	0,0120	-1,6	0,0139	-1,2	0,3293	0,1	0,5379
<i>HPVC1</i>	0,0170	-1,6	0,1086	-2,8	0,0184	0,1	0,5488
<i>IGKV6-21</i>	0,0057	-1,6	0,0023	-2,0	0,0120	0,2	0,5678
<i>RNA5SP169</i>	0,0084	-1,6	0,1584	-3,0	0,0194	0,0	0,5379
<i>OR10C1</i>	0,0283	-1,6	0,0567	-1,7	0,0239	0,5	0,7461
<i>AL928768.3</i>	0,0047	-1,6	0,0143	-1,5	0,0166	0,9	0,9380
<i>TNFRSF17</i>	0,0278	-1,6	0,0168	-1,3	0,0675	0,9	0,9557
<i>ARL17A</i>	0,0409	-1,6	0,6900	1,2	0,0753	0,0	0,5379
<i>RP11-65D24.1</i>	0,0362	-1,6	0,3936	-2,1	0,0603	0,0	0,5379
<i>OR2W1</i>	0,0459	-1,6	0,2341	-5,6	0,0655	0,1	0,5451
<i>RNU7-193P</i>	0,0098	-1,6	0,0040	-2,1	0,0299	0,2	0,5893
<i>RP11-809N15.2</i>	0,0448	-1,6	0,0519	-2,2	0,0252	0,3	0,6526
<i>CD79A</i>	0,0364	-1,6	0,0472	-2,3	0,0171	0,4	0,6858
<i>MIR320C2</i>	0,0118	-1,6	0,1042	-2,5	0,0065	0,2	0,5678
<i>LOC101928955</i>	0,0040	-1,6	0,0087	-1,8	0,0131	0,2	0,5747
<i>NCF1C</i>	0,0190	-1,6	0,0405	-1,7	0,0208	0,3	0,6631
<i>AC010729.3</i>	0,0205	-1,6	0,0243	-1,7	0,0299	0,6	0,8000
<i>USP32P2</i>	0,0128	-1,5	0,0074	-1,3	0,0931	0,2	0,5835
<i>RNU6-430P</i>	0,0019	-1,5	0,0057	-1,8	0,0137	0,5	0,7813
<i>LOC101927675</i>	0,0182	-1,5	0,0006	-1,4	0,0600	0,7	0,8554
<i>SERPINB3</i>	0,0391	-1,5	0,3783	4,6	0,0593	0,0	0,5379
<i>OR6C1</i>	0,0380	-1,5	0,3562	-3,0	0,0281	0,1	0,5445
<i>ATP2B2-IT2</i>	0,0292	-1,5	0,2077	-2,2	0,0177	0,2	0,5602
<i>RNY1P7</i>	0,0344	-1,5	0,0238	-1,5	0,0627	0,3	0,6582
<i>RP11-301J16.7</i>	0,0362	-1,5	0,0562	-2,3	0,0099	0,5	0,7585
<i>LAX1</i>	0,0291	-1,5	0,0481	-1,3	0,0095	0,6	0,8296
<i>MIR3147</i>	0,0140	-1,5	0,1709	-1,7	0,0340	0,0	0,5379
<i>RNY4P22</i>	0,0239	-1,5	0,2098	-3,2	0,0398	0,1	0,5383
<i>AC067961.1</i>	0,0014	-1,5	0,0046	-2,1	0,0028	0,2	0,5591
<i>RNA5SP262</i>	0,0047	-1,5	0,0323	-2,0	0,0120	0,2	0,6016
<i>NCF1B</i>	0,0263	-1,5	0,0531	-1,7	0,0259	0,3	0,6335

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>IQCJ-SCHIP1-AS1</i>	0,0076	-1,5	0,0016	-1,6	0,0209	0,5	0,7615
<i>CLRN3</i>	0,0193	-1,5	0,0006	-1,4	0,0631	0,7	0,8633
<i>IGHV5-51</i>	0,0360	-1,5	0,2452	-2,4	0,0196	0,2	0,5585
<i>OR5AU1</i>	0,0163	-1,5	0,0466	-2,3	0,0332	0,2	0,5604
<i>RP11-74K19.1</i>	0,0471	-1,5	0,0771	-2,1	0,0719	0,3	0,6157
<i>MIR3146</i>	0,0491	-1,5	0,0938	-1,4	0,0049	0,4	0,7070
<i>RNU6-526P</i>	0,0358	-1,5	0,0310	-1,4	0,0727	0,5	0,7457
<i>MIR4483</i>	0,0032	-1,5	0,1322	-2,4	0,0034	0,0	0,5379
<i>LYPD2</i>	0,0186	-1,5	0,0412	-1,2	0,1225	0,1	0,5379
<i>MIR558</i>	0,0186	-1,5	0,0252	-1,5	0,0278	0,3	0,6191
<i>ZNF22</i>	0,0445	-1,5	0,1205	-1,6	0,0259	0,3	0,6417
<i>AC122136.2</i>	0,0417	-1,5	0,0425	-1,6	0,0483	0,4	0,7169
<i>RNA5SP444</i>	0,0113	-1,5	0,1408	-2,3	0,0320	0,0	0,5379
<i>AC016710.1</i>	0,0038	-1,5	0,1383	-1,9	0,0007	0,1	0,5379
<i>SCGB1D4</i>	0,0087	-1,5	0,0375	-1,8	0,0302	0,1	0,5451
<i>RP11-520A21.1</i>	0,0020	-1,5	0,0208	-2,2	0,0027	0,1	0,5451
<i>MIR16-2</i>	0,0229	-1,5	0,1053	-2,0	0,0238	0,2	0,5747
<i>RNU6-1246P</i>	0,0343	-1,5	0,0082	-2,0	0,0482	0,3	0,6281
<i>OR4C12</i>	0,0236	-1,5	0,0464	-1,8	0,0316	0,4	0,6711
<i>RP11-398M15.1</i>	0,0465	-1,5	0,0202	-1,7	0,0335	0,7	0,8404
<i>SNORA76A</i>	0,0343	-1,5	0,6573	5,9	0,0824	0,1	0,5379
<i>RNU1-94P</i>	0,0376	-1,5	0,1391	-1,6	0,0371	0,3	0,6176
<i>CTD-2296D1.4</i>	0,0364	-1,5	0,0976	-1,7	0,0087	0,5	0,7654
<i>RP4-639J15.1</i>	0,0085	-1,5	0,0202	-1,4	0,0069	0,8	0,9030
<i>RP11-656D10.5</i>	0,0245	-1,5	0,0252	1,1	0,6312	0,0	0,5379
<i>RP11-464C19.3</i>	0,0021	-1,5	0,0009	-1,8	0,0145	0,1	0,5379
<i>SPNS2</i>	0,0435	-1,5	0,0629	-1,0	0,9405	0,1	0,5379
<i>RP1-302D9.1</i>	0,0299	-1,5	0,1752	-1,5	0,0426	0,1	0,5410
<i>CXCL13</i>	0,0473	-1,5	0,3902	-2,4	0,0481	0,1	0,5471
<i>RNU6-916P</i>	0,0435	-1,5	0,0305	-1,4	0,1849	0,2	0,5879
<i>RNU6-875P</i>	0,0252	-1,5	0,0718	-1,6	0,0308	0,3	0,6200
<i>KRTAP1-3</i>	0,0093	-1,5	0,0026	-2,0	0,0127	0,4	0,7002
<i>LOC101927355</i>	0,0162	-1,5	0,0027	-1,2	0,0555	0,4	0,7218
<i>RP11-354K1.2</i>	0,0462	-1,5	0,3436	-2,1	0,0532	0,0	0,5379
<i>MIR485</i>	0,0367	-1,5	0,0897	-1,7	0,0299	0,3	0,6318
<i>TRBV25-1</i>	0,0254	-1,5	0,0085	-2,3	0,0266	0,4	0,6667
<i>ASB9P1</i>	0,0441	-1,5	0,0219	-1,4	0,0489	1,0	0,9927
<i>NAV2-AS3</i>	0,0122	-1,5	0,0143	-1,5	0,0577	1,0	0,9947
<i>IGHD2-21</i>	0,0023	1,3	0,7363	-6,4	0,0157	0,0	0,5379
<i>MIR1243</i>	0,0492	-1,3	0,3131	-3,6	0,0921	0,1	0,5379
<i>MIR876</i>	0,0303	-1,4	0,1889	-3,4	0,0607	0,1	0,5379
<i>MIR3646</i>	0,0251	-1,3	0,2891	-3,3	0,0455	0,0	0,5379
<i>GS1-519E5.1</i>	0,0105	-1,3	0,2007	-3,3	0,0239	0,0	0,5379
<i>RNU4-16P</i>	0,0054	-1,4	0,2286	-3,2	0,0099	0,0	0,5379
<i>RP11-30L8.1</i>	0,0179	-1,2	0,1054	-3,1	0,0227	0,1	0,5471
<i>RNU4-76P</i>	0,0001	-1,3	0,0942	-3,1	0,0002	0,0	0,5379
<i>RNY5P3</i>	0,0144	-1,1	0,2743	-3,1	0,0260	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
LOC101927975	0,0390	-1,2	0,6608	-3,1	0,1063	0,0	0,5379
IGLV11-55	0,0092	-1,0	0,1635	-2,9	0,0302	0,0	0,5379
RP11-281N10.1	0,0023	-1,0	0,4291	-2,8	0,0046	0,0	0,5379
IGHD2-15	0,0146	1,5	0,8626	-2,8	0,0165	0,0	0,5379
AC007740.1	0,0178	1,0	0,3234	-2,7	0,0487	0,0	0,5379
IGLV5-37	0,0196	1,0	0,9719	-2,7	0,0649	0,0	0,5379
RP11-184E9.2	0,0094	-1,3	0,1765	-2,6	0,0161	0,1	0,5379
IGHD3-16	0,0363	-1,1	0,6185	-2,6	0,0589	0,0	0,5379
RNU6-1166P	0,0148	-1,3	0,1137	-2,6	0,0159	0,1	0,5451
OR8K5	0,0040	-1,1	0,3062	-2,6	0,0167	0,0	0,5379
RNU6-1261P	0,0262	-1,1	0,5304	-2,6	0,0416	0,1	0,5379
MIR449C	0,0288	-1,1	0,8381	-2,6	0,0671	0,0	0,5379
MIR4275	0,0302	-1,0	0,5892	-2,6	0,0231	0,1	0,5417
MIR3156-3	0,0258	-1,1	0,2637	-2,6	0,0573	0,0	0,5379
RP11-395P13.5	0,0048	-1,4	0,0163	-2,6	0,0228	0,1	0,5379
MIR216A	0,0039	-1,2	0,5515	-2,6	0,0270	0,0	0,5379
LOC101927967	0,0006	-1,2	0,5384	-2,6	0,0041	0,0	0,5379
RP11-410N8.3	0,0111	-1,3	0,0041	-2,6	0,0316	0,1	0,5379
LOC101927139	0,0034	-1,2	0,3017	-2,6	0,0027	0,0	0,5379
RP11-388G22.1	0,0483	-1,3	0,4141	-2,5	0,0086	0,2	0,5709
MIR641	0,0073	-1,2	0,1083	-2,5	0,0184	0,1	0,5379
LOC101927346	0,0011	-1,2	0,3111	-2,5	0,0043	0,0	0,5379
RP4-657D16.3	0,0005	-1,4	0,0331	-2,5	0,0013	0,0	0,5379
OR2L3	0,0265	-1,2	0,3454	-2,5	0,0426	0,1	0,5379
RP11-337A23.6	0,0400	-1,3	0,1825	-2,5	0,0628	0,1	0,5451
FAM216B	0,0099	-1,1	0,1900	-2,5	0,0193	0,1	0,5379
OR52R1	0,0120	1,0	0,4291	-2,4	0,0101	0,1	0,5379
LOC100507201	0,0240	-1,1	0,3584	-2,4	0,0300	0,1	0,5411
OR5AN1	0,0251	-1,1	0,5655	-2,4	0,0343	0,0	0,5379
MIR107	0,0012	1,1	0,7492	-2,4	0,0143	0,0	0,5379
MIR3156-2	0,0334	1,1	0,8970	-2,4	0,0995	0,0	0,5379
LINC00418	0,0196	-1,2	0,1319	-2,4	0,0290	0,1	0,5450
LINC00462	0,0417	-1,1	0,8896	-2,4	0,0673	0,1	0,5379
LOC101927417	0,0402	-1,2	0,3717	-2,4	0,0197	0,1	0,5451
RN7SKP60	0,0117	-1,1	0,8125	-2,4	0,0296	0,0	0,5379
LOC284632	0,0218	-1,1	0,0748	-2,4	0,0364	0,1	0,5451
LOC101929572	0,0222	-1,1	0,1703	-2,4	0,0169	0,1	0,5547
RNU6-555P	0,0473	1,1	0,3941	-2,4	0,0515	0,1	0,5444
RP11-165F24.5	0,0200	-1,3	0,1402	-2,3	0,0166	0,1	0,5517
RNU6-993P	0,0058	-1,3	0,1696	-2,3	0,0149	0,0	0,5379
RP11-543D10.2	0,0127	-1,1	0,2856	-2,3	0,0195	0,1	0,5379
IGHV4-59	0,0005	-1,3	0,0063	-2,3	0,0011	0,1	0,5451
MIR4769	0,0468	-1,2	0,5119	-2,3	0,0720	0,0	0,5379
LOC101928628	0,0036	-1,4	0,0461	-2,3	0,0007	0,2	0,5640
RNY5P4	0,0284	-1,1	0,3731	-2,3	0,0468	0,1	0,5379
OR56B4	0,0003	-1,3	0,0290	-2,3	0,0019	0,0	0,5379
KRTAP25-1	0,0260	-1,4	0,1143	-2,3	0,0610	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
LOC101929696	0,0072	-1,1	0,2813	-2,3	0,0133	0,0	0,5379
MIR483	0,0327	-1,1	0,6945	-2,3	0,0799	0,1	0,5379
RP11-659O3.1	0,0081	1,2	0,8933	-2,3	0,0295	0,0	0,5379
OR52A5	0,0142	-1,2	0,3016	-2,2	0,0117	0,1	0,5379
MAGI2-AS2	0,0026	-1,3	0,0287	-2,2	0,0064	0,1	0,5379
RNU4-28P	0,0147	-1,3	0,4875	-2,2	0,0144	0,1	0,5379
OR2T34	0,0136	-1,2	0,0541	-2,2	0,0190	0,1	0,5451
MIR3974	0,0430	-1,2	0,2982	-2,2	0,0448	0,1	0,5488
AC002386.1	0,0073	1,0	0,7463	-2,2	0,0204	0,0	0,5379
TAS2R16	0,0112	-1,3	0,1661	-2,2	0,0117	0,1	0,5417
RP11-37L2.1	0,0447	-1,3	0,5823	-2,2	0,0948	0,0	0,5379
RP11-425A23.1	0,0170	-1,2	0,2818	-2,2	0,0208	0,1	0,5379
TTY23	0,0046	-1,4	0,0272	-2,2	0,0079	0,1	0,5463
TTY23B	0,0046	-1,4	0,0272	-2,2	0,0079	0,1	0,5463
RNU4-75P	0,0146	-1,2	0,1457	-2,2	0,0067	0,2	0,5600
TAAR3	0,0111	-1,1	0,2774	-2,2	0,0149	0,1	0,5379
RP11-273B19.1	0,0076	1,1	0,9785	-2,2	0,0064	0,0	0,5379
TRBV4-2	0,0096	-1,4	0,1374	-2,2	0,0172	0,1	0,5379
RP11-298O21.6	0,0398	-1,3	0,1312	-2,2	0,0486	0,2	0,5603
HLA-DRB6	0,0301	1,0	0,4086	-2,2	0,0967	0,0	0,5379
RN7SKP57	0,0011	-1,3	0,1310	-2,2	0,0048	0,0	0,5379
MIR4778	0,0083	-1,2	0,0413	-2,2	0,0305	0,0	0,5379
MIR1278	0,0093	-1,1	0,6811	-2,2	0,0406	0,0	0,5379
MIR4460	0,0023	-1,0	0,6899	-2,2	0,0113	0,0	0,5379
RP11-102N11.1	0,0009	1,2	0,3659	-2,2	0,0139	0,0	0,4336
MIR513B	0,0123	-1,4	0,2728	-2,2	0,0066	0,1	0,5379
RP11-220I1.2	0,0480	-1,2	0,1249	-2,2	0,0435	0,2	0,5921
RP11-231L11.3	0,0317	-1,3	0,0208	-2,2	0,0497	0,2	0,6016
C18orf42	0,0282	-1,3	0,1248	-2,2	0,0519	0,1	0,5444
MIR518A1	0,0497	-1,2	0,1981	-2,2	0,0776	0,1	0,5463
MIR361	0,0429	1,1	0,3793	-2,2	0,0395	0,1	0,5451
RP11-503N18.4	0,0141	-1,3	0,2008	-2,2	0,0429	0,0	0,5379
OR13C8	0,0035	-1,1	0,0857	-2,2	0,0114	0,0	0,5379
IGLV5-48	0,0313	-1,4	0,5735	-2,1	0,0603	0,1	0,5379
SPRR4	0,0049	-1,3	0,1926	-2,1	0,0160	0,0	0,5379
SPOCK2	0,0230	-1,2	0,4432	-2,1	0,0039	0,1	0,5379
RNA5SP470	0,0041	-1,2	0,4087	-2,1	0,0167	0,0	0,5379
RP3-471C18.1	0,0312	-1,0	0,3387	-2,1	0,0655	0,1	0,5379
RNU2-43P	0,0042	-1,4	0,1426	-2,1	0,0126	0,0	0,5379
MIR517B	0,0290	1,5	0,6283	-2,1	0,0497	0,0	0,5379
RNY4P11	0,0350	-1,3	0,1537	-2,1	0,0478	0,1	0,5499
RP11-556I14.2	0,0044	-1,1	0,8280	-2,1	0,0220	0,0	0,5379
OR8B12	0,0436	-1,1	0,2495	-2,1	0,0228	0,2	0,5747
RP11-46E17.6	0,0345	1,0	0,7698	-2,1	0,0653	0,1	0,5379
RP11-479J7.1	0,0124	-1,4	0,1237	-2,1	0,0280	0,1	0,5379
LOC100506393	0,0004	-1,2	0,2941	-2,1	0,0007	0,0	0,5379
IFNA1	0,0015	1,2	0,7791	-2,1	0,0223	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
MIR302F	0,0152	-1,3	0,1756	-2,1	0,0034	0,2	0,5602
LINC00545	0,0053	1,0	0,3781	-2,1	0,0103	0,1	0,5379
RP11-3B12.5	0,0353	-1,3	0,2275	-2,1	0,0103	0,2	0,5845
RP11-227F19.2	0,0267	1,0	0,1180	-2,1	0,0322	0,2	0,5606
AP000402.3	0,0178	1,1	0,7494	-2,1	0,0136	0,1	0,5379
OR4A47	0,0263	1,1	0,8779	-2,1	0,0533	0,1	0,5379
OR1L6	0,0379	-1,3	0,3618	-2,1	0,0627	0,1	0,5379
MIR3591	0,0341	-1,3	0,5383	-2,1	0,0832	0,0	0,5379
TCP11X3P	0,0007	-1,2	0,0345	-2,1	0,0041	0,0	0,5379
RNU7-133P	0,0324	-1,2	0,9806	-2,1	0,0317	0,0	0,5379
AC007403.3	0,0015	-1,1	0,2738	-2,1	0,0037	0,0	0,5379
FAM183B	0,0002	-1,2	0,1527	-2,1	0,0010	0,0	0,5379
RN7SKP199	0,0437	-1,3	0,5559	-2,1	0,0511	0,1	0,5444
DSCR4-IT1	0,0065	-1,0	0,6367	-2,1	0,0265	0,0	0,5379
CTD-2215E18.2	0,0083	1,0	0,8406	-2,1	0,0202	0,0	0,5379
RNU6-1056P	0,0226	-1,4	0,0582	-2,0	0,0365	0,2	0,6010
LINC00396	0,0250	-1,4	0,0201	-2,0	0,0194	0,3	0,6546
OR1L8	0,0100	-1,1	0,4492	-2,0	0,0339	0,0	0,5379
AC141930.2	0,0035	-1,1	0,1597	-2,0	0,0070	0,0	0,5379
MIR563	0,0001	-1,0	0,2733	-2,0	0,0046	0,0	0,5379
OR14A16	0,0120	-1,0	0,3929	-2,0	0,0488	0,0	0,5379
LOC146481	0,0431	-1,0	0,5032	-2,0	0,0213	0,1	0,5444
OR5A1	0,0285	1,1	0,6609	-2,0	0,0878	0,0	0,5379
MIR4770	0,0413	1,1	0,3151	-2,0	0,1322	0,0	0,5379
LOC401242	0,0199	-1,2	0,0638	-2,0	0,0176	0,2	0,5894
RP13-57D9.3	0,0114	-1,1	0,1782	-2,0	0,0306	0,1	0,5379
OR52B4	0,0119	1,2	0,3822	-2,0	0,0677	0,0	0,5379
AC018890.4	0,0347	-1,4	0,2140	-2,0	0,0407	0,1	0,5488
IGLV10-54	0,0030	-1,3	0,0527	-2,0	0,0152	0,0	0,5379
RNU6-1109P	0,0157	-1,2	0,3158	-2,0	0,0245	0,0	0,5379
RP11-439H9.1	0,0150	-1,2	0,3140	-2,0	0,0200	0,1	0,5379
LOC101928496	0,0183	-1,2	0,4245	-2,0	0,0139	0,1	0,5379
TRBV25OR9-2	0,0319	-1,1	0,2071	-2,0	0,0515	0,1	0,5451
LOC101928241	0,0432	-1,0	0,7168	-2,0	0,0409	0,1	0,5445
RNU4-37P	0,0051	-1,4	0,0225	-2,0	0,0132	0,1	0,5451
RP11-479J7.2	0,0033	-1,4	0,3558	-2,0	0,0080	0,0	0,5379
AC016722.3	0,0263	-1,3	0,1216	-2,0	0,0197	0,3	0,6203
AC005487.2	0,0428	-1,3	0,4248	-2,0	0,0471	0,1	0,5451
MIR521-1	0,0277	-1,3	0,1067	-2,0	0,0395	0,1	0,5471
AC073628.1	0,0419	-1,2	0,2932	-2,0	0,0338	0,2	0,5577
AC091962.3	0,0006	-1,2	0,0217	-2,0	0,0036	0,0	0,5379
RP11-73G16.3	0,0129	-1,2	0,2352	-2,0	0,0043	0,1	0,5451
RP11-298E9.5	0,0072	-1,1	0,3114	-2,0	0,0346	0,0	0,5379
LOC100505718	0,0361	-1,1	0,9436	-2,0	0,1010	0,0	0,5379
RNU1-108P	0,0034	-1,4	0,0017	-2,0	0,0137	0,1	0,5444
AC114808.2	0,0430	-1,4	0,4126	-2,0	0,0871	0,0	0,5379
CSN3	0,0123	-1,2	0,0408	-2,0	0,0207	0,3	0,6147

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RNY4P28</i>	0,0481	-1,1	0,5039	-2,0	0,0369	0,1	0,5566
<i>MIR4796</i>	0,0244	-1,0	0,9259	-2,0	0,0451	0,0	0,5379
<i>OR2T10</i>	0,0250	-1,0	0,7943	-2,0	0,0708	0,1	0,5379
<i>LINC01034</i>	0,0351	1,0	0,4734	-2,0	0,0628	0,1	0,5417
<i>RP11-302F12.3</i>	0,0430	-1,2	0,1878	-2,0	0,0230	0,2	0,5879
<i>LOC100240728</i>	0,0064	-1,1	0,7940	-2,0	0,0029	0,0	0,5379
<i>MIR3938</i>	0,0003	-1,1	0,3940	-2,0	0,0001	0,0	0,5379
<i>AP001605.4</i>	0,0013	-1,1	0,1525	-2,0	0,0002	0,0	0,5379
<i>RP4-718N17.2</i>	0,0029	-1,1	0,0361	-2,0	0,0046	0,1	0,5428
<i>MIR4446</i>	0,0087	-1,1	0,2617	-2,0	0,0325	0,0	0,5379
<i>AF240627.2</i>	0,0290	1,1	0,6007	-2,0	0,0800	0,0	0,5379
<i>LGALS13</i>	0,0083	1,2	0,8193	-2,0	0,0412	0,0	0,5379
<i>LOC101927038</i>	0,0178	-1,3	0,0440	-2,0	0,0290	0,2	0,5836
<i>LOC100129636</i>	0,0009	-1,2	0,3447	-2,0	0,0078	0,0	0,5379
<i>RN7SKP19</i>	0,0255	-1,1	0,8891	-2,0	0,0584	0,0	0,5379
<i>RP11-61G19.1</i>	0,0104	-1,1	0,7163	-2,0	0,0063	0,0	0,5379
<i>AC007106.1</i>	0,0250	-1,4	0,1563	-2,0	0,0254	0,1	0,5547
<i>RNU2-31P</i>	0,0116	-1,3	0,1243	-2,0	0,0102	0,1	0,5463
<i>MS4A5</i>	0,0224	-1,3	0,1681	-2,0	0,0301	0,1	0,5451
<i>LOC149373</i>	0,0188	-1,2	0,4929	-2,0	0,0423	0,0	0,5379
<i>RNU6-659P</i>	0,0129	-1,1	0,2209	-2,0	0,0357	0,0	0,5379
<i>XXyac-YX60D10.1</i>	0,0380	-1,1	0,1419	-2,0	0,0101	0,3	0,6358
<i>RP11-85G21.1</i>	0,0048	1,2	0,7067	-2,0	0,0007	0,0	0,5379
<i>MIR510</i>	0,0126	-1,4	0,0481	-2,0	0,0182	0,1	0,5463
<i>OR6B1</i>	0,0238	-1,2	0,1253	-2,0	0,0451	0,1	0,5410
<i>CTD-2233C11.2</i>	0,0373	-1,1	0,5562	-2,0	0,0745	0,1	0,5379
<i>ACTR3BP2</i>	0,0286	-1,1	0,8331	-2,0	0,0084	0,1	0,5451
<i>MIR543</i>	0,0433	-1,0	0,8662	-2,0	0,0803	0,1	0,5379
<i>RP1-37J18.2</i>	0,0227	1,0	0,3864	-2,0	0,0383	0,0	0,5379
<i>AP001601.2</i>	0,0018	1,0	0,9260	-2,0	0,0122	0,0	0,5379
<i>LOC101929752</i>	0,0257	1,0	0,7317	-2,0	0,0764	0,0	0,5379
<i>MIR4443</i>	0,0013	1,1	0,6041	-2,0	0,0110	0,0	0,5379
<i>RP11-26E5.1</i>	0,0225	-1,4	0,1391	-2,0	0,0269	0,1	0,5489
<i>RNA5SP133</i>	0,0416	-1,3	0,4150	-2,0	0,0514	0,1	0,5379
<i>RNU6-1153P</i>	0,0197	-1,2	0,2106	-2,0	0,0168	0,1	0,5463
<i>AL109767.1</i>	0,0146	-1,1	0,7485	-2,0	0,0122	0,1	0,5379
<i>OR7A5</i>	0,0048	-1,0	0,4012	-2,0	0,0241	0,0	0,5379
<i>AC092570.2</i>	0,0171	-1,0	0,7854	-2,0	0,0428	0,1	0,5379
<i>AC012368.1</i>	0,0345	-1,2	0,3026	-1,9	0,0408	0,1	0,5439
<i>RNU6-1119P</i>	0,0396	-1,1	0,3099	-1,9	0,0404	0,1	0,5451
<i>RN7SKP24</i>	0,0136	-1,0	0,3003	-1,9	0,0271	0,0	0,5379
<i>RNU5A-5P</i>	0,0096	1,1	0,9494	-1,9	0,0444	0,0	0,5379
<i>MIR668</i>	0,0236	-1,4	0,0725	-1,9	0,0425	0,2	0,5747
<i>RNU6-300P</i>	0,0362	-1,4	0,0567	-1,9	0,0561	0,2	0,5602
<i>RP11-47P18.1</i>	0,0104	-1,3	0,0709	-1,9	0,0232	0,1	0,5444
<i>RP11-21C17.1</i>	0,0132	-1,1	0,2939	-1,9	0,0007	0,1	0,5451
<i>LOC101929626</i>	0,0487	-1,0	0,6820	-1,9	0,1399	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
AC007381.2	0,0023	1,2	0,9859	-1,9	0,0074	0,0	0,5379
RP11-185E8.1	0,0107	1,2	0,3237	-1,9	0,0863	0,0	0,5379
RNU6-910P	0,0478	-1,4	0,1545	-1,9	0,0734	0,1	0,5484
IGKV6D-21	0,0170	-1,3	0,0415	-1,9	0,0277	0,2	0,5686
RP11-19D2.1	0,0267	-1,2	0,3123	-1,9	0,0098	0,1	0,5491
RNU6-990P	0,0265	-1,1	0,4286	-1,9	0,0344	0,1	0,5379
RP11-108M9.4	0,0045	1,0	0,9972	-1,9	0,0230	0,0	0,5379
THEGL	0,0428	-1,4	0,1482	-1,9	0,0325	0,2	0,5990
RNU7-147P	0,0215	-1,4	0,0651	-1,9	0,0460	0,1	0,5503
RP11-734K21.3	0,0340	-1,4	0,2102	-1,9	0,0227	0,2	0,5618
RN7SKP156	0,0062	-1,3	0,1736	-1,9	0,0030	0,1	0,5379
EPYC	0,0063	-1,2	0,0068	-1,9	0,0155	0,1	0,5451
CFHR5	0,0035	-1,2	0,2818	-1,9	0,0044	0,0	0,5379
LOC101928666	0,0366	-1,1	0,1093	-1,9	0,0477	0,2	0,5606
OR9G4	0,0237	-1,0	0,6713	-1,9	0,0297	0,1	0,5379
AC092687.4	0,0001	1,0	0,4520	-1,9	0,0005	0,0	0,5379
FFAR2	0,0108	1,2	0,2883	-1,9	0,0356	0,0	0,5379
MIR3169	0,0017	1,3	0,6473	-1,9	0,0220	0,0	0,5379
RNU1-141P	0,0056	-1,4	0,1076	-1,9	0,0203	0,0	0,5379
MIR588	0,0411	-1,3	0,0226	-1,9	0,0683	0,2	0,5590
RNA5SP268	0,0287	-1,3	0,4261	-1,9	0,0236	0,1	0,5379
MIR3184	0,0311	-1,2	0,0979	-1,9	0,0337	0,2	0,5768
OR52N1	0,0065	-1,2	0,1051	-1,9	0,0193	0,0	0,5379
LINC00583	0,0189	-1,1	0,1622	-1,9	0,0219	0,1	0,5451
AC092635.1	0,0185	-1,1	0,2521	-1,9	0,0302	0,1	0,5379
LOC401324	0,0431	-1,1	0,1946	-1,9	0,0550	0,1	0,5521
RNU7-4P	0,0133	-1,1	0,6756	-1,9	0,0170	0,0	0,5379
RNU6ATAC41P	0,0211	-1,1	0,7340	-1,9	0,0006	0,1	0,5379
MIR656	0,0184	1,0	0,9800	-1,9	0,0560	0,0	0,5379
LINC01052	0,0231	1,3	0,0103	-1,9	0,1241	0,0	0,5379
MIR320D1	0,0263	-1,4	0,1861	-1,9	0,0190	0,2	0,5591
LOC100505478	0,0044	-1,3	0,0299	-1,9	0,0098	0,1	0,5444
MIR520E	0,0486	-1,3	0,2413	-1,9	0,0410	0,2	0,5666
OR6C4	0,0019	-1,2	0,4730	-1,9	0,0079	0,0	0,5379
OR5AK4P	0,0438	-1,2	0,1404	-1,9	0,0550	0,2	0,5598
MIR888	0,0239	-1,2	0,3663	-1,9	0,0553	0,1	0,5379
MIR4279	0,0266	-1,1	0,6947	-1,9	0,0690	0,0	0,5379
LINC00398	0,0111	1,0	0,4277	-1,9	0,0207	0,0	0,5379
LINC00644	0,0101	-1,3	0,0806	-1,9	0,0032	0,2	0,5765
LOC101927342	0,0385	-1,3	0,1757	-1,9	0,0393	0,2	0,5585
LOC101928869	0,0330	-1,2	0,3433	-1,9	0,0326	0,1	0,5451
RP11-232L2.2	0,0128	-1,2	0,1041	-1,9	0,0158	0,1	0,5463
MIR1208	0,0177	-1,1	0,2092	-1,9	0,0327	0,1	0,5379
OR5M9	0,0380	-1,1	0,5649	-1,9	0,0050	0,1	0,5478
ACTBL2	0,0442	-1,0	0,9481	-1,9	0,0486	0,0	0,5379
MIR494	0,0038	1,0	0,3174	-1,9	0,0006	0,0	0,5379
LOC400212	0,0037	1,0	0,5215	-1,9	0,0025	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
ORM1	0,0245	1,1	0,8791	-1,9	0,0170	0,1	0,5379
NPVF	0,0173	-1,2	0,1368	-1,9	0,0142	0,1	0,5560
RP11-95L3.2	0,0411	-1,1	0,2198	-1,9	0,0608	0,1	0,5451
OR5H6	0,0022	-1,1	0,1613	-1,9	0,0041	0,0	0,5379
LOC100506655	0,0385	-1,1	0,3851	-1,9	0,0416	0,1	0,5451
RP11-316I3.1	0,0292	-1,1	0,5695	-1,9	0,0544	0,0	0,5379
CTD-2139B15.5	0,0089	1,1	0,7640	-1,9	0,0156	0,0	0,5379
OR6P1	0,0461	-1,3	0,1109	-1,9	0,0364	0,4	0,7090
RP3-398G3.5	0,0008	-1,3	0,0752	-1,9	0,0028	0,0	0,5379
RNU6-837P	0,0304	-1,3	0,5619	-1,9	0,0351	0,1	0,5410
AC007381.3	0,0089	-1,3	0,4921	-1,9	0,0057	0,0	0,5379
LOC101929106	0,0162	-1,2	0,2139	-1,9	0,0270	0,1	0,5379
AP001439.2	0,0067	-1,2	0,1339	-1,9	0,0048	0,1	0,5428
XX-FW81066F1.2	0,0127	-1,2	0,0197	-1,9	0,0291	0,1	0,5446
LINC01262	0,0265	-1,1	0,1748	-1,9	0,0065	0,2	0,5898
AC016903.1	0,0079	-1,1	0,2776	-1,9	0,0005	0,1	0,5379
RP11-145A3.2	0,0029	-1,1	0,2055	-1,9	0,0125	0,0	0,5379
OR5D14	0,0019	-1,0	0,1826	-1,9	0,0093	0,0	0,5379
RP4-686C3.7	0,0034	-1,0	0,3604	-1,9	0,0103	0,0	0,5379
OR5W2	0,0061	1,0	0,8745	-1,9	0,0137	0,0	0,5379
MIR642B	0,0466	-1,4	0,0061	-1,9	0,0392	0,3	0,6549
MIR4669	0,0224	-1,3	0,1191	-1,9	0,0095	0,2	0,5994
TAS2R41	0,0018	-1,2	0,0203	-1,9	0,0027	0,1	0,5451
CD37	0,0311	-1,2	0,1993	-1,9	0,0623	0,1	0,5379
CYP2B6	0,0111	-1,2	0,0722	-1,9	0,0164	0,1	0,5445
RP11-173E2.2	0,0159	-1,1	0,1837	-1,9	0,0137	0,1	0,5451
OR10D3	0,0143	-1,1	0,7523	-1,9	0,0325	0,0	0,5379
RP11-556E13.1	0,0080	-1,1	0,4078	-1,9	0,0207	0,0	0,5379
OR14I1	0,0171	-1,1	0,1690	-1,9	0,0287	0,1	0,5408
FLJ46284	0,0120	-1,0	0,4135	-1,9	0,0177	0,0	0,5379
RNA5SP27	0,0466	1,0	0,4458	-1,9	0,0315	0,1	0,5379
C12orf79	0,0022	-1,2	0,0088	-1,8	0,0068	0,1	0,5379
RP11-458K10.1	0,0339	-1,2	0,0557	-1,8	0,0652	0,1	0,5445
LOC101927504	0,0245	-1,1	0,1860	-1,8	0,0568	0,1	0,5379
RP11-285A18.2	0,0288	-1,1	0,2733	-1,8	0,0306	0,1	0,5451
GS1-433O24.1	0,0087	-1,0	0,6099	-1,8	0,0111	0,0	0,5379
OR4X1	0,0067	-1,0	0,8525	-1,8	0,0219	0,0	0,5379
RNU1-142P	0,0230	1,1	0,6898	-1,8	0,0789	0,0	0,5379
IGKV1D-17	0,0126	-1,3	0,2095	-1,8	0,0340	0,0	0,5379
RP11-469J4.3	0,0240	-1,3	0,0793	-1,8	0,0272	0,2	0,5913
RP4-705F19.1	0,0239	-1,3	0,1426	-1,8	0,0044	0,3	0,6051
MIR199B	0,0314	-1,2	0,6286	-1,8	0,0491	0,0	0,5379
CTA-929C8.5	0,0208	-1,2	0,0529	-1,8	0,0172	0,4	0,6707
LOC101927497	0,0147	-1,1	0,1499	-1,8	0,0259	0,1	0,5379
OR4D2	0,0246	-1,1	0,5241	-1,8	0,0716	0,0	0,5379
POU6F2-AS1	0,0167	-1,1	0,6471	-1,8	0,0291	0,0	0,5379
AC012065.4	0,0001	-1,0	0,3149	-1,8	0,0019	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RN7SKP210</i>	0,0333	-1,3	0,7143	-1,8	0,0205	0,1	0,5410
<i>RP11-254I22.2</i>	0,0147	-1,3	0,1596	-1,8	0,0131	0,1	0,5445
<i>PCBP3</i>	0,0418	-1,3	0,0771	-1,8	0,0422	0,3	0,6428
<i>RP11-533E19.2</i>	0,0277	-1,2	0,2010	-1,8	0,0349	0,1	0,5444
<i>MC2R</i>	0,0379	-1,2	0,1412	-1,8	0,0473	0,1	0,5566
<i>KB-1410C5.2</i>	0,0345	-1,2	0,1380	-1,8	0,0652	0,1	0,5444
<i>GLT6D1</i>	0,0300	-1,1	0,3203	-1,8	0,0119	0,1	0,5547
<i>LINC01036</i>	0,0244	-1,1	0,1728	-1,8	0,0212	0,1	0,5543
<i>LOC100128059</i>	0,0212	-1,1	0,3049	-1,8	0,0278	0,1	0,5379
<i>LOC151760</i>	0,0277	-1,1	0,1265	-1,8	0,0530	0,1	0,5444
<i>PATE4</i>	0,0198	-1,0	0,4763	-1,8	0,0401	0,0	0,5379
<i>RNU2-21P</i>	0,0305	-1,0	0,7623	-1,8	0,0797	0,0	0,5379
<i>RNU5A-3P</i>	0,0112	-1,0	0,2490	-1,8	0,0087	0,1	0,5379
<i>PPP1R17</i>	0,0328	1,0	0,5990	-1,8	0,0566	0,1	0,5379
<i>OR12D2</i>	0,0077	1,1	0,6046	-1,8	0,0482	0,0	0,5379
<i>UGT2A3</i>	0,0209	1,1	0,7061	-1,8	0,0597	0,0	0,5379
<i>RP11-567N4.2</i>	0,0117	1,1	0,8909	-1,8	0,0128	0,0	0,5379
<i>LOC101928353</i>	0,0119	-1,4	0,1063	-1,8	0,0131	0,1	0,5488
<i>RP11-87N24.3</i>	0,0327	-1,4	0,0874	-1,8	0,0445	0,2	0,5759
<i>LOC100129223</i>	0,0422	-1,3	0,1240	-1,8	0,0674	0,1	0,5537
<i>RN7SKP213</i>	0,0267	-1,3	0,2371	-1,8	0,0341	0,1	0,5451
<i>MC4R</i>	0,0262	-1,2	0,0737	-1,8	0,0317	0,2	0,5673
<i>MIR3121</i>	0,0196	-1,2	0,1301	-1,8	0,0316	0,1	0,5445
<i>RP11-107I14.5</i>	0,0321	-1,2	0,2535	-1,8	0,0464	0,1	0,5451
<i>RP4-753D10.3</i>	0,0088	-1,2	0,2592	-1,8	0,0175	0,0	0,5379
<i>STAP1</i>	0,0061	-1,2	0,0201	-1,8	0,0167	0,1	0,5380
<i>LINC01231</i>	0,0006	-1,1	0,2189	-1,8	0,0034	0,0	0,5379
<i>LOC100505515</i>	0,0241	-1,1	0,2417	-1,8	0,0260	0,1	0,5451
<i>RP5-1051D14.1</i>	0,0440	-1,1	0,3351	-1,8	0,0404	0,1	0,5495
<i>GABRA3</i>	0,0025	-1,0	0,3554	-1,8	0,0100	0,0	0,5379
<i>AC010987.6</i>	0,0145	-1,0	0,4427	-1,8	0,0095	0,1	0,5391
<i>POTEKP</i>	0,0110	1,1	0,9754	-1,8	0,0389	0,0	0,5379
<i>RP11-324I22.2</i>	0,0263	1,1	0,6101	-1,8	0,0229	0,1	0,5398
<i>LOC101928404</i>	0,0240	1,1	0,5690	-1,8	0,0269	0,1	0,5379
<i>RN7SKP108</i>	0,0030	-1,3	0,0717	-1,8	0,0022	0,1	0,5387
<i>OR6T1</i>	0,0277	-1,2	0,1027	-1,8	0,0172	0,2	0,5999
<i>CTC-756D1.3</i>	0,0009	-1,1	0,1458	-1,8	0,0018	0,0	0,5379
<i>RP11-390F4.6</i>	0,0009	-1,0	0,5572	-1,8	0,0103	0,0	0,5379
<i>RNA5SP108</i>	0,0015	-1,0	0,9152	-1,8	0,0056	0,0	0,5379
<i>RP11-317P15.3</i>	0,0050	-1,0	0,7676	-1,8	0,0157	0,0	0,5379
<i>AICDA</i>	0,0101	1,0	0,3390	-1,8	0,0138	0,0	0,5379
<i>CTD-2116N24.1</i>	0,0288	1,1	0,2288	-1,8	0,0327	0,1	0,5451
<i>AC062021.1</i>	0,0012	1,1	0,4174	-1,8	0,0270	0,0	0,5379
<i>RP3-471C18.2</i>	0,0229	1,2	0,7873	-1,8	0,0277	0,0	0,5379
<i>RP11-69I22.3</i>	0,0016	1,3	0,9392	-1,8	0,0052	0,0	0,5379
<i>OR5B17</i>	0,0237	1,4	0,8077	-1,8	0,0626	0,0	0,5379
<i>PRR23B</i>	0,0085	-1,3	0,0723	-1,8	0,0145	0,1	0,5451

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
RP11-787B4.2	0,0452	-1,2	0,1239	-1,8	0,0647	0,2	0,5731
RP1-150O5.3	0,0043	-1,1	0,2648	-1,8	0,0205	0,0	0,5379
CTD-2227C6.2	0,0075	-1,1	0,0636	-1,8	0,0030	0,2	0,5747
RP11-315A17.1	0,0087	1,0	0,9754	-1,8	0,0237	0,0	0,5379
RP11-90C4.2	0,0052	1,1	0,8503	-1,8	0,0133	0,0	0,5379
AC020743.3	0,0304	1,1	0,9350	-1,8	0,0327	0,1	0,5379
RP11-268F1.3	0,0219	1,2	0,6605	-1,8	0,0371	0,1	0,5379
PCSK6	0,0005	-1,3	0,0357	-1,8	0,0008	0,0	0,5379
LOC101928136	0,0249	-1,3	0,1231	-1,8	0,0250	0,2	0,5749
RP11-246A10.1	0,0193	-1,2	0,1321	-1,8	0,0220	0,1	0,5478
IGKV1D-43	0,0451	-1,2	0,7284	-1,8	0,0147	0,1	0,5451
MIR4271	0,0477	-1,2	0,4415	-1,8	0,0279	0,1	0,5491
RP11-359D14.2	0,0036	-1,2	0,0278	-1,8	0,0118	0,1	0,5379
AP000432.2	0,0104	-1,1	0,5173	-1,8	0,0410	0,0	0,5379
RNU6-635P	0,0280	-1,1	0,0767	-1,8	0,0223	0,3	0,6275
SNAR-B1	0,0092	-1,1	0,8924	-1,8	0,0431	0,0	0,5379
SNAR-B2	0,0092	-1,1	0,8924	-1,8	0,0431	0,0	0,5379
OR10K2	0,0093	-1,1	0,1456	-1,8	0,0101	0,1	0,5415
RP11-424D14.1	0,0438	-1,1	0,5490	-1,8	0,0698	0,1	0,5379
LOC100505588	0,0049	-1,0	0,2030	-1,8	0,0113	0,0	0,5379
AC104777.3	0,0480	1,0	0,4352	-1,8	0,0396	0,1	0,5538
OR51E2	0,0073	1,1	0,9349	-1,8	0,0424	0,0	0,5379
DEFB116	0,0081	1,3	0,6573	-1,8	0,0418	0,0	0,5379
RP1-50J22.4	0,0059	-1,4	0,0013	-1,8	0,0169	0,3	0,6331
KLF1	0,0014	-1,2	0,0537	-1,8	0,0109	0,0	0,5379
OR51J1	0,0121	-1,2	0,3194	-1,8	0,0401	0,0	0,5379
RP11-12M5.4	0,0100	-1,2	0,1101	-1,8	0,0071	0,1	0,5517
S1PR3	0,0100	-1,1	0,1677	-1,8	0,0157	0,1	0,5379
RNU6-1236P	0,0202	-1,1	0,1571	-1,8	0,0297	0,1	0,5433
APOC1P1	0,0034	-1,1	0,3869	-1,8	0,0070	0,0	0,5379
XXbac-BPG254F23.7	0,0057	-1,4	0,0193	-1,8	0,0027	0,3	0,6604
MIR550B2	0,0495	-1,4	0,1487	-1,8	0,0757	0,1	0,5471
CTB-120L21.1	0,0022	-1,3	0,2549	-1,8	0,0089	0,0	0,5379
APOH	0,0183	-1,3	0,0385	-1,8	0,0205	0,2	0,5656
RP11-119D18.1	0,0124	-1,3	0,1818	-1,8	0,0080	0,1	0,5451
MIR4473	0,0396	-1,3	0,0768	-1,8	0,0588	0,1	0,5566
RNU6-158P	0,0116	-1,2	0,9521	-1,8	0,0354	0,0	0,5379
BCHE	0,0122	-1,1	0,3954	-1,8	0,0200	0,0	0,5379
DKK1	0,0355	-1,1	0,2481	-1,8	0,0207	0,2	0,5606
RNU7-27P	0,0040	-1,1	0,5536	-1,8	0,0087	0,0	0,5379
AC010745.1	0,0183	-1,1	0,1661	-1,8	0,0552	0,1	0,5379
OR6C74	0,0323	-1,1	0,1178	-1,8	0,0340	0,2	0,5627
MIR3920	0,0170	1,0	0,4742	-1,8	0,0194	0,0	0,5379
CTB-57H20.1	0,0145	1,1	0,9436	-1,8	0,0404	0,0	0,5379
AL157359.4	0,0094	1,2	0,5278	-1,8	0,0543	0,0	0,5379
TRBV6-9	0,0176	-1,4	0,0805	-1,8	0,0164	0,1	0,5538
RP11-509J21.2	0,0032	-1,3	0,0382	-1,8	0,0012	0,2	0,5626

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
U91324.1	0,0056	-1,3	0,0448	-1,8	0,0082	0,1	0,5542
RP11-436D23.1	0,0263	-1,2	0,2852	-1,8	0,0314	0,1	0,5379
RNU6-1110P	0,0078	-1,1	0,1746	-1,8	0,0115	0,1	0,5379
RNU7-95P	0,0115	-1,1	0,7370	-1,8	0,0433	0,0	0,5379
TSPAN9-IT1	0,0124	-1,1	0,1136	-1,8	0,0311	0,1	0,5379
HNF1A-AS1	0,0468	1,1	0,8453	-1,8	0,0097	0,1	0,5444
AC009499.2	0,0434	1,4	0,4417	-1,8	0,1434	0,0	0,5379
RNA5SP361	0,0340	-1,4	0,0888	-1,7	0,0464	0,2	0,5877
PRPS1L1	0,0335	-1,4	0,0632	-1,7	0,0369	0,4	0,7003
WASF3-AS1	0,0017	-1,3	0,0293	-1,7	0,0044	0,1	0,5379
CD80	0,0011	-1,3	0,0892	-1,7	0,0048	0,0	0,5379
RP11-781M16.2	0,0019	-1,2	0,0339	-1,7	0,0102	0,0	0,5379
MIR3115	0,0442	-1,2	0,7210	-1,7	0,0170	0,0	0,5379
ENTPD3-AS1	0,0008	-1,2	0,0887	-1,7	0,0027	0,0	0,5379
RP11-45I20.1	0,0090	-1,2	0,2598	-1,7	0,0259	0,0	0,5379
RNU4-36P	0,0339	-1,1	0,2324	-1,7	0,0102	0,2	0,5786
INHBA-AS1	0,0211	-1,1	0,2652	-1,7	0,0150	0,1	0,5451
KLHL8	0,0017	-1,1	0,2157	-1,7	0,0037	0,0	0,5379
MIR375	0,0321	-1,1	0,2861	-1,7	0,0255	0,1	0,5451
RETNLB	0,0125	-1,1	0,1686	-1,7	0,0301	0,1	0,5379
RNU6-423P	0,0160	-1,1	0,2985	-1,7	0,0243	0,1	0,5379
SERPINB9P1	0,0082	-1,1	0,6033	-1,7	0,0105	0,0	0,5379
LOC101928833	0,0145	-1,1	0,3404	-1,7	0,0443	0,0	0,5379
CTD-2377D24.4	0,0312	-1,1	0,2451	-1,7	0,0102	0,2	0,5704
RP11-107I14.2	0,0246	1,0	0,5272	-1,7	0,0998	0,0	0,5379
LINC01007	0,0175	1,1	0,6630	-1,7	0,0660	0,0	0,5379
RP11-51J9.4	0,0103	1,1	0,9988	-1,7	0,0419	0,0	0,5379
LOC101927494	0,0498	-1,3	0,1099	-1,7	0,0254	0,4	0,6922
RP11-284P20.3	0,0038	-1,3	0,1220	-1,7	0,0166	0,0	0,5379
TRAV24	0,0064	-1,2	0,1972	-1,7	0,0058	0,1	0,5379
RNU6-881P	0,0309	-1,2	0,1379	-1,7	0,0112	0,3	0,6054
RP1-137H15.2	0,0054	-1,2	0,0884	-1,7	0,0203	0,0	0,5379
RNU6-1174P	0,0029	-1,1	0,2838	-1,7	0,0188	0,0	0,5379
LOC100505940	0,0182	-1,0	0,5104	-1,7	0,0191	0,1	0,5379
RP11-624A4.1	0,0103	-1,0	0,9550	-1,7	0,0401	0,0	0,5379
RP11-347J14.7	0,0195	-1,0	0,2985	-1,7	0,0272	0,1	0,5379
MIR660	0,0163	1,0	0,9052	-1,7	0,0508	0,0	0,5379
RP11-91N2.3	0,0276	1,0	0,1669	-1,7	0,0910	0,1	0,5379
CTC-436K13.5	0,0418	1,1	0,8589	-1,7	0,0396	0,1	0,5379
UPP2-IT1	0,0050	1,1	0,3128	-1,7	0,0311	0,0	0,5379
RNU6-123P	0,0492	-1,3	0,2498	-1,7	0,0632	0,0	0,5379
RN7SKP233	0,0325	-1,3	0,2080	-1,7	0,0499	0,1	0,5448
AC003084.2	0,0003	-1,3	0,0113	-1,7	0,0023	0,0	0,5379
FGF12-AS3	0,0341	-1,2	0,2495	-1,7	0,0204	0,2	0,5586
RP1-213J1P_B.2	0,0092	-1,2	0,0014	-1,7	0,0200	0,1	0,5471
SH2D1B	0,0206	-1,2	0,1878	-1,7	0,0290	0,1	0,5379
OR2V1	0,0212	-1,2	0,1915	-1,7	0,0141	0,1	0,5517

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RP11-252M21.6</i>	0,0193	-1,2	0,1081	-1,7	0,0113	0,2	0,5825
<i>PCDHB19P</i>	0,0065	-1,2	0,8294	-1,7	0,0287	0,0	0,5379
<i>NME5</i>	0,0073	-1,1	0,2779	-1,7	0,0223	0,0	0,5379
<i>GMNC</i>	0,0107	-1,1	0,4589	-1,7	0,0283	0,0	0,5379
<i>CNOT10-AS1</i>	0,0257	-1,0	0,9121	-1,7	0,0698	0,0	0,5379
<i>RP11-563M4.1</i>	0,0051	-1,0	0,0875	-1,7	0,0117	0,1	0,5379
<i>MAS1L</i>	0,0196	-1,0	0,7847	-1,7	0,0192	0,1	0,5379
<i>LOC101927653</i>	0,0184	1,0	0,5112	-1,7	0,0298	0,1	0,5379
<i>MIRLET7F2</i>	0,0046	1,0	0,9202	-1,7	0,0076	0,0	0,5379
<i>RP11-150O12.5</i>	0,0341	1,1	0,7300	-1,7	0,0283	0,0	0,5379
<i>RNU1-69P</i>	0,0446	-1,4	0,2509	-1,7	0,0579	0,1	0,5379
<i>TRGV3</i>	0,0305	-1,4	0,0941	-1,7	0,0629	0,1	0,5444
<i>RP1-300G12.2</i>	0,0009	-1,4	0,0473	-1,7	0,0002	0,1	0,5379
<i>GZMK</i>	0,0218	-1,4	0,0146	-1,7	0,0604	0,4	0,6960
<i>CHRNA7</i>	0,0316	-1,4	0,0258	-1,7	0,0438	0,3	0,6368
<i>RP11-439L18.1</i>	0,0019	-1,2	0,0206	-1,7	0,0055	0,1	0,5379
<i>AC009228.1</i>	0,0015	-1,2	0,0264	-1,7	0,0095	0,0	0,5379
<i>LOC401589</i>	0,0177	-1,2	0,1371	-1,7	0,0060	0,2	0,5789
<i>RNU5A-6P</i>	0,0390	-1,2	0,2106	-1,7	0,0087	0,2	0,6045
<i>CD3E</i>	0,0038	-1,2	0,2576	-1,7	0,0111	0,0	0,5379
<i>RNU2-62P</i>	0,0215	-1,2	0,5654	-1,7	0,0174	0,1	0,5379
<i>BPIFA4P</i>	0,0342	-1,1	0,2698	-1,7	0,0478	0,1	0,5379
<i>LINC00572</i>	0,0101	-1,1	0,6315	-1,7	0,0091	0,0	0,5379
<i>RNU6-389P</i>	0,0049	-1,0	0,3200	-1,7	0,0171	0,0	0,5379
<i>PDCD4-AS1</i>	0,0206	-1,0	0,0904	-1,7	0,0450	0,1	0,5379
<i>RP11-78H24.1</i>	0,0264	-1,0	0,0378	-1,7	0,0456	0,1	0,5451
<i>VWA8-AS1</i>	0,0001	1,0	0,9491	-1,7	0,0050	0,0	0,5379
<i>RP11-440I14.2</i>	0,0222	1,1	0,6408	-1,7	0,0541	0,0	0,5379
<i>SPINT3</i>	0,0067	1,1	0,6528	-1,7	0,0328	0,0	0,5379
<i>LOC101928944</i>	0,0002	1,1	0,2839	-1,7	0,0107	0,0	0,5379
<i>RNA5SP304</i>	0,0072	-1,4	0,0308	-1,7	0,0238	0,2	0,5883
<i>ARHGEF7-IT1</i>	0,0402	-1,3	0,4150	-1,7	0,0434	0,1	0,5387
<i>RNU6-395P</i>	0,0479	-1,3	0,3099	-1,7	0,0402	0,1	0,5379
<i>A4GNT</i>	0,0435	-1,3	0,2042	-1,7	0,0396	0,2	0,5570
<i>AC013448.1</i>	0,0198	-1,2	0,2635	-1,7	0,0220	0,1	0,5379
<i>MIR4511</i>	0,0413	-1,2	0,3237	-1,7	0,0489	0,1	0,5471
<i>LOC152578</i>	0,0199	-1,2	0,1991	-1,7	0,0303	0,1	0,5383
<i>MIR527</i>	0,0300	-1,2	0,3753	-1,7	0,0510	0,1	0,5379
<i>RNU6-1086P</i>	0,0435	-1,2	0,1283	-1,7	0,0030	0,4	0,6809
<i>SNAR-I</i>	0,0026	-1,1	0,4552	-1,7	0,0018	0,0	0,5379
<i>MIR451A</i>	0,0069	-1,1	0,4956	-1,7	0,0165	0,0	0,5379
<i>OR5M3</i>	0,0219	-1,1	0,1126	-1,7	0,0377	0,1	0,5451
<i>CTB-118N6.2</i>	0,0065	-1,1	0,7679	-1,7	0,0079	0,0	0,5379
<i>SNAR-C4</i>	0,0296	-1,1	0,9384	-1,7	0,0898	0,0	0,5379
<i>TRPC7</i>	0,0334	-1,1	0,7836	-1,7	0,0787	0,0	0,5379
<i>MIR503</i>	0,0182	-1,1	0,6027	-1,7	0,0243	0,0	0,5379
<i>BTLA</i>	0,0422	-1,1	0,3265	-1,7	0,0564	0,1	0,5451

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
AC073928.2	0,0431	-1,1	0,9488	-1,7	0,0222	0,1	0,5463
RP11-410C4.4	0,0445	-1,0	0,3018	-1,7	0,0461	0,1	0,5499
AF241725.4	0,0237	-1,0	0,2464	-1,7	0,0080	0,2	0,5591
RP11-579E24.2	0,0187	1,0	0,4335	-1,7	0,0211	0,0	0,5379
SNORD114-27	0,0399	1,1	0,6395	-1,7	0,1263	0,0	0,5379
MIR3148	0,0285	1,3	0,1530	-1,7	0,1067	0,0	0,5379
CACNA1C-IT2	0,0175	-1,4	0,0732	-1,7	0,0031	0,4	0,7185
AC064834.2	0,0125	-1,3	0,1652	-1,7	0,0086	0,1	0,5451
IGHV1-3	0,0449	-1,3	0,0871	-1,7	0,0859	0,2	0,5808
AC079154.1	0,0422	-1,2	0,0621	-1,7	0,0859	0,1	0,5451
GK2	0,0016	-1,2	0,0479	-1,7	0,0069	0,0	0,5379
MIR3973	0,0134	-1,2	0,2643	-1,7	0,0470	0,0	0,5379
RPL22P11	0,0432	-1,1	0,1156	-1,7	0,0496	0,2	0,5692
RP11-55L3.1	0,0367	-1,1	0,1011	-1,7	0,0331	0,2	0,5868
RP3-399L15.2	0,0016	-1,1	0,7353	-1,7	0,0101	0,0	0,5379
AC144525.1	0,0223	-1,1	0,2672	-1,7	0,0368	0,0	0,5379
RP11-689P11.2	0,0137	-1,1	0,3289	-1,7	0,0036	0,1	0,5379
GBA3	0,0286	-1,1	0,3094	-1,7	0,0461	0,1	0,5379
RNA5SP367	0,0167	-1,1	0,6869	-1,7	0,0153	0,0	0,5379
AP000282.3	0,0309	-1,1	0,3538	-1,7	0,0418	0,1	0,5379
RNU6ATAC36P	0,0169	-1,0	0,3031	-1,7	0,0590	0,0	0,5379
LOC100506470	0,0074	-1,0	0,5211	-1,7	0,0271	0,0	0,5379
AC083867.4	0,0107	-1,0	0,5992	-1,7	0,0156	0,1	0,5379
LOC101928942	0,0359	-1,0	0,4302	-1,7	0,0546	0,1	0,5436
RN7SKP298	0,0140	-1,0	0,4833	-1,7	0,0311	0,0	0,5379
RP11-124N3.2	0,0023	1,0	0,9016	-1,7	0,0059	0,0	0,5379
IBSP	0,0242	1,0	0,3825	-1,7	0,0173	0,1	0,5379
MIR154	0,0282	1,1	0,3570	-1,7	0,0752	0,0	0,5379
LOC100506947	0,0113	1,1	0,6441	-1,7	0,0386	0,0	0,5379
AC002383.2	0,0415	1,2	0,5105	-1,7	0,1240	0,0	0,5379
DPH6-AS1	0,0081	-1,4	0,0185	-1,7	0,0232	0,1	0,5451
AC004012.1	0,0298	-1,3	0,0705	-1,7	0,0299	0,3	0,6227
LOC101928403	0,0020	-1,3	0,0869	-1,7	0,0002	0,1	0,5401
MIR498	0,0092	-1,3	0,3093	-1,7	0,0158	0,0	0,5379
RP1-111D6.2	0,0352	-1,3	0,2909	-1,7	0,0271	0,1	0,5451
MIR378C	0,0063	-1,3	0,0772	-1,7	0,0068	0,1	0,5471
AZGP1P1	0,0252	-1,3	0,1965	-1,7	0,0168	0,2	0,5585
HOXB2	0,0398	-1,2	0,4278	-1,7	0,0663	0,0	0,5379
AC118345.1	0,0392	-1,2	0,2574	-1,7	0,0355	0,2	0,5566
LOC101928553	0,0226	-1,1	0,1452	-1,7	0,0459	0,1	0,5379
RNA5SP165	0,0012	-1,1	0,0657	-1,7	0,0016	0,0	0,5379
LINC00282	0,0049	-1,1	0,0780	-1,7	0,0119	0,1	0,5379
AC092625.1	0,0224	-1,1	0,2844	-1,7	0,0351	0,1	0,5379
TECRL	0,0435	-1,1	0,8345	-1,7	0,0599	0,1	0,5410
AC106869.2	0,0010	-1,1	0,0300	-1,7	0,0068	0,0	0,5379
CCR6	0,0106	-1,1	0,2509	-1,7	0,0377	0,0	0,5379
RP13-467H17.1	0,0428	-1,1	0,2598	-1,7	0,0650	0,1	0,5451

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
RP11-393J16.4	0,0229	-1,1	0,8706	-1,7	0,0423	0,0	0,5379
LINC00838	0,0066	-1,1	0,6935	-1,7	0,0112	0,0	0,5379
LOC101927531	0,0119	-1,0	0,2160	-1,7	0,0187	0,1	0,5379
MC5R	0,0399	-1,0	0,8671	-1,7	0,0944	0,0	0,5379
SNAR-C3	0,0311	-1,0	0,6832	-1,7	0,1080	0,0	0,5379
DKFZP434H168	0,0029	-1,0	0,1070	-1,7	0,0060	0,0	0,5379
MIR552	0,0029	1,1	0,4220	-1,7	0,0221	0,0	0,5379
RP11-6E9.4	0,0245	-1,4	0,2404	-1,7	0,0015	0,2	0,5747
KIF4B	0,0051	-1,4	0,0206	-1,7	0,0026	0,3	0,6058
MIXL1	0,0291	-1,3	0,2956	-1,7	0,0498	0,0	0,5379
CEBPZOS	0,0181	-1,3	0,0668	-1,7	0,0216	0,3	0,6144
FLJ27255	0,0024	-1,3	0,1025	-1,7	0,0011	0,1	0,5379
MIR320D2	0,0496	-1,3	0,1992	-1,7	0,0883	0,1	0,5428
PCDHA7	0,0076	-1,3	0,0411	-1,7	0,0113	0,1	0,5522
RNY1P2	0,0126	-1,2	0,0423	-1,7	0,0319	0,1	0,5443
PLCH1-AS1	0,0445	-1,2	0,1503	-1,7	0,0183	0,3	0,6131
OR2Z1	0,0079	-1,2	0,1702	-1,7	0,0215	0,0	0,5379
LINC00901	0,0294	-1,2	0,1387	-1,7	0,0419	0,1	0,5485
RP11-156K13.3	0,0042	-1,2	0,0303	-1,7	0,0092	0,1	0,5387
RP11-119B16.2	0,0419	-1,2	0,2298	-1,7	0,0463	0,1	0,5410
LOC339685	0,0229	-1,2	0,0627	-1,7	0,0161	0,3	0,6200
TNFSF18	0,0497	-1,2	0,2911	-1,7	0,0291	0,1	0,5556
DEFB118	0,0050	-1,1	0,0673	-1,7	0,0231	0,0	0,5379
RP11-503C24.3	0,0333	-1,1	0,3845	-1,7	0,0598	0,0	0,5379
LOC101927641	0,0106	-1,1	0,1828	-1,7	0,0161	0,1	0,5379
RP11-428L21.1	0,0441	-1,1	0,3191	-1,7	0,0082	0,2	0,5828
AC004854.4	0,0180	-1,0	0,2884	-1,7	0,0277	0,1	0,5379
NRG3-AS1	0,0272	-1,0	0,2733	-1,7	0,0396	0,1	0,5379
MIR2053	0,0129	-1,0	0,9958	-1,7	0,0560	0,0	0,5379
LOC101928309	0,0225	-1,0	0,9519	-1,7	0,0528	0,0	0,5379
TRAV20	0,0312	-1,0	0,9596	-1,7	0,0542	0,0	0,5379
FAM92A1P2	0,0172	1,0	0,1855	-1,7	0,0100	0,1	0,5494
AC112715.2	0,0141	1,0	0,6371	-1,7	0,0442	0,0	0,5379
RP5-1010E17.1	0,0345	1,1	0,4516	-1,7	0,0403	0,1	0,5379
RP11-1J7.1	0,0298	1,1	0,9454	-1,7	0,0717	0,1	0,5379
OR4Q3	0,0068	1,1	0,9600	-1,7	0,0178	0,0	0,5379
RP11-618M23.4	0,0178	1,1	0,9619	-1,7	0,0343	0,0	0,5379
HLA-DRB1	0,0406	1,1	0,7159	-1,7	0,0898	0,0	0,5379
PTPRD-AS1	0,0174	1,1	0,6269	-1,7	0,0518	0,0	0,5379
RP11-388N2.1	0,0280	1,1	0,6021	-1,7	0,0796	0,0	0,5379
P4HA3	0,0283	1,2	0,8369	-1,7	0,0874	0,0	0,5379
IL2RG	0,0081	-1,4	0,2856	-1,7	0,0073	0,0	0,5379
OR10A2	0,0376	-1,4	0,1424	-1,7	0,0501	0,2	0,5566
LOC101927902	0,0288	-1,4	0,1924	-1,7	0,0301	0,1	0,5488
RP11-78C3.1	0,0403	-1,3	0,3470	-1,7	0,0175	0,1	0,5456
RP11-567G24.3	0,0174	-1,2	0,4427	-1,7	0,0263	0,0	0,5379
SERPINC1	0,0304	-1,2	0,2458	-1,7	0,0233	0,1	0,5499

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
NANOGNB	0,0122	-1,2	0,8765	-1,7	0,0508	0,0	0,5379
SPN	0,0001	-1,1	0,0138	-1,7	0,0013	0,0	0,5379
OR6C76	0,0441	-1,1	0,9085	-1,7	0,0645	0,1	0,5379
IGLV7-46	0,0113	-1,1	0,2037	-1,7	0,0410	0,0	0,5379
AC090505.1	0,0476	-1,1	0,6496	-1,7	0,0963	0,1	0,5384
TRPC7-AS1	0,0305	-1,0	0,3895	-1,7	0,0645	0,1	0,5379
AC007392.4	0,0359	-1,0	0,9845	-1,7	0,0425	0,1	0,5379
MIR4471	0,0108	-1,0	0,9879	-1,7	0,0230	0,0	0,5379
RP11-108E14.1	0,0273	1,0	0,2968	-1,7	0,0594	0,0	0,5379
ACP2	0,0200	1,1	0,5316	-1,7	0,0506	0,1	0,5379
RP11-386D6.2	0,0011	1,1	0,3069	-1,7	0,0146	0,0	0,5379
LOC101927635	0,0096	1,1	0,2700	-1,7	0,0718	0,0	0,5379
TRAV7	0,0059	1,2	0,2603	-1,7	0,0568	0,0	0,5379
CCL7	0,0361	1,2	0,8618	-1,7	0,0502	0,0	0,5379
FREM2-AS1	0,0241	-1,4	0,0983	-1,7	0,0350	0,1	0,5537
EGFLAM-AS4	0,0021	-1,3	0,0080	-1,7	0,0072	0,1	0,5444
OR10A5	0,0180	-1,2	0,0181	-1,7	0,0154	0,3	0,6502
RP5-1022J11.2	0,0041	-1,2	0,0550	-1,7	0,0125	0,1	0,5379
PLCB2-AS1	0,0482	-1,1	0,7904	-1,7	0,0933	0,0	0,5379
AC013402.3	0,0300	-1,1	0,2570	-1,7	0,0284	0,1	0,5489
NXF4	0,0183	-1,1	0,0576	-1,7	0,0274	0,2	0,5585
RP11-348J24.2	0,0082	-1,1	0,4328	-1,7	0,0323	0,0	0,5379
TSSK3	0,0110	-1,1	0,7384	-1,7	0,0352	0,0	0,5379
CTD-2081C10.1	0,0022	-1,1	0,1622	-1,7	0,0088	0,0	0,5379
SYT14L	0,0105	-1,1	0,2114	-1,7	0,0043	0,1	0,5450
SFTA3	0,0293	-1,1	0,0542	-1,7	0,0578	0,1	0,5448
RP5-945F2.3	0,0184	-1,1	0,5379	-1,7	0,0527	0,0	0,5379
RP11-358M3.1	0,0316	-1,1	0,3182	-1,7	0,0427	0,1	0,5444
RP11-325L7.2	0,0152	-1,1	0,4532	-1,7	0,0354	0,0	0,5379
AC010729.2	0,0467	-1,1	0,2278	-1,7	0,0591	0,1	0,5451
SIX3-AS1	0,0297	-1,0	0,7658	-1,7	0,0370	0,1	0,5391
RN7SKP278	0,0479	-1,0	0,1973	-1,7	0,1599	0,1	0,5379
AC062031.1	0,0109	-1,0	0,2482	-1,7	0,0143	0,1	0,5379
KB-1299A7.2	0,0265	1,2	0,8661	-1,7	0,0370	0,0	0,5379
OR4D1	0,0364	-1,4	0,2511	-1,6	0,0153	0,2	0,5598
MIR1323	0,0315	-1,3	0,2396	-1,6	0,0543	0,1	0,5379
AP001056.1	0,0012	-1,3	0,0058	-1,6	0,0016	0,2	0,5674
CD38	0,0318	-1,3	0,0216	-1,6	0,0257	0,8	0,9067
LOC100505739	0,0060	-1,2	0,0616	-1,6	0,0126	0,1	0,5379
ST8SIA3	0,0005	-1,2	0,0290	-1,6	0,0046	0,0	0,5379
GSTP1	0,0415	-1,2	0,2700	-1,6	0,0463	0,1	0,5485
RN7SKP13	0,0404	-1,2	0,3288	-1,6	0,0663	0,1	0,5379
RNU6-612P	0,0050	-1,1	0,1378	-1,6	0,0078	0,1	0,5379
RP11-542G1.2	0,0251	-1,1	0,7288	-1,6	0,0364	0,0	0,5379
C10orf120	0,0047	-1,1	0,7794	-1,6	0,0180	0,0	0,5379
RNU7-81P	0,0480	-1,0	0,5688	-1,6	0,0985	0,0	0,5379
AC008069.1	0,0223	-1,0	0,2060	-1,6	0,0500	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
LOC101927934	0,0360	-1,0	0,8292	-1,6	0,0317	0,1	0,5451
RP11-756P10.4	0,0157	1,0	0,8623	-1,6	0,0339	0,0	0,5379
RNU5A-7P	0,0026	1,0	0,6280	-1,6	0,0093	0,0	0,5379
GCM2	0,0224	1,1	0,6969	-1,6	0,0525	0,1	0,5379
LOC101928009	0,0021	1,2	0,5654	-1,6	0,0179	0,0	0,5379
RNA5SP34	0,0338	-1,3	0,0891	-1,6	0,0318	0,2	0,5955
FCGR1B	0,0018	-1,2	0,3988	-1,6	0,0041	0,0	0,5379
ELFN1-AS1	0,0061	-1,2	0,0444	-1,6	0,0066	0,2	0,5705
LINC00484	0,0448	-1,2	0,1766	-1,6	0,0255	0,2	0,5868
AC012506.2	0,0197	-1,2	0,3463	-1,6	0,0079	0,1	0,5451
RNU6-764P	0,0092	-1,2	0,6367	-1,6	0,0020	0,0	0,5379
RNA5SP228	0,0399	-1,2	0,9186	-1,6	0,0202	0,1	0,5428
AC068490.2	0,0197	-1,2	0,2349	-1,6	0,0127	0,1	0,5451
RP11-90L20.2	0,0278	-1,2	0,2332	-1,6	0,0545	0,1	0,5379
MIR223	0,0093	-1,2	0,0103	-1,6	0,0283	0,1	0,5444
RP5-1119A7.10	0,0446	-1,2	0,3545	-1,6	0,0502	0,1	0,5498
LOC101927604	0,0118	-1,1	0,4028	-1,6	0,0264	0,0	0,5379
LINC00392	0,0043	-1,1	0,5886	-1,6	0,0026	0,0	0,5379
RP11-293A10.3	0,0257	-1,1	0,1292	-1,6	0,0353	0,1	0,5471
RP11-3P22.1	0,0495	-1,1	0,4080	-1,6	0,0746	0,1	0,5379
LOC340515	0,0161	-1,1	0,9767	-1,6	0,0302	0,0	0,5379
TTY15	0,0342	-1,1	0,0220	-1,6	0,0669	0,1	0,5445
STMND1	0,0157	-1,1	0,4560	-1,6	0,0110	0,1	0,5379
CTC-467M3.2	0,0222	-1,1	0,3966	-1,6	0,0398	0,1	0,5379
PRR23D1	0,0315	-1,0	0,2600	-1,6	0,0400	0,1	0,5379
LOC100129027	0,0066	1,0	0,7034	-1,6	0,0282	0,0	0,5379
OR52I2	0,0403	1,0	0,2531	-1,6	0,0156	0,2	0,5766
CTD-2247C11.2	0,0057	1,2	0,9727	-1,6	0,0183	0,0	0,5379
OR10J3	0,0425	1,2	0,9396	-1,6	0,0422	0,1	0,5391
RNU6-285P	0,0175	-1,4	0,0233	-1,6	0,0296	0,8	0,9256
RNU6-660P	0,0472	-1,4	0,2758	-1,6	0,0394	0,1	0,5379
GZMB	0,0076	-1,3	0,1158	-1,6	0,0060	0,1	0,5451
LOC100128239	0,0052	-1,3	0,0594	-1,6	0,0013	0,2	0,6013
LOC101929690	0,0249	-1,3	0,0264	-1,6	0,0247	0,3	0,6388
CTD-3046C4.1	0,0260	-1,2	0,0872	-1,6	0,0528	0,1	0,5444
RNU6ATAC11P	0,0217	-1,2	0,0194	-1,6	0,0335	0,2	0,5585
LOC101928063	0,0112	-1,1	0,1778	-1,6	0,0344	0,0	0,5379
AC009158.1	0,0455	-1,1	0,3548	-1,6	0,0263	0,1	0,5445
GPR139	0,0467	-1,1	0,3200	-1,6	0,0269	0,2	0,5626
SLC27A2	0,0321	-1,1	0,1051	-1,6	0,0391	0,1	0,5537
AC078851.1	0,0105	-1,1	0,2754	-1,6	0,0227	0,0	0,5379
SPATA9	0,0120	-1,1	0,2524	-1,6	0,0089	0,1	0,5379
MAGEC1	0,0102	-1,1	0,1207	-1,6	0,0243	0,1	0,5379
RP11-705O24.3	0,0359	-1,1	0,1732	-1,6	0,0706	0,1	0,5433
MYCNUN	0,0016	-1,1	0,7621	-1,6	0,0102	0,0	0,5379
RP5-843L14.1	0,0227	-1,0	0,7134	-1,6	0,0721	0,0	0,5379
NAA11	0,0276	-1,0	0,3087	-1,6	0,0576	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
STPG2-AS1	0,0467	1,0	0,2580	-1,6	0,0426	0,1	0,5463
MIR4773-2	0,0276	1,0	0,6900	-1,6	0,0786	0,0	0,5379
C1orf234	0,0198	1,0	0,3702	-1,6	0,0161	0,1	0,5379
AC007126.1	0,0298	1,0	0,2435	-1,6	0,0123	0,2	0,5626
RP11-5K23.5	0,0143	1,1	0,9456	-1,6	0,0279	0,0	0,5379
MIR4422	0,0107	1,1	0,1318	-1,6	0,0187	0,1	0,5379
ZCCHC13	0,0061	1,1	0,5978	-1,6	0,0411	0,0	0,5379
MIMT1	0,0196	1,1	0,9231	-1,6	0,0535	0,0	0,5379
MIR30B	0,0160	-1,3	0,0412	-1,6	0,0161	0,3	0,6274
HIST2H3D	0,0190	-1,3	0,1628	-1,6	0,0167	0,1	0,5478
HOXC11	0,0036	-1,2	0,0590	-1,6	0,0076	0,1	0,5379
DEFB133	0,0168	-1,2	0,0062	-1,6	0,0394	0,2	0,5747
FCRL3	0,0116	-1,2	0,1155	-1,6	0,0122	0,1	0,5451
LOC728290	0,0048	-1,2	0,3598	-1,6	0,0063	0,0	0,5379
EYA4-AS1	0,0147	-1,2	0,3343	-1,6	0,0104	0,1	0,5379
SYP-AS1	0,0103	-1,1	0,3341	-1,6	0,0195	0,0	0,5379
RP11-288L9.1	0,0242	-1,1	0,3025	-1,6	0,0403	0,1	0,5416
LINC00670	0,0166	-1,1	0,6128	-1,6	0,0136	0,1	0,5379
LINC01277	0,0189	-1,1	0,0917	-1,6	0,0061	0,3	0,6498
ASIC5	0,0221	-1,1	0,4103	-1,6	0,0488	0,0	0,5379
AC073115.6	0,0371	-1,1	0,2300	-1,6	0,0259	0,2	0,5631
AC004448.5	0,0093	-1,1	0,2056	-1,6	0,0287	0,0	0,5379
MIR2115	0,0111	-1,1	0,6622	-1,6	0,0149	0,0	0,5379
RNA5SP446	0,0179	-1,1	0,5955	-1,6	0,0183	0,1	0,5379
LOC100996425	0,0071	-1,0	0,0636	-1,6	0,0261	0,0	0,5379
MIR4305	0,0255	-1,0	0,6852	-1,6	0,0300	0,0	0,5379
PIRT	0,0004	-1,0	0,5387	-1,6	0,0027	0,0	0,5379
SCOC-AS1	0,0092	1,0	0,3823	-1,6	0,0041	0,0	0,5379
MIR559	0,0260	1,2	0,6902	-1,6	0,0138	0,1	0,5424
MIR448	0,0298	1,2	0,4718	-1,6	0,1398	0,0	0,5379
OR4C15	0,0323	1,3	0,3112	-1,6	0,1222	0,0	0,5379
RNU6-870P	0,0106	1,3	0,2455	-1,6	0,0661	0,0	0,5379
LOC101929125	0,0163	-1,3	0,2015	-1,6	0,0196	0,0	0,5379
HCG14	0,0049	-1,3	0,0199	-1,6	0,0108	0,2	0,5602
RNU6-1148P	0,0496	-1,2	0,3507	-1,6	0,0317	0,1	0,5566
LOC101929210	0,0381	-1,2	0,1207	-1,6	0,0080	0,4	0,6787
LINC00936	0,0091	-1,2	0,2665	-1,6	0,0106	0,1	0,5379
AC106876.2	0,0297	-1,2	0,0272	-1,6	0,0358	0,3	0,6150
DPCR1	0,0140	-1,1	0,0497	-1,6	0,0080	0,3	0,6511
RP1-293L6.1	0,0384	-1,1	0,2253	-1,6	0,0316	0,2	0,5583
MIR516A1	0,0018	-1,1	0,3914	-1,6	0,0064	0,0	0,5379
LOC100996549	0,0451	-1,1	0,4393	-1,6	0,0735	0,0	0,5379
MT1L	0,0297	-1,1	0,4152	-1,6	0,0746	0,1	0,5379
LOC101929325	0,0161	-1,1	0,3073	-1,6	0,0226	0,1	0,5379
RP13-494C23.1	0,0048	-1,0	0,4826	-1,6	0,0243	0,0	0,5379
LOC728145	0,0264	-1,0	0,7569	-1,6	0,0673	0,0	0,5379
AC107057.2	0,0091	-1,0	0,6445	-1,6	0,0101	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>FLJ21408</i>	0,0209	1,0	0,2951	-1,6	0,0557	0,0	0,5379
<i>LOC400958</i>	0,0358	1,1	0,8522	-1,6	0,0965	0,0	0,5379
<i>RP1-249F5.3</i>	0,0406	1,1	0,6562	-1,6	0,0501	0,1	0,5379
<i>RP4-583K8.1</i>	0,0267	1,1	0,9633	-1,6	0,0422	0,1	0,5410
<i>LOC101928812</i>	0,0138	1,1	0,5989	-1,6	0,0033	0,1	0,5392
<i>LOC101927383</i>	0,0395	1,1	0,6934	-1,6	0,0356	0,0	0,5379
<i>OR2M2</i>	0,0253	1,1	0,7108	-1,6	0,0567	0,0	0,5379
<i>ATOH1</i>	0,0183	1,2	0,5474	-1,6	0,0608	0,0	0,5379
<i>OR6C75</i>	0,0034	1,3	0,8092	-1,6	0,0176	0,0	0,5379
<i>AC073133.2</i>	0,0174	-1,3	0,0119	-1,6	0,0374	0,3	0,6080
<i>MIR4646</i>	0,0019	-1,3	0,0448	-1,6	0,0011	0,1	0,5451
<i>OR52K1</i>	0,0460	-1,3	0,0279	-1,6	0,0560	0,3	0,6143
<i>MIR4804</i>	0,0109	-1,2	0,3136	-1,6	0,0045	0,0	0,5379
<i>PLEKHG7</i>	0,0105	-1,2	0,0612	-1,6	0,0271	0,1	0,5379
<i>RP11-6E9.5</i>	0,0205	-1,2	0,4462	-1,6	0,0153	0,0	0,5379
<i>MIR532</i>	0,0387	-1,2	0,0289	-1,6	0,0578	0,2	0,5711
<i>RN7SKP262</i>	0,0416	-1,1	0,3880	-1,6	0,0381	0,1	0,5472
<i>SELL</i>	0,0140	-1,1	0,0446	-1,6	0,0360	0,1	0,5379
<i>RP4-591L5.1</i>	0,0286	-1,1	0,4497	-1,6	0,0183	0,1	0,5451
<i>PRY</i>	0,0094	-1,1	0,9811	-1,6	0,0116	0,0	0,5379
<i>LINC00379</i>	0,0215	-1,1	0,7791	-1,6	0,0323	0,0	0,5379
<i>RP11-66N11.7</i>	0,0188	-1,1	0,8432	-1,6	0,0602	0,0	0,5379
<i>SALL4</i>	0,0094	-1,0	0,5791	-1,6	0,0178	0,0	0,5379
<i>RP5-859D4.3</i>	0,0491	-1,0	0,3460	-1,6	0,0385	0,2	0,5598
<i>LINC01053</i>	0,0144	-1,0	0,8675	-1,6	0,0624	0,0	0,5379
<i>BPIFA2</i>	0,0430	-1,0	0,6923	-1,6	0,1039	0,1	0,5379
<i>OR2AT4</i>	0,0462	1,0	0,3203	-1,6	0,0206	0,2	0,5721
<i>RP11-536K17.1</i>	0,0464	1,0	0,3576	-1,6	0,0470	0,1	0,5515
<i>LINC00349</i>	0,0220	1,1	0,9808	-1,6	0,0412	0,1	0,5379
<i>RP11-730N24.2</i>	0,0298	1,1	0,7057	-1,6	0,0289	0,0	0,5379
<i>DLEU7-AS1</i>	0,0281	1,1	0,5113	-1,6	0,0549	0,0	0,5379
<i>RP11-96A1.5</i>	0,0419	1,1	0,8906	-1,6	0,0518	0,0	0,5379
<i>LINC01209</i>	0,0287	1,1	0,9917	-1,6	0,0877	0,0	0,5379
<i>RP11-545P6.2</i>	0,0360	1,1	0,7309	-1,6	0,0159	0,1	0,5379
<i>MIR98</i>	0,0123	1,2	0,6908	-1,6	0,0238	0,0	0,5379
<i>RTP4</i>	0,0369	-1,3	0,1956	-1,6	0,0194	0,2	0,5835
<i>CTC-461F20.1</i>	0,0457	-1,2	0,0694	-1,6	0,0528	0,2	0,6040
<i>RNA5SP222</i>	0,0305	-1,2	0,5509	-1,6	0,0199	0,1	0,5391
<i>RP11-269F19.2</i>	0,0459	-1,2	0,1041	-1,6	0,0817	0,1	0,5471
<i>LOC388813</i>	0,0204	-1,2	0,1808	-1,6	0,0153	0,1	0,5499
<i>CTA-392E5.1</i>	0,0300	-1,2	0,8563	-1,6	0,1002	0,0	0,5379
<i>LTB</i>	0,0012	-1,2	0,0134	-1,6	0,0027	0,1	0,5379
<i>LOC100132077</i>	0,0465	-1,2	0,2790	-1,6	0,0075	0,2	0,5970
<i>LEMD1-AS1</i>	0,0248	-1,2	0,2487	-1,6	0,0154	0,1	0,5471
<i>AC092198.1</i>	0,0005	-1,2	0,0686	-1,6	0,0001	0,0	0,5379
<i>RNU7-190P</i>	0,0372	-1,2	0,6785	-1,6	0,0490	0,1	0,5379
<i>LINC00681</i>	0,0344	-1,1	0,3383	-1,6	0,0779	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RNU6-302P</i>	0,0398	-1,1	0,3927	-1,6	0,0372	0,1	0,5451
<i>R3HDML</i>	0,0014	-1,1	0,0577	-1,6	0,0017	0,1	0,5379
<i>OPCML-IT1</i>	0,0415	-1,1	0,7207	-1,6	0,0175	0,1	0,5444
<i>MIR526A1</i>	0,0305	-1,1	0,7513	-1,6	0,0591	0,1	0,5379
<i>CRYGA</i>	0,0175	-1,1	0,1307	-1,6	0,0209	0,1	0,5451
<i>CHDC2</i>	0,0301	-1,1	0,5441	-1,6	0,0612	0,1	0,5379
<i>LOC100507012</i>	0,0313	-1,1	0,0513	-1,6	0,0363	0,2	0,5918
<i>AC112721.2</i>	0,0149	-1,1	0,3464	-1,6	0,0368	0,0	0,5379
<i>LOC101060019</i>	0,0109	-1,1	0,1366	-1,6	0,0088	0,1	0,5451
<i>SERPINA9</i>	0,0211	-1,1	0,2501	-1,6	0,0490	0,1	0,5379
<i>IL5RA</i>	0,0207	-1,1	0,1458	-1,6	0,0456	0,1	0,5379
<i>MGC45800</i>	0,0281	-1,0	0,2901	-1,6	0,0460	0,1	0,5404
<i>LOC100287704</i>	0,0131	-1,0	0,8813	-1,6	0,0398	0,0	0,5379
<i>MAP3K19</i>	0,0254	-1,0	0,5118	-1,6	0,0477	0,1	0,5379
<i>RP11-132N15.3</i>	0,0207	-1,0	0,7415	-1,6	0,0625	0,0	0,5379
<i>RP11-264K23.1</i>	0,0065	1,0	0,6218	-1,6	0,0203	0,0	0,5379
<i>RP11-120A1.1</i>	0,0134	1,1	0,2478	-1,6	0,0285	0,0	0,5379
<i>OR1I1</i>	0,0344	1,1	0,4807	-1,6	0,0243	0,1	0,5410
<i>CSN1S2AP</i>	0,0340	1,1	0,6580	-1,6	0,0618	0,1	0,5379
<i>MIR3925</i>	0,0012	1,2	0,4601	-1,6	0,0017	0,0	0,5379
<i>SNORD116-30</i>	0,0273	-1,4	0,0879	-1,6	0,0179	0,5	0,7654
<i>SPZ1</i>	0,0227	-1,4	0,0608	-1,6	0,0151	0,4	0,7159
<i>SCGB2B2</i>	0,0037	-1,3	0,0193	-1,6	0,0122	0,1	0,5451
<i>MIR4301</i>	0,0139	-1,3	0,0708	-1,6	0,0185	0,2	0,5891
<i>RNU6-1292P</i>	0,0479	-1,3	0,2089	-1,6	0,0325	0,2	0,5819
<i>ALOX5AP</i>	0,0010	-1,3	0,0266	-1,6	0,0091	0,0	0,5379
<i>LINC01350</i>	0,0176	-1,2	0,0344	-1,6	0,0166	0,4	0,6644
<i>RP11-476F14.1</i>	0,0345	-1,2	0,3500	-1,6	0,0320	0,1	0,5460
<i>CENPVP1</i>	0,0074	-1,2	0,0468	-1,6	0,0101	0,1	0,5499
<i>CENPVP2</i>	0,0074	-1,2	0,0468	-1,6	0,0101	0,1	0,5499
<i>LOC341056</i>	0,0272	-1,2	0,1512	-1,6	0,0313	0,1	0,5499
<i>LOC101928174</i>	0,0393	-1,2	0,2035	-1,6	0,0446	0,1	0,5537
<i>GSPT2</i>	0,0143	-1,2	0,1006	-1,6	0,0118	0,1	0,5537
<i>C17orf98</i>	0,0087	-1,1	0,2361	-1,6	0,0186	0,0	0,5379
<i>LOC100128233</i>	0,0399	-1,1	0,1735	-1,6	0,0357	0,2	0,5631
<i>KRTAP27-1</i>	0,0332	-1,1	0,3375	-1,6	0,0496	0,1	0,5379
<i>MIR328</i>	0,0060	-1,1	0,4803	-1,6	0,0301	0,0	0,5379
<i>SLCO4C1</i>	0,0095	-1,1	0,0329	-1,6	0,0253	0,1	0,5379
<i>HBBP1</i>	0,0154	-1,1	0,1522	-1,6	0,0211	0,1	0,5444
<i>CXorf58</i>	0,0282	-1,1	0,0316	-1,6	0,0510	0,1	0,5451
<i>LOC101929315</i>	0,0337	-1,1	0,5128	-1,6	0,0635	0,1	0,5379
<i>AF127936.3</i>	0,0461	-1,1	0,4071	-1,6	0,0583	0,0	0,5379
<i>CTD-3074O7.2</i>	0,0380	-1,1	0,7354	-1,6	0,0472	0,1	0,5379
<i>LOC283665</i>	0,0231	-1,1	0,0497	-1,6	0,0358	0,1	0,5499
<i>RP11-655G22.1</i>	0,0129	-1,1	0,1195	-1,6	0,0265	0,1	0,5379
<i>LINC00374</i>	0,0092	-1,1	0,1550	-1,6	0,0083	0,1	0,5410
<i>HMMR-AS1</i>	0,0246	-1,0	0,3882	-1,6	0,0577	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RGAG1</i>	0,0464	-1,0	0,5228	-1,6	0,0598	0,1	0,5451
<i>LOC101929538</i>	0,0324	-1,0	0,2679	-1,6	0,0769	0,1	0,5379
<i>LOC101928475</i>	0,0423	-1,0	0,2882	-1,6	0,0308	0,1	0,5526
<i>SPRED3</i>	0,0108	1,0	0,8061	-1,6	0,0563	0,0	0,5379
<i>LOC101059921</i>	0,0148	1,0	0,5665	-1,6	0,0393	0,0	0,5379
<i>RP11-404O13.5</i>	0,0477	1,0	0,9234	-1,6	0,0807	0,0	0,5379
<i>NXPE4</i>	0,0333	1,1	0,9320	-1,6	0,0756	0,0	0,5379
<i>RP1-191L6.2</i>	0,0212	1,1	0,4431	-1,6	0,0241	0,0	0,5379
<i>OACYLP</i>	0,0460	1,1	0,7708	-1,6	0,0606	0,1	0,5379
<i>MIR802</i>	0,0275	1,1	0,4258	-1,6	0,0454	0,1	0,5379
<i>RP13-614K11.2</i>	0,0106	1,2	0,5135	-1,6	0,0021	0,1	0,5379
<i>FLJ45825</i>	0,0028	-1,4	0,0122	-1,6	0,0016	1,0	0,9992
<i>PARS2</i>	0,0109	-1,3	0,0820	-1,6	0,0145	0,2	0,5653
<i>MIR101-2</i>	0,0093	-1,3	0,1445	-1,6	0,0260	0,1	0,5379
<i>RP11-343P9.1</i>	0,0403	-1,3	0,0105	-1,6	0,0748	0,4	0,7058
<i>LOC101927379</i>	0,0453	-1,2	0,0878	-1,6	0,0642	0,2	0,5739
<i>MYADML</i>	0,0205	-1,2	0,2102	-1,6	0,0211	0,1	0,5379
<i>OR3A1</i>	0,0456	-1,2	0,0258	-1,6	0,0301	0,5	0,7778
<i>TRIM31</i>	0,0187	-1,2	0,0553	-1,6	0,0223	0,2	0,5623
<i>RP11-417F21.2</i>	0,0022	-1,1	0,8557	-1,6	0,0043	0,0	0,5379
<i>DCLK3</i>	0,0495	-1,1	0,1628	-1,6	0,0490	0,2	0,5728
<i>LINC01132</i>	0,0296	-1,1	0,2508	-1,6	0,0168	0,1	0,5521
<i>RN7SKP104</i>	0,0124	-1,1	0,6115	-1,6	0,0262	0,0	0,5379
<i>AC018495.3</i>	0,0080	-1,1	0,1955	-1,6	0,0210	0,0	0,5379
<i>IGFBPL1</i>	0,0061	-1,1	0,3518	-1,6	0,0038	0,1	0,5379
<i>LINC00616</i>	0,0215	-1,1	0,3775	-1,6	0,0204	0,1	0,5450
<i>LOC101927418</i>	0,0411	-1,1	0,1416	-1,6	0,0670	0,1	0,5463
<i>NDP</i>	0,0029	-1,1	0,0228	-1,6	0,0109	0,0	0,5379
<i>RNU6-381P</i>	0,0362	-1,1	0,5485	-1,6	0,0193	0,1	0,5379
<i>RP4-539M6.14</i>	0,0439	-1,1	0,4269	-1,6	0,0638	0,1	0,5379
<i>ALOX15</i>	0,0110	-1,1	0,3786	-1,6	0,0120	0,0	0,5379
<i>AQP9</i>	0,0153	-1,1	0,1646	-1,6	0,0153	0,1	0,5451
<i>RP11-73O6.3</i>	0,0039	-1,1	0,1000	-1,6	0,0091	0,0	0,5379
<i>INSL5</i>	0,0113	-1,1	0,8320	-1,6	0,0199	0,0	0,5379
<i>CRISP1</i>	0,0263	-1,1	0,3962	-1,6	0,0573	0,1	0,5379
<i>LOC101928202</i>	0,0149	-1,1	0,5246	-1,6	0,0230	0,1	0,5379
<i>LOC100506122</i>	0,0195	-1,1	0,2845	-1,6	0,0306	0,1	0,5379
<i>SLC17A1</i>	0,0311	-1,1	0,3628	-1,6	0,0439	0,1	0,5406
<i>HIF1A-AS1</i>	0,0123	-1,1	0,4541	-1,6	0,0226	0,1	0,5379
<i>LOC101928255</i>	0,0029	-1,0	0,5531	-1,6	0,0115	0,0	0,5379
<i>EPPIN</i>	0,0107	-1,0	0,2316	-1,6	0,0229	0,0	0,5379
<i>PNLIP</i>	0,0217	-1,0	0,2885	-1,6	0,0401	0,1	0,5379
<i>MOXD2P</i>	0,0226	-1,0	0,2406	-1,6	0,0452	0,1	0,5379
<i>SAMD15</i>	0,0044	1,0	0,3164	-1,6	0,0108	0,0	0,5379
<i>OR2J2</i>	0,0143	1,0	0,9438	-1,6	0,0681	0,0	0,5379
<i>MIR551B</i>	0,0204	1,1	0,2248	-1,6	0,0261	0,1	0,5445
<i>AC099344.2</i>	0,0024	1,1	0,7080	-1,6	0,0191	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RP11-205K6.1</i>	0,0438	1,1	0,9388	-1,6	0,0813	0,0	0,5379
<i>RP11-359E19.2</i>	0,0132	1,1	0,7211	-1,6	0,0780	0,0	0,5379
<i>AC010982.2</i>	0,0002	1,1	0,5617	-1,6	0,0012	0,0	0,5379
<i>AC096570.2</i>	0,0126	1,2	0,4546	-1,6	0,0828	0,0	0,5379
<i>RP11-184M15.1</i>	0,0433	1,3	0,8264	-1,6	0,0985	0,0	0,5379
<i>MIR382</i>	0,0401	1,3	0,7262	-1,6	0,0444	0,1	0,5379
<i>IGHV2-70</i>	0,0163	-1,4	0,1067	-1,6	0,0246	0,1	0,5451
<i>MIR4285</i>	0,0322	-1,4	0,0142	-1,6	0,0385	0,5	0,7283
<i>RPS20P32</i>	0,0418	-1,4	0,2002	-1,6	0,0134	0,3	0,6203
<i>LOC100507054</i>	0,0005	-1,3	0,0825	-1,6	0,0010	0,0	0,5379
<i>LINC00269</i>	0,0033	-1,3	0,0405	-1,6	0,0041	0,3	0,6058
<i>LINC00533</i>	0,0472	-1,3	0,0195	-1,6	0,0562	0,3	0,6288
<i>RP11-167P20.1</i>	0,0233	-1,2	0,0596	-1,6	0,0479	0,1	0,5451
<i>PTCHD3</i>	0,0022	-1,2	0,0673	-1,6	0,0037	0,1	0,5379
<i>DEFA4</i>	0,0111	-1,1	0,1944	-1,6	0,0302	0,0	0,5379
<i>IQCF5</i>	0,0174	-1,1	0,1026	-1,6	0,0093	0,2	0,5909
<i>OR2V2</i>	0,0161	-1,1	0,6288	-1,6	0,0344	0,0	0,5379
<i>RP11-10J5.1</i>	0,0494	-1,1	0,7480	-1,6	0,0366	0,1	0,5379
<i>RNU2-53P</i>	0,0279	-1,1	0,9302	-1,6	0,0416	0,1	0,5379
<i>FCRL2</i>	0,0297	-1,1	0,3367	-1,6	0,0217	0,1	0,5480
<i>RP11-390F4.10</i>	0,0003	-1,1	0,3042	-1,6	0,0052	0,0	0,5379
<i>TFPI2</i>	0,0022	-1,1	0,0184	-1,6	0,0132	0,0	0,5379
<i>HIST1H1A</i>	0,0018	-1,1	0,4126	-1,6	0,0028	0,0	0,5379
<i>GLYATL3</i>	0,0140	-1,1	0,3254	-1,6	0,0156	0,1	0,5379
<i>NOX1</i>	0,0296	-1,1	0,0712	-1,6	0,0668	0,1	0,5384
<i>RBM3AP</i>	0,0451	-1,1	0,2475	-1,6	0,0802	0,1	0,5445
<i>AJ006998.2</i>	0,0025	-1,0	0,1084	-1,6	0,0058	0,0	0,5379
<i>FNDC9</i>	0,0050	-1,0	0,0173	-1,6	0,0166	0,1	0,5379
<i>HTR3E</i>	0,0176	-1,0	0,4434	-1,6	0,0352	0,1	0,5379
<i>RD3</i>	0,0030	-1,0	0,8980	-1,6	0,0151	0,0	0,5379
<i>CASC18</i>	0,0386	1,0	0,7165	-1,6	0,0923	0,1	0,5379
<i>RP11-321L2.1</i>	0,0051	1,0	0,7468	-1,6	0,0115	0,0	0,5379
<i>CCDC83</i>	0,0240	1,1	0,3225	-1,6	0,0196	0,1	0,5451
<i>P2RY12</i>	0,0253	1,2	0,5939	-1,6	0,0483	0,1	0,5379
<i>AC003991.3</i>	0,0241	1,2	0,9342	-1,6	0,0742	0,0	0,5379
<i>S100G</i>	0,0372	1,2	0,4489	-1,6	0,0797	0,0	0,5379
<i>MIR4694</i>	0,0384	1,4	0,0696	-1,6	0,2109	0,0	0,5379
<i>FLJ44313</i>	0,0235	-1,4	0,0423	-1,5	0,0043	0,7	0,8411
<i>AC079305.8</i>	0,0005	-1,4	0,0116	-1,5	0,0026	0,0	0,5379
<i>LINC00280</i>	0,0419	-1,3	0,0403	-1,5	0,0182	0,4	0,6915
<i>GATA6</i>	0,0377	-1,3	0,0018	-1,5	0,0504	0,4	0,7067
<i>FAM167B</i>	0,0097	-1,3	0,0333	-1,5	0,0240	0,1	0,5451
<i>RP11-15B24.1</i>	0,0322	-1,3	0,0661	-1,5	0,0496	0,1	0,5559
<i>LOC151475</i>	0,0334	-1,2	0,1898	-1,5	0,0469	0,1	0,5379
<i>MIR499B</i>	0,0239	-1,2	0,2268	-1,5	0,0066	0,2	0,5603
<i>IL23A</i>	0,0072	-1,2	0,1255	-1,5	0,0128	0,1	0,5379
<i>OR4D6</i>	0,0265	-1,2	0,9088	-1,5	0,0467	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
AC124944.3	0,0416	-1,2	0,3194	-1,5	0,0345	0,1	0,5451
VNN1	0,0395	-1,2	0,3128	-1,5	0,0247	0,1	0,5469
ZNF280A	0,0183	-1,1	0,0797	-1,5	0,0313	0,1	0,5482
LINC01351	0,0095	-1,1	0,0621	-1,5	0,0164	0,1	0,5517
RP11-84A14.4	0,0257	-1,1	0,0434	-1,5	0,0419	0,1	0,5451
LOC101929427	0,0443	-1,1	0,2528	-1,5	0,0160	0,2	0,5856
RNU2-49P	0,0160	-1,1	0,6888	-1,5	0,0502	0,0	0,5379
LOC286177	0,0143	-1,1	0,9883	-1,5	0,0498	0,0	0,5379
MIR342	0,0272	-1,1	0,8569	-1,5	0,0845	0,0	0,5379
SCN2B	0,0059	-1,1	0,2142	-1,5	0,0205	0,0	0,5379
LHX1	0,0022	-1,0	0,6826	-1,5	0,0090	0,0	0,5379
SLC13A1	0,0267	-1,0	0,2050	-1,5	0,0358	0,1	0,5444
AC007879.6	0,0416	-1,0	0,9693	-1,5	0,0816	0,0	0,5379
RP11-307O10.1	0,0408	-1,0	0,1706	-1,5	0,0780	0,1	0,5404
RP11-1B20.1	0,0397	-1,0	0,1905	-1,5	0,0057	0,3	0,6277
XIRP2-AS1	0,0007	-1,0	0,7305	-1,5	0,0007	0,0	0,5379
CBLN4	0,0003	-1,0	0,3094	-1,5	0,0120	0,0	0,5379
RP11-168O22.1	0,0116	-1,0	0,6940	-1,5	0,0331	0,0	0,5379
AC010731.3	0,0355	-1,0	0,1599	-1,5	0,0664	0,1	0,5416
NETO1	0,0346	1,0	0,6633	-1,5	0,0657	0,1	0,5379
PRAMEF22	0,0085	1,0	0,9323	-1,5	0,0311	0,0	0,5379
LOC101928113	0,0201	1,0	0,4320	-1,5	0,0487	0,0	0,5379
AC100802.3	0,0101	1,1	0,8745	-1,5	0,0075	0,1	0,5379
RP3-518E13.2	0,0278	1,1	0,4145	-1,5	0,0349	0,1	0,5379
PSORS1C3	0,0025	1,1	0,2223	-1,5	0,0430	0,0	0,5379
SYNPR-AS1	0,0452	1,1	0,3258	-1,5	0,1289	0,1	0,5379
MIR3913-2	0,0015	1,2	0,0687	-1,5	0,0195	0,0	0,5379
OR5D18	0,0434	1,4	0,4567	-1,5	0,0692	0,0	0,5379
RP11-659E9.4	0,0367	-1,4	0,0075	-1,5	0,0382	0,8	0,9345
RNU6-259P	0,0174	-1,3	0,2169	-1,5	0,0159	0,0	0,5379
OR7G3	0,0277	-1,3	0,0115	-1,5	0,0529	0,2	0,5746
MIR4429	0,0145	-1,2	0,2602	-1,5	0,0258	0,0	0,5379
RP11-524H19.2	0,0296	-1,2	0,4337	-1,5	0,0144	0,1	0,5436
CTD-2046I8.1	0,0160	-1,2	0,5449	-1,5	0,0092	0,0	0,5379
OR56A4	0,0108	-1,2	0,2772	-1,5	0,0376	0,0	0,5379
LOC100287792	0,0358	-1,1	0,0582	-1,5	0,0428	0,2	0,5747
RN7SKP130	0,0112	-1,1	0,5419	-1,5	0,0146	0,0	0,5379
RP11-109I13.2	0,0043	-1,1	0,2950	-1,5	0,0073	0,0	0,5379
ESX1	0,0132	-1,1	0,1745	-1,5	0,0133	0,1	0,5444
GPR88	0,0050	-1,1	0,6370	-1,5	0,0156	0,0	0,5379
GP5	0,0373	-1,1	0,6633	-1,5	0,0581	0,1	0,5384
MIR191	0,0107	-1,1	0,2480	-1,5	0,0371	0,0	0,5379
PPBPP2	0,0329	-1,0	0,5324	-1,5	0,0246	0,0	0,5379
RP11-354K1.1	0,0415	-1,0	0,7930	-1,5	0,0975	0,0	0,5379
MIR217	0,0101	1,0	0,8006	-1,5	0,0044	0,0	0,5379
GPR32	0,0461	1,0	0,4774	-1,5	0,0573	0,0	0,5379
RN7SKP155	0,0477	1,0	0,8857	-1,5	0,0532	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>LRRC73</i>	0,0033	1,1	0,9693	-1,5	0,0229	0,0	0,5379
<i>CTD-2377D24.6</i>	0,0117	1,1	0,5857	-1,5	0,0126	0,0	0,5379
<i>PTTG3P</i>	0,0153	-1,3	0,0159	-1,5	0,0097	0,4	0,6805
<i>RP11-353N4.4</i>	0,0457	-1,2	0,0627	-1,5	0,0525	0,3	0,6191
<i>CXorf67</i>	0,0331	-1,2	0,1396	-1,5	0,0382	0,2	0,5617
<i>ACOT6</i>	0,0462	-1,2	0,0972	-1,5	0,0314	0,3	0,6159
<i>ENAM</i>	0,0004	-1,2	0,0027	-1,5	0,0033	0,0	0,5379
<i>RN7SKP29</i>	0,0400	-1,2	0,0743	-1,5	0,0739	0,1	0,5538
<i>ZIC3</i>	0,0114	-1,2	0,2617	-1,5	0,0173	0,0	0,5379
<i>SLC16A13</i>	0,0194	-1,1	0,2309	-1,5	0,0131	0,1	0,5451
<i>SLC6A2</i>	0,0004	-1,1	0,0391	-1,5	0,0016	0,0	0,5379
<i>RN7SKP190</i>	0,0063	-1,1	0,0966	-1,5	0,0241	0,0	0,5379
<i>DCDC2C</i>	0,0483	-1,1	0,3549	-1,5	0,0253	0,1	0,5496
<i>RP11-476H24.1</i>	0,0187	-1,1	0,0906	-1,5	0,0183	0,2	0,5623
<i>OR4S1</i>	0,0212	-1,1	0,1033	-1,5	0,0248	0,1	0,5499
<i>IL31</i>	0,0317	-1,1	0,9115	-1,5	0,0420	0,0	0,5379
<i>DET1</i>	0,0310	-1,1	0,5195	-1,5	0,0343	0,1	0,5379
<i>RP11-395P13.1</i>	0,0396	-1,1	0,3153	-1,5	0,0193	0,2	0,5625
<i>CCL11</i>	0,0002	-1,0	0,4541	-1,5	0,0001	0,0	0,5379
<i>CTB-111H14.1</i>	0,0213	-1,0	0,1054	-1,5	0,0410	0,1	0,5436
<i>MIR3612</i>	0,0323	-1,0	0,5475	-1,5	0,0060	0,1	0,5445
<i>AC142293.3</i>	0,0348	-1,0	0,5641	-1,5	0,0528	0,1	0,5411
<i>MIRLET7D</i>	0,0184	-1,0	0,5259	-1,5	0,0057	0,1	0,5379
<i>KBTBD11-OT1</i>	0,0126	1,0	0,8036	-1,5	0,0341	0,0	0,5379
<i>NME8</i>	0,0130	1,0	0,4446	-1,5	0,0401	0,0	0,5379
<i>HTR3C</i>	0,0234	1,0	0,3432	-1,5	0,0554	0,0	0,5379
<i>KRTAP21-1</i>	0,0441	1,0	0,6197	-1,5	0,0328	0,1	0,5471
<i>MIR4290</i>	0,0377	1,1	0,9462	-1,5	0,0925	0,0	0,5379
<i>ITIH2</i>	0,0203	1,1	0,4214	-1,5	0,0536	0,1	0,5379
<i>RN7SKP61</i>	0,0045	1,1	0,1126	-1,5	0,0283	0,0	0,5379
<i>LOC339978</i>	0,0168	1,1	0,8299	-1,5	0,0174	0,0	0,5379
<i>SLC17A3</i>	0,0190	1,1	0,4311	-1,5	0,0347	0,1	0,5379
<i>GKN2</i>	0,0033	1,1	0,7813	-1,5	0,0257	0,0	0,5379
<i>LOC100506489</i>	0,0211	1,1	0,6448	-1,5	0,0228	0,0	0,5379
<i>TCEAL3-AS1</i>	0,0089	1,3	0,4204	-1,5	0,0401	0,0	0,5379
<i>AC068492.1</i>	0,0171	1,4	0,1422	-1,5	0,0904	0,0	0,5379
<i>HPYR1</i>	0,0297	-1,4	0,0027	-1,5	0,0474	0,3	0,6159
<i>RNA5SP464</i>	0,0018	-1,4	0,0130	-1,5	0,0027	0,4	0,7039
<i>RN7SKP143</i>	0,0122	-1,3	0,0777	-1,5	0,0119	0,3	0,6212
<i>RNA5SP439</i>	0,0243	-1,3	0,2266	-1,5	0,0210	0,1	0,5451
<i>LOC100129540</i>	0,0189	-1,2	0,2340	-1,5	0,0141	0,1	0,5379
<i>TACR3</i>	0,0272	-1,2	0,0224	-1,5	0,0380	0,2	0,5803
<i>RP4-718D20.3</i>	0,0065	-1,2	0,7393	-1,5	0,0178	0,0	0,5379
<i>LOC101927347</i>	0,0324	-1,2	0,2631	-1,5	0,0278	0,1	0,5503
<i>RP11-557C18.3</i>	0,0066	-1,2	0,1011	-1,5	0,0270	0,0	0,5379
<i>OR2F2</i>	0,0067	-1,2	0,0070	-1,5	0,0136	0,2	0,5757
<i>LOC731424</i>	0,0318	-1,2	0,1154	-1,5	0,0473	0,1	0,5517

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
LOC100507531	0,0034	-1,1	0,2652	-1,5	0,0086	0,0	0,5379
NAP1L2	0,0330	-1,1	0,4833	-1,5	0,0255	0,0	0,5379
C16orf82	0,0079	-1,1	0,0619	-1,5	0,0035	0,2	0,5611
KIR3DX1	0,0295	-1,1	0,1017	-1,5	0,0562	0,1	0,5445
AC004870.3	0,0470	-1,1	0,2256	-1,5	0,0322	0,2	0,5747
DEPDC1-AS1	0,0498	-1,1	0,5946	-1,5	0,0895	0,0	0,5379
GTSF1L	0,0211	-1,1	0,5116	-1,5	0,0392	0,0	0,5379
LOC100240734	0,0134	-1,1	0,7289	-1,5	0,0306	0,0	0,5379
HCG24	0,0331	-1,1	0,6406	-1,5	0,0679	0,1	0,5379
LINC01299	0,0366	-1,1	0,2600	-1,5	0,0501	0,1	0,5417
RP1-212P9.2	0,0448	-1,1	0,3866	-1,5	0,0447	0,1	0,5509
LINC00613	0,0212	-1,1	0,3576	-1,5	0,0672	0,0	0,5379
RP11-90J7.4	0,0159	-1,1	0,5269	-1,5	0,0091	0,1	0,5379
FLJ45248	0,0236	-1,0	0,3036	-1,5	0,0957	0,0	0,5379
OR9I1	0,0307	-1,0	0,2900	-1,5	0,0213	0,1	0,5488
LOC100507250	0,0027	-1,0	0,6234	-1,5	0,0109	0,0	0,5379
SULT1C2	0,0119	-1,0	0,2662	-1,5	0,0328	0,0	0,5379
CTD-2161F6.1	0,0070	-1,0	0,2411	-1,5	0,0136	0,0	0,5379
RNU6-409P	0,0096	-1,0	0,7473	-1,5	0,0034	0,0	0,5379
IGF2BP3	0,0129	-1,0	0,2737	-1,5	0,0172	0,1	0,5379
LOC100653005	0,0385	-1,0	0,2147	-1,5	0,0524	0,1	0,5471
LOC101927082	0,0040	1,0	0,5717	-1,5	0,0224	0,0	0,5379
KNG1	0,0040	1,0	0,2722	-1,5	0,0071	0,0	0,5379
RP5-998H6.2	0,0003	1,0	0,7738	-1,5	0,0041	0,0	0,5379
LOC100507175	0,0122	1,1	0,8666	-1,5	0,0126	0,1	0,5379
LINC00593	0,0102	1,1	0,7972	-1,5	0,0328	0,0	0,5379
CTD-2192J16.11	0,0155	1,1	0,3408	-1,5	0,0105	0,1	0,5379
OR10G2	0,0419	1,1	0,3059	-1,5	0,0598	0,1	0,5451
MAGEE1	0,0051	1,1	0,8360	-1,5	0,0209	0,0	0,5379
RP11-284A20.2	0,0192	1,1	0,1848	-1,5	0,0428	0,1	0,5379
RP11-357F12.1	0,0348	1,2	0,2392	-1,5	0,0984	0,1	0,5379
FLJ45079	0,0021	-1,4	0,0078	-1,5	0,0084	1,0	0,9894
MIR539	0,0120	-1,3	0,0131	-1,5	0,0206	0,4	0,7157
RN7SKP271	0,0045	-1,3	0,1339	-1,5	0,0055	0,0	0,5379
BCORP1	0,0241	-1,2	0,4582	-1,5	0,0198	0,1	0,5379
MANSC4	0,0315	-1,2	0,1390	-1,5	0,0107	0,4	0,6671
RP11-541F9.1	0,0127	-1,1	0,1002	-1,5	0,0360	0,1	0,5379
LOC100288748	0,0341	-1,1	0,1541	-1,5	0,0333	0,2	0,5619
PAH	0,0077	-1,1	0,0888	-1,5	0,0282	0,0	0,5379
AC002511.2	0,0119	-1,1	0,0846	-1,5	0,0123	0,2	0,5586
TAS2R1	0,0164	-1,1	0,3968	-1,5	0,0228	0,1	0,5379
LOC101927015	0,0263	-1,0	0,0738	-1,5	0,0388	0,2	0,5648
GABRB2	0,0010	-1,0	0,2778	-1,5	0,0133	0,0	0,5379
AC096649.3	0,0070	-1,0	0,8727	-1,5	0,0283	0,0	0,5379
LOC100996590	0,0160	-1,0	0,3988	-1,5	0,0161	0,1	0,5379
LINC00343	0,0032	1,0	0,8518	-1,5	0,0119	0,0	0,5379
PAGE4	0,0181	1,0	0,9336	-1,5	0,0509	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
LINC01265	0,0125	1,0	0,3779	-1,5	0,0090	0,1	0,5379
LOC391003	0,0024	1,0	0,8045	-1,5	0,0079	0,0	0,5379
GPRC6A	0,0413	1,0	0,1670	-1,5	0,0459	0,2	0,5582
MIR4711	0,0015	1,0	0,7197	-1,5	0,0208	0,0	0,5379
RP11-48D4.2	0,0211	1,0	0,8527	-1,5	0,0653	0,0	0,5379
ARL13A	0,0155	1,1	0,6911	-1,5	0,0702	0,0	0,5379
AC005518.2	0,0076	1,1	0,5305	-1,5	0,0518	0,0	0,5379
LOC51145	0,0314	1,2	0,5196	-1,5	0,0546	0,1	0,5379
WTAPP1	0,0141	-1,2	0,0875	-1,5	0,0369	0,1	0,5379
ACY3	0,0000	-1,2	0,0036	-1,5	0,0006	0,0	0,5379
AMELY	0,0288	-1,2	0,4080	-1,5	0,0671	0,0	0,5379
RN7SKP284	0,0187	-1,2	0,3913	-1,5	0,0026	0,1	0,5451
CTD-3179P9.1	0,0338	-1,2	0,2822	-1,5	0,0074	0,2	0,5696
LOC100506813	0,0372	-1,1	0,9353	-1,5	0,0740	0,1	0,5379
RP11-101C11.1	0,0252	-1,1	0,0904	-1,5	0,0173	0,3	0,6284
PAX5	0,0282	-1,1	0,6159	-1,5	0,0611	0,1	0,5379
LOC101927687	0,0132	-1,1	0,4198	-1,5	0,0118	0,1	0,5379
LAMP5	0,0128	-1,1	0,1320	-1,5	0,0324	0,1	0,5379
LMO3	0,0376	-1,1	0,2344	-1,5	0,0456	0,1	0,5480
OOSP2	0,0303	-1,1	0,4275	-1,5	0,0339	0,1	0,5379
ARGFX	0,0356	-1,1	0,0655	-1,5	0,0345	0,3	0,6381
OR5B3	0,0187	-1,1	0,6132	-1,5	0,0134	0,1	0,5379
TBC1D21	0,0459	-1,1	0,3231	-1,5	0,0203	0,2	0,5692
LOC729040	0,0007	-1,1	0,0267	-1,5	0,0068	0,0	0,5379
KRTAP16-1	0,0452	-1,1	0,6593	-1,5	0,0045	0,1	0,5379
OR1A2	0,0332	-1,1	0,1141	-1,5	0,0703	0,1	0,5404
LINC00365	0,0157	-1,1	0,5222	-1,5	0,0468	0,0	0,5379
LOC101927112	0,0217	-1,0	0,1875	-1,5	0,0274	0,1	0,5410
RP11-359N11.1	0,0199	-1,0	0,0747	-1,5	0,0169	0,2	0,5734
CTC-573M9.1	0,0216	-1,0	0,7201	-1,5	0,0353	0,0	0,5379
LOC101928118	0,0203	-1,0	0,4938	-1,5	0,0390	0,0	0,5379
ANO4	0,0213	-1,0	0,3629	-1,5	0,0557	0,0	0,5379
KRTAP13-3	0,0053	-1,0	0,2675	-1,5	0,0113	0,0	0,5379
RP3-454G6.2	0,0264	-1,0	0,9990	-1,5	0,0378	0,1	0,5379
NXF5	0,0368	1,0	0,2649	-1,5	0,0322	0,1	0,5520
HOXB-AS2	0,0255	1,0	0,6087	-1,5	0,0921	0,0	0,5379
FCAMR	0,0476	1,0	0,3895	-1,5	0,0526	0,1	0,5451
RP11-32D16.1	0,0051	1,1	0,7518	-1,5	0,0132	0,0	0,5379
GRIK2	0,0083	1,1	0,6840	-1,5	0,0259	0,0	0,5379
RPL13AP17	0,0327	1,1	0,9869	-1,5	0,0635	0,0	0,5379
AC079150.3	0,0343	1,3	0,7189	-1,5	0,0508	0,0	0,5379
GS1-251I9.2	0,0279	-1,3	0,1291	-1,5	0,0176	0,3	0,6310
RP11-346J10.1	0,0394	-1,2	0,0285	-1,5	0,0241	0,5	0,7696
LINC01136	0,0436	-1,2	0,0601	-1,5	0,0236	0,7	0,8808
LOC100270804	0,0015	-1,2	0,2977	-1,5	0,0039	0,0	0,5379
C6orf15	0,0211	-1,2	0,2555	-1,5	0,0286	0,0	0,5379
LOC284898	0,0181	-1,2	0,1794	-1,5	0,0563	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
MIR3908	0,0027	-1,2	0,4434	-1,5	0,0088	0,0	0,5379
SLAMF9	0,0072	-1,2	0,0032	-1,5	0,0182	0,4	0,6649
RP11-408H1.3	0,0446	-1,1	0,1397	-1,5	0,0290	0,2	0,5908
MED14-AS1	0,0142	-1,1	0,9510	-1,5	0,0239	0,0	0,5379
MARK2P9	0,0236	-1,1	0,8950	-1,5	0,0310	0,0	0,5379
PP12613	0,0201	-1,1	0,3568	-1,5	0,0388	0,1	0,5379
GPX6	0,0152	-1,1	0,2564	-1,5	0,0364	0,1	0,5379
LOC101928254	0,0125	-1,1	0,0096	-1,5	0,0359	0,3	0,6300
RP11-488L18.8	0,0005	-1,1	0,0554	-1,5	0,0056	0,0	0,5379
AC098828.2	0,0160	-1,1	0,6816	-1,5	0,0553	0,0	0,5379
RNU6-739P	0,0330	-1,1	0,1666	-1,5	0,0067	0,3	0,6505
UCN3	0,0136	-1,1	0,3887	-1,5	0,0111	0,1	0,5379
GIF	0,0025	-1,1	0,1354	-1,5	0,0135	0,0	0,5379
LINC00448	0,0437	-1,1	0,7731	-1,5	0,0505	0,1	0,5379
PDX1-AS1	0,0289	-1,1	0,5912	-1,5	0,0558	0,1	0,5379
NEUROD2	0,0184	-1,1	0,1959	-1,5	0,0342	0,1	0,5383
OR11L1	0,0248	-1,1	0,1991	-1,5	0,0477	0,1	0,5379
RFX4	0,0295	-1,1	0,3000	-1,5	0,0473	0,1	0,5417
TAL1	0,0083	-1,1	0,7238	-1,5	0,0345	0,0	0,5379
CNGA2	0,0094	-1,1	0,1605	-1,5	0,0267	0,0	0,5379
KLLN	0,0320	-1,1	0,5402	-1,5	0,0700	0,1	0,5379
GSG1L	0,0012	-1,0	0,1820	-1,5	0,0066	0,0	0,5379
ADAM7	0,0129	-1,0	0,5644	-1,5	0,0396	0,0	0,5379
AC097495.3	0,0287	-1,0	0,8168	-1,5	0,0576	0,0	0,5379
IGHV5-78	0,0040	-1,0	0,6010	-1,5	0,0181	0,0	0,5379
AC007395.3	0,0070	-1,0	0,8948	-1,5	0,0078	0,0	0,5379
RP5-875H18.4	0,0459	-1,0	0,8261	-1,5	0,0563	0,1	0,5379
RN7SKP136	0,0174	-1,0	0,9619	-1,5	0,0186	0,0	0,5379
PABPC5	0,0182	1,0	0,2943	-1,5	0,0435	0,1	0,5379
OR9Q2	0,0322	1,0	0,4795	-1,5	0,0642	0,1	0,5379
PRSS58	0,0324	1,1	0,7722	-1,5	0,0509	0,1	0,5379
FAM81B	0,0418	1,1	0,8564	-1,5	0,1143	0,0	0,5379
TEX36-AS1	0,0010	1,1	0,6229	-1,5	0,0070	0,0	0,5379
AC021021.2	0,0424	1,2	0,5901	-1,5	0,1477	0,0	0,5379
AC011306.2	0,0286	1,2	0,4400	-1,5	0,0936	0,0	0,5379
LINC00594	0,0099	1,2	0,5778	-1,5	0,0341	0,0	0,5379
AC114803.3	0,0451	-1,4	0,0425	-1,5	0,0408	1,0	0,9955
MIR587	0,0040	-1,4	0,0303	-1,5	0,0021	0,3	0,6459
LOC641367	0,0174	-1,4	0,0370	-1,5	0,0526	0,7	0,8362
LOC101928440	0,0448	-1,3	0,0334	-1,5	0,0537	0,8	0,9061
RP11-121A14.3	0,0218	-1,3	0,0298	-1,5	0,0427	0,3	0,6580
LOC100131655	0,0423	-1,3	0,2384	-1,5	0,0138	0,2	0,5879
AC005740.5	0,0459	-1,2	0,1731	-1,5	0,0757	0,1	0,5379
LNK1-AS1	0,0401	-1,2	0,0889	-1,5	0,0563	0,7	0,8772
MIR181A1HG	0,0084	-1,2	0,0778	-1,5	0,0164	0,1	0,5409
LOC401286	0,0197	-1,2	0,0598	-1,5	0,0340	0,2	0,5578
CTC-467M3.3	0,0309	-1,2	0,1857	-1,5	0,0206	0,2	0,5692

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
KALP	0,0081	-1,2	0,0969	-1,5	0,0129	0,1	0,5396
OR5L2	0,0391	-1,2	0,0868	-1,5	0,0094	0,4	0,6762
KCNG4	0,0062	-1,2	0,0453	-1,5	0,0125	0,1	0,5444
RP11-716O23.1	0,0359	-1,2	0,1308	-1,5	0,0383	0,2	0,5731
AC114812.8	0,0417	-1,2	0,0394	-1,5	0,0209	0,4	0,6955
IGSF23	0,0218	-1,2	0,2534	-1,5	0,0211	0,1	0,5444
LINC01427	0,0081	-1,2	0,2407	-1,5	0,0121	0,0	0,5379
RPS11P6	0,0240	-1,1	0,5717	-1,5	0,0301	0,0	0,5379
CTC-236F12.4	0,0147	-1,1	0,0375	-1,5	0,0289	0,1	0,5528
PTPRR	0,0242	-1,1	0,0830	-1,5	0,0497	0,1	0,5411
LINC01312	0,0337	-1,1	0,2496	-1,5	0,0397	0,1	0,5451
KBTD3	0,0124	-1,1	0,2724	-1,5	0,0083	0,1	0,5441
XRCC6P5	0,0239	-1,1	0,4723	-1,5	0,0212	0,1	0,5444
TTY14	0,0410	-1,1	0,2330	-1,5	0,0569	0,1	0,5445
KRTAP5-11	0,0117	-1,1	0,0641	-1,5	0,0103	0,2	0,5931
CTD-3064M3.3	0,0008	-1,1	0,3817	-1,5	0,0104	0,0	0,5379
RP11-167H9.4	0,0005	-1,1	0,0114	-1,5	0,0018	0,0	0,5379
TEX13B	0,0078	-1,1	0,3616	-1,5	0,0117	0,0	0,5379
AC010894.3	0,0447	-1,1	0,3068	-1,5	0,0485	0,1	0,5450
HTR2C	0,0460	-1,1	0,2269	-1,5	0,0389	0,2	0,5655
FAM133A	0,0326	-1,1	0,2677	-1,5	0,0421	0,1	0,5444
SRRM4	0,0250	-1,1	0,1777	-1,5	0,0322	0,1	0,5451
LOC101929743	0,0399	-1,1	0,4999	-1,5	0,0609	0,0	0,5379
LOC101928279	0,0155	-1,1	0,1118	-1,5	0,0301	0,1	0,5391
EDDM3A	0,0185	-1,1	0,4955	-1,5	0,0251	0,1	0,5379
SIRT4	0,0056	-1,1	0,0860	-1,5	0,0074	0,1	0,5400
GS1-24F4.2	0,0142	-1,1	0,1632	-1,5	0,0192	0,1	0,5424
AL162151.4	0,0304	-1,0	0,7322	-1,5	0,0875	0,0	0,5379
SPP1	0,0165	-1,0	0,4501	-1,5	0,0143	0,0	0,5379
RP5-1043L13.1	0,0099	-1,0	0,1479	-1,5	0,0267	0,1	0,5379
RP11-465K1.2	0,0145	-1,0	0,3195	-1,5	0,0217	0,1	0,5379
THPO	0,0106	-1,0	0,7825	-1,5	0,0549	0,0	0,5379
TAS2R38	0,0117	-1,0	0,5522	-1,5	0,0308	0,0	0,5379
LINC00460	0,0173	-1,0	0,4610	-1,5	0,0584	0,0	0,5379
RP11-363N22.2	0,0387	-1,0	0,4152	-1,5	0,0998	0,1	0,5379
CLEC17A	0,0460	1,0	0,3384	-1,5	0,0722	0,1	0,5451
PRAMEF19	0,0063	1,0	0,8567	-1,5	0,0074	0,0	0,5379
RP11-272J7.4	0,0133	1,0	0,5970	-1,5	0,0363	0,0	0,5379
CXCR1	0,0060	1,1	0,7382	-1,5	0,0213	0,0	0,5379
TIPARP-AS1	0,0128	1,1	0,8611	-1,5	0,0318	0,0	0,5379
AC006037.2	0,0459	1,1	0,8936	-1,5	0,1081	0,0	0,5379
REG1P	0,0394	1,1	0,4443	-1,5	0,1396	0,0	0,5379
REG1A	0,0001	1,2	0,7796	-1,5	0,0031	0,0	0,5379
LOC101929542	0,0347	1,2	0,4799	-1,5	0,1275	0,0	0,5379
GAP43	0,0473	1,2	0,7921	-1,5	0,0838	0,0	0,5379
RP11-296A18.3	0,0278	1,2	0,5815	-1,5	0,0810	0,0	0,5379
AC079612.2	0,0132	1,2	0,4362	-1,5	0,0588	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
OR8D2	0,0227	1,4	0,3336	-1,5	0,0523	0,0	0,5379
MIR4328	0,0206	1,6	0,0869	-1,5	0,1602	0,0	0,5379
SLC18A3	0,0484	-1,3	0,4111	-1,5	0,0139	0,1	0,5467
GRAPL	0,0382	-1,3	0,1604	-1,5	0,0536	0,0	0,5379
KLHL7-AS1	0,0283	-1,3	0,0719	-1,5	0,0425	0,2	0,5603
CD300A	0,0213	-1,3	0,0716	-1,5	0,0260	0,2	0,6024
ERVFRD-1	0,0384	-1,3	0,0071	-1,5	0,0525	0,8	0,8926
RP11-24F11.2	0,0209	-1,3	0,0112	-1,5	0,0242	1,0	0,9894
RP11-573D15.2	0,0028	-1,2	0,0005	-1,5	0,0092	0,2	0,5702
FASLG	0,0391	-1,2	0,1305	-1,5	0,0161	0,4	0,6638
NRROS	0,0039	-1,2	0,3545	-1,5	0,0180	0,0	0,5379
KCNJ10	0,0291	-1,2	0,0604	-1,5	0,0605	0,1	0,5445
FAM155A	0,0447	-1,2	0,1390	-1,5	0,0275	0,3	0,6084
TRBV5-1	0,0181	-1,1	0,1128	-1,5	0,0433	0,1	0,5379
ADAMDEC1	0,0089	-1,1	0,1302	-1,5	0,0241	0,0	0,5379
LOC101929607	0,0179	-1,1	0,0658	-1,5	0,0468	0,1	0,5379
CMPK2	0,0009	-1,1	0,0954	-1,5	0,0017	0,0	0,5379
RP5-865N13.2	0,0443	-1,1	0,1547	-1,5	0,0792	0,1	0,5451
CRP	0,0065	-1,1	0,2909	-1,5	0,0184	0,0	0,5379
FCRL4	0,0103	-1,1	0,2275	-1,5	0,0131	0,1	0,5379
LOC100507073	0,0099	-1,1	0,1169	-1,5	0,0113	0,1	0,5445
GNGT2	0,0114	-1,1	0,1819	-1,5	0,0360	0,0	0,5379
RN7SKP182	0,0362	-1,1	0,9982	-1,5	0,0176	0,1	0,5379
TRAV13-1	0,0362	-1,1	0,5613	-1,5	0,0582	0,1	0,5379
GABRA6	0,0244	-1,1	0,2967	-1,5	0,0242	0,1	0,5436
GRM8	0,0288	-1,1	0,1850	-1,5	0,0329	0,1	0,5488
TP53TG3B	0,0216	-1,1	0,2996	-1,5	0,0160	0,1	0,5450
MADCAM1	0,0447	-1,1	0,1352	-1,5	0,0720	0,1	0,5457
RNU2-56P	0,0233	-1,0	0,8028	-1,5	0,0443	0,1	0,5379
RP11-384F7.1	0,0313	-1,0	0,1910	-1,5	0,0516	0,1	0,5444
LOC101928559	0,0031	-1,0	0,4725	-1,5	0,0220	0,0	0,5379
F11	0,0119	-1,0	0,2598	-1,5	0,0380	0,0	0,5379
NAMA	0,0125	-1,0	0,0897	-1,5	0,0361	0,1	0,5379
AC003986.5	0,0145	-1,0	0,5936	-1,5	0,0050	0,1	0,5379
OR8S1	0,0004	-1,0	0,2894	-1,5	0,0013	0,0	0,5379
OR4C6	0,0134	-1,0	0,2025	-1,5	0,0146	0,1	0,5379
MIR873	0,0075	1,0	0,9275	-1,5	0,0140	0,0	0,5379
TRPM8	0,0149	1,0	0,2856	-1,5	0,0370	0,0	0,5379
MIR4739	0,0407	1,0	0,2086	-1,5	0,0337	0,2	0,5660
LINC00538	0,0171	1,0	0,2439	-1,5	0,0683	0,0	0,5379
AP000705.7	0,0332	1,0	0,2157	-1,5	0,0056	0,2	0,5976
VSIG1	0,0144	1,0	0,7144	-1,5	0,0393	0,0	0,5379
OR6A2	0,0282	1,0	0,2461	-1,5	0,0245	0,1	0,5463
MIR2114	0,0039	1,1	0,8695	-1,5	0,0203	0,0	0,5379
LOC101928014	0,0317	1,1	0,8307	-1,5	0,0424	0,1	0,5379
OR51L1	0,0492	1,1	0,4513	-1,5	0,0248	0,1	0,5488
LOC101928509	0,0092	1,1	0,4747	-1,5	0,0282	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>GJD4</i>	0,0207	1,1	0,4507	-1,5	0,0439	0,0	0,5379
<i>OR9G1</i>	0,0371	1,1	0,2411	-1,5	0,0545	0,1	0,5451
<i>RNU6-315P</i>	0,0428	1,1	0,7222	-1,5	0,0468	0,0	0,5379
<i>RP11-181B18.1</i>	0,0277	1,1	0,4850	-1,5	0,0937	0,0	0,5379
<i>RN7SKP82</i>	0,0106	1,1	0,3490	-1,5	0,0077	0,1	0,5379
<i>C7orf72</i>	0,0383	1,1	0,6449	-1,5	0,0214	0,1	0,5451
<i>OR1N1</i>	0,0479	1,2	0,9534	-1,5	0,1061	0,0	0,5379
<i>RNU6-614P</i>	0,0122	1,3	0,8395	-1,5	0,0413	0,0	0,5379
<i>ARHGAP25</i>	0,0291	-1,3	0,4114	-1,5	0,0476	0,0	0,5379
<i>PARD6B</i>	0,0056	-1,3	0,0441	-1,5	0,0000	0,5	0,7339
<i>IGHV1-58</i>	0,0163	-1,3	0,0701	-1,5	0,0210	0,7	0,8652
<i>LOC400553</i>	0,0015	-1,2	0,0128	-1,5	0,0121	0,0	0,5379
<i>RBPMS-AS1</i>	0,0166	-1,2	0,2459	-1,5	0,0000	0,2	0,5634
<i>RNU6-1180P</i>	0,0445	-1,2	0,2338	-1,5	0,0792	0,1	0,5444
<i>CAPZA3</i>	0,0454	-1,2	0,5225	-1,5	0,0583	0,1	0,5451
<i>LOC401134</i>	0,0208	-1,2	0,0805	-1,5	0,0263	0,2	0,5742
<i>ZBTB22</i>	0,0110	-1,2	0,1432	-1,5	0,0045	0,1	0,5488
<i>GRPR</i>	0,0431	-1,2	0,0514	-1,5	0,0324	0,4	0,6649
<i>ITGB2-AS1</i>	0,0114	-1,2	0,0593	-1,5	0,0228	0,1	0,5444
<i>SAPCD1-AS1</i>	0,0481	-1,1	0,9115	-1,5	0,0765	0,0	0,5379
<i>XXbac-BPG32J3.18</i>	0,0481	-1,1	0,9115	-1,5	0,0765	0,0	0,5379
<i>RP4-683M8.2</i>	0,0108	-1,1	0,2653	-1,5	0,0294	0,0	0,5379
<i>RP3-522D1.1</i>	0,0110	-1,1	0,1815	-1,5	0,0259	0,0	0,5379
<i>MIR125B1</i>	0,0307	-1,1	0,3168	-1,5	0,0567	0,1	0,5379
<i>LINC01442</i>	0,0436	-1,1	0,3358	-1,5	0,0442	0,1	0,5379
<i>LINC01187</i>	0,0324	-1,1	0,3573	-1,5	0,0515	0,1	0,5379
<i>RN7SKP232</i>	0,0231	-1,1	0,2897	-1,5	0,0359	0,1	0,5410
<i>RP11-348F1.3</i>	0,0269	-1,1	0,4510	-1,5	0,0497	0,0	0,5379
<i>BET1</i>	0,0121	-1,1	0,2429	-1,5	0,0297	0,0	0,5379
<i>LINC01330</i>	0,0414	-1,1	0,2905	-1,5	0,0802	0,1	0,5379
<i>DAZ4</i>	0,0324	-1,1	0,6742	-1,5	0,0672	0,0	0,5379
<i>CEACAM22P</i>	0,0131	-1,1	0,1262	-1,5	0,0320	0,1	0,5379
<i>CCDC175</i>	0,0320	-1,1	0,2941	-1,5	0,0239	0,1	0,5467
<i>CCR3</i>	0,0435	-1,1	0,1199	-1,5	0,0714	0,1	0,5478
<i>CTA-833B7.2</i>	0,0123	-1,1	0,6729	-1,5	0,0125	0,0	0,5379
<i>RP5-921G16.1</i>	0,0349	-1,1	0,2227	-1,5	0,0686	0,1	0,5379
<i>LOC643542</i>	0,0180	-1,1	0,5637	-1,5	0,0568	0,0	0,5379
<i>CTD-2247C11.1</i>	0,0302	-1,1	0,5764	-1,5	0,0744	0,0	0,5379
<i>OR52L1</i>	0,0131	-1,1	0,4822	-1,5	0,0261	0,0	0,5379
<i>GPR12</i>	0,0001	-1,0	0,4928	-1,5	0,0043	0,0	0,5379
<i>LOC100506136</i>	0,0394	-1,0	0,7141	-1,5	0,0197	0,1	0,5483
<i>LINC00351</i>	0,0395	-1,0	0,7523	-1,5	0,0345	0,0	0,5379
<i>RP11-893F2.13</i>	0,0012	-1,0	0,4808	-1,5	0,0045	0,0	0,5379
<i>HMGB4</i>	0,0182	-1,0	0,2254	-1,5	0,0417	0,0	0,5379
<i>DAZ3</i>	0,0088	1,0	0,2682	-1,5	0,0672	0,0	0,5379
<i>FAM47B</i>	0,0205	1,0	0,6727	-1,5	0,0548	0,0	0,5379
<i>LINC00540</i>	0,0085	1,0	0,9510	-1,5	0,0204	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
RP5-1121A15.3	0,0330	1,0	0,8949	-1,5	0,0512	0,1	0,5385
ERICH6	0,0374	1,0	0,2402	-1,5	0,0535	0,1	0,5451
LOC101929084	0,0104	1,0	0,8933	-1,5	0,0048	0,0	0,5379
LINC00507	0,0327	1,0	0,3166	-1,5	0,0275	0,1	0,5459
RNU2-20P	0,0299	1,0	0,2232	-1,5	0,0191	0,2	0,5594
LOC101929023	0,0386	1,1	0,3917	-1,5	0,0496	0,1	0,5451
CTC-480C2.1	0,0086	1,1	0,1238	-1,5	0,1394	0,0	0,5379
CST2	0,0226	1,1	0,9372	-1,5	0,0731	0,0	0,5379
MIR216B	0,0277	1,1	0,8085	-1,5	0,0504	0,1	0,5379
OR5H14	0,0403	1,1	0,5002	-1,5	0,0937	0,0	0,5379
HSFY1P1	0,0258	1,1	0,6985	-1,5	0,0646	0,1	0,5379
BSPH1	0,0474	1,3	0,8577	-1,5	0,0534	0,1	0,5379
AC113167.1	0,0318	1,4	0,1179	-1,5	0,2044	0,0	0,5379
HLA-B	0,0483	1,7	0,1755	-1,3	0,3960	0,0	0,5379
RP3-526F5.2	0,0101	1,5	0,0996	-1,4	0,0972	0,0	0,5379
OR2B2	0,0379	1,4	0,3440	-1,4	0,1805	0,0	0,5379
RP11-319F12.2	0,0115	1,4	0,3308	-1,4	0,0293	0,0	0,5379
C10orf40	0,0110	1,4	0,9076	-1,4	0,0389	0,0	0,5379
OR10H1	0,0273	1,5	0,4429	-1,3	0,0536	0,0	0,5379
MTAP	0,0030	1,3	0,2793	-1,4	0,0149	0,0	0,5379
CRISP2	0,0063	1,4	0,4110	-1,4	0,0277	0,0	0,5379
RP11-78A18.2	0,0295	1,3	0,6022	-1,4	0,0664	0,0	0,5379
OR12D3	0,0114	1,4	0,1144	-1,3	0,0923	0,0	0,5379
LOC728739	0,0006	1,3	0,2816	-1,4	0,0045	0,0	0,5379
RP11-23D5.1	0,0113	1,3	0,0500	-1,4	0,1284	0,0	0,5379
OR4K17	0,0132	1,5	0,0039	-1,2	0,2880	0,0	0,5379
MIR4789	0,0126	1,5	0,0018	-1,2	0,2536	0,0	0,5379
TUSC7	0,0245	1,3	0,4820	-1,4	0,0762	0,0	0,5379
C8orf87	0,0059	1,3	0,9612	-1,4	0,0235	0,0	0,5379
OR10G7	0,0051	1,2	0,4286	-1,4	0,0380	0,0	0,5379
RP11-459K23.2	0,0007	1,3	0,1818	-1,4	0,0222	0,0	0,5340
AC007563.1	0,0013	1,2	0,0993	-1,4	0,0428	0,0	0,5379
AP006216.11	0,0214	1,3	0,2056	-1,3	0,1034	0,0	0,5379
RP11-5N11.4	0,0245	1,3	0,2278	-1,3	0,0788	0,0	0,5379
LOC728755	0,0110	1,3	0,7879	-1,3	0,0307	0,0	0,5379
AC008753.4	0,0381	1,4	0,4406	-1,3	0,0270	0,1	0,5379
RP5-881L22.5	0,0056	1,2	0,9873	-1,4	0,0056	0,0	0,5379
LOC100505811	0,0146	1,2	0,1026	-1,4	0,0960	0,0	0,5379
CYP2C8	0,0352	1,2	0,6400	-1,4	0,0494	0,1	0,5379
MIR892A	0,0193	1,2	0,1236	-1,4	0,1431	0,0	0,5379
CHRNA3	0,0491	1,2	0,5362	-1,4	0,0475	0,1	0,5435
PLCL1	0,0462	1,2	0,5186	-1,4	0,0080	0,1	0,5537
RP11-102C16.3	0,0213	1,3	0,7513	-1,3	0,0724	0,0	0,5379
AC007271.3	0,0432	1,2	0,4006	-1,4	0,0825	0,1	0,5379
LINC00358	0,0194	1,2	0,5991	-1,4	0,0665	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
RP11-727M10.1	0,0125	1,2	0,1996	-1,4	0,0061	0,1	0,5379
RP11-727M10.2	0,0125	1,2	0,1996	-1,4	0,0061	0,1	0,5379
RP1-144F13.3	0,0464	1,1	0,5597	-1,4	0,0929	0,1	0,5379
AC009410.1	0,0131	1,2	0,1987	-1,4	0,0665	0,0	0,5379
LOC100507210	0,0049	1,1	0,2947	-1,4	0,0277	0,0	0,5379
AP000345.4	0,0442	1,1	0,8462	-1,4	0,0685	0,0	0,5379
XXbac-BPG250I8.13	0,0024	1,1	0,3217	-1,4	0,0373	0,0	0,5379
RP5-1172A22.1	0,0029	1,1	0,4598	-1,4	0,0270	0,0	0,5379
AC020601.1	0,0172	1,1	0,3270	-1,4	0,1005	0,0	0,5379
RP11-91J3.2	0,0307	1,2	0,2254	-1,4	0,0450	0,1	0,5379
RP4-764O22.1	0,0327	1,1	0,4222	-1,4	0,1140	0,0	0,5379
MIR30C2	0,0364	1,2	0,4926	-1,4	0,0246	0,1	0,5436
DDX26B-AS1	0,0212	1,2	0,0548	-1,3	0,1249	0,0	0,5379
KERA	0,0323	1,2	0,4903	-1,4	0,0451	0,1	0,5379
RP11-525G13.2	0,0375	1,2	0,9050	-1,4	0,0564	0,0	0,5379
LRRTM4	0,0295	1,1	0,7867	-1,4	0,0289	0,1	0,5379
LPAR4	0,0311	1,1	0,4825	-1,4	0,1347	0,0	0,5379
FAM83C-AS1	0,0282	1,2	0,7696	-1,3	0,0814	0,0	0,5379
AC006042.6	0,0393	1,2	0,2927	-1,3	0,1414	0,0	0,5379
LINC00442	0,0059	1,1	0,6972	-1,4	0,0132	0,0	0,5379
RP11-779O18.3	0,0176	1,1	0,5670	-1,4	0,0749	0,0	0,5379
IL22RA2	0,0335	1,1	0,3152	-1,4	0,1410	0,0	0,5379
SPATA3	0,0381	1,2	0,8338	-1,3	0,0439	0,1	0,5396
AC010745.2	0,0426	1,2	0,9138	-1,3	0,0579	0,1	0,5408
TES	0,0422	1,3	0,3924	-1,2	0,1336	0,0	0,5379
GLRA3	0,0472	1,1	0,3395	-1,4	0,1571	0,0	0,5379
OR51S1	0,0325	1,1	0,7393	-1,4	0,0326	0,1	0,5444
LINC00243	0,0380	1,2	0,9647	-1,3	0,0683	0,1	0,5379
RP11-271F18.1	0,0448	1,2	0,1466	-1,3	0,2320	0,0	0,5379
CTB-33O18.2	0,0467	1,2	0,9050	-1,3	0,0233	0,1	0,5379
RP11-290K4.2	0,0368	1,3	0,5744	-1,2	0,1184	0,0	0,5379
MIR4420	0,0222	1,1	0,3484	-1,4	0,1123	0,0	0,5379
RP11-526K17.2	0,0128	1,1	0,7766	-1,4	0,0369	0,0	0,5379
ATP8B5P	0,0147	1,1	0,9215	-1,4	0,0535	0,0	0,5379
LRRC10	0,0000	1,1	0,1751	-1,4	0,0027	0,0	0,5379
FAM71A	0,0016	1,1	0,5520	-1,4	0,0064	0,0	0,5379
LINC00322	0,0418	1,2	0,5593	-1,4	0,0916	0,0	0,5379
RP11-201E8.1	0,0483	1,2	0,4731	-1,3	0,0474	0,1	0,5379
RN7SKP122	0,0391	1,2	0,4462	-1,3	0,0987	0,0	0,5379
KHDC3L	0,0104	1,1	0,3494	-1,4	0,0220	0,0	0,5379
RN7SKP46	0,0069	1,1	0,8731	-1,4	0,0226	0,0	0,5379
ADAM29	0,0109	1,1	0,7822	-1,4	0,0376	0,0	0,5379
PLCZ1	0,0230	1,1	0,5310	-1,4	0,0244	0,0	0,5379
LOC101928775	0,0271	1,1	0,9854	-1,4	0,0642	0,0	0,5379
LINC01425	0,0386	1,2	0,3745	-1,3	0,0616	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>PRR32</i>	0,0487	1,3	0,0747	-1,2	0,4102	0,0	0,5379
<i>RNU6-691P</i>	0,0280	1,4	0,1202	-1,1	0,2521	0,0	0,5379
<i>MT1A</i>	0,0337	1,1	0,1501	-1,4	0,2036	0,0	0,5379
<i>SAGE1</i>	0,0482	1,1	0,9638	-1,4	0,0404	0,1	0,5379
<i>MIR518C</i>	0,0148	1,3	0,1852	-1,2	0,1027	0,0	0,5379
<i>LINC00643</i>	0,0093	1,1	0,5188	-1,4	0,0257	0,0	0,5379
<i>OR2B11</i>	0,0344	1,1	0,7296	-1,4	0,0732	0,1	0,5379
<i>RNU6-273P</i>	0,0091	1,1	0,7718	-1,4	0,0484	0,0	0,5379
<i>AC012593.1</i>	0,0488	1,1	0,8249	-1,4	0,0553	0,1	0,5451
<i>AC008592.5</i>	0,0300	1,1	0,2250	-1,4	0,1003	0,0	0,5379
<i>TYR</i>	0,0041	1,1	0,5252	-1,4	0,0009	0,0	0,5379
<i>UBXN10-AS1</i>	0,0282	1,1	0,7756	-1,4	0,0291	0,1	0,5379
<i>RP11-1101K5.1</i>	0,0341	1,2	0,7821	-1,3	0,0241	0,1	0,5379
<i>RP11-342M3.1</i>	0,0150	1,3	0,6769	-1,1	0,0191	0,0	0,5379
<i>CTB-43E15.1</i>	0,0492	1,1	0,6343	-1,4	0,0220	0,1	0,5463
<i>RP11-654G14.1</i>	0,0413	1,1	0,7889	-1,4	0,1085	0,0	0,5379
<i>C1orf158</i>	0,0124	1,1	0,5574	-1,4	0,0648	0,0	0,5379
<i>LOC100996404</i>	0,0096	1,2	0,5890	-1,3	0,0407	0,0	0,5379
<i>RP11-556G22.2</i>	0,0089	1,2	0,7336	-1,3	0,0374	0,0	0,5379
<i>U82670.4</i>	0,0388	1,2	0,5743	-1,3	0,0425	0,1	0,5383
<i>MIS18A</i>	0,0062	1,2	0,0477	-1,3	0,0532	0,0	0,5379
<i>BEND2</i>	0,0120	1,0	0,6740	-1,4	0,0294	0,0	0,5379
<i>F11-AS1</i>	0,0163	1,0	0,5328	-1,4	0,0469	0,0	0,5379
<i>CNTN5</i>	0,0301	1,0	0,7132	-1,4	0,0703	0,0	0,5379
<i>PPP3R2</i>	0,0022	1,1	0,4919	-1,4	0,0191	0,0	0,5379
<i>LOC101929757</i>	0,0046	1,1	0,8807	-1,4	0,0259	0,0	0,5379
<i>RP11-115D19.1</i>	0,0088	1,1	0,3675	-1,4	0,0358	0,0	0,5379
<i>WDR64</i>	0,0284	1,1	0,6756	-1,4	0,0650	0,1	0,5379
<i>GRID2</i>	0,0303	1,1	0,4432	-1,4	0,0231	0,1	0,5445
<i>FOLR4</i>	0,0237	1,1	0,5537	-1,4	0,0231	0,1	0,5379
<i>SULT2A1</i>	0,0287	1,1	0,6668	-1,4	0,0241	0,1	0,5451
<i>UGT2B4</i>	0,0140	1,2	0,9607	-1,2	0,0605	0,0	0,5379
<i>RNU6-265P</i>	0,0329	1,3	0,6821	-1,2	0,0365	0,0	0,5379
<i>MIR496</i>	0,0418	1,0	0,6967	-1,4	0,1126	0,0	0,5379
<i>LOC401312</i>	0,0161	1,0	0,6597	-1,4	0,0177	0,0	0,5379
<i>RP11-75C23.1</i>	0,0188	1,1	0,4580	-1,4	0,1102	0,0	0,5379
<i>CDK19</i>	0,0463	1,1	0,5292	-1,4	0,1722	0,0	0,5379
<i>RP11-260O18.1</i>	0,0237	1,1	0,6785	-1,4	0,0690	0,0	0,5379
<i>LINC00605</i>	0,0014	1,1	0,8931	-1,4	0,0150	0,0	0,5379
<i>IFI6</i>	0,0133	1,1	0,7277	-1,4	0,0435	0,0	0,5379
<i>PRR23A</i>	0,0152	1,1	0,8240	-1,4	0,0332	0,0	0,5379
<i>ZNF536</i>	0,0140	1,1	0,9530	-1,4	0,0459	0,0	0,5379
<i>OR4C5</i>	0,0295	1,2	0,5515	-1,3	0,0060	0,1	0,5451
<i>LOC101928354</i>	0,0219	1,2	0,3719	-1,3	0,0599	0,0	0,5379
<i>SMIM2-IT1</i>	0,0485	1,2	0,2630	-1,2	0,2364	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>CCDC62</i>	0,0352	1,0	0,4210	-1,4	0,0419	0,1	0,5379
<i>IQCF4</i>	0,0418	1,0	0,5897	-1,4	0,0829	0,1	0,5379
<i>RNU7-176P</i>	0,0310	1,0	0,2691	-1,4	0,0481	0,1	0,5393
<i>CTC-430J12.2</i>	0,0275	1,0	0,7692	-1,4	0,0284	0,1	0,5379
<i>PRLR</i>	0,0329	1,1	0,7867	-1,4	0,0522	0,1	0,5379
<i>AP003774.6</i>	0,0301	1,1	0,6490	-1,4	0,0958	0,0	0,5379
<i>TAL2</i>	0,0148	1,1	0,9191	-1,4	0,0439	0,0	0,5379
<i>NOBOX</i>	0,0200	1,1	0,5061	-1,4	0,0310	0,1	0,5379
<i>LINC00824</i>	0,0472	1,1	0,4718	-1,4	0,0789	0,1	0,5436
<i>GAS2L1P2</i>	0,0172	1,1	0,5791	-1,4	0,0754	0,0	0,5379
<i>RP11-297A16.2</i>	0,0337	1,1	0,2475	-1,4	0,0616	0,1	0,5379
<i>CTB-138E5.1</i>	0,0098	1,1	0,1251	-1,3	0,0576	0,0	0,5379
<i>POM121L2</i>	0,0376	1,1	0,4850	-1,3	0,0596	0,1	0,5379
<i>AC004540.4</i>	0,0145	1,1	0,8397	-1,3	0,0630	0,0	0,5379
<i>AC016735.2</i>	0,0371	1,1	0,4486	-1,3	0,0308	0,1	0,5471
<i>LOC101929771</i>	0,0263	1,1	0,6578	-1,3	0,0643	0,0	0,5379
<i>RP11-344N10.2</i>	0,0279	1,2	0,1693	-1,3	0,0977	0,0	0,5379
<i>CPO</i>	0,0251	1,2	0,6497	-1,2	0,0495	0,0	0,5379
<i>AC007099.2</i>	0,0234	1,0	0,7717	-1,4	0,0469	0,0	0,5379
<i>LOC729083</i>	0,0281	1,0	0,6348	-1,4	0,0820	0,0	0,5379
<i>LINC01102</i>	0,0191	1,0	0,6284	-1,4	0,0277	0,1	0,5379
<i>C16orf3</i>	0,0078	1,1	0,3137	-1,4	0,0871	0,0	0,5379
<i>RP1-155D22.1</i>	0,0376	1,1	0,4360	-1,4	0,0996	0,0	0,5379
<i>LOC145837</i>	0,0245	1,1	0,4200	-1,4	0,0330	0,1	0,5379
<i>RNU4-85P</i>	0,0267	1,1	0,4646	-1,4	0,0062	0,1	0,5451
<i>C14orf162</i>	0,0057	1,1	0,7241	-1,4	0,0297	0,0	0,5379
<i>AGBL4</i>	0,0424	1,1	0,5386	-1,4	0,0492	0,1	0,5445
<i>LINC00950</i>	0,0153	1,1	0,1885	-1,3	0,0677	0,0	0,5379
<i>CXCR2P1</i>	0,0424	1,1	0,2977	-1,3	0,1834	0,0	0,5379
<i>MIR561</i>	0,0138	1,0	0,9671	-1,4	0,0113	0,0	0,5379
<i>MYRFL</i>	0,0148	1,0	0,3902	-1,4	0,0338	0,0	0,5379
<i>LOC101928885</i>	0,0448	1,0	0,1091	-1,4	0,0325	0,2	0,6010
<i>PRY2</i>	0,0307	1,1	0,5098	-1,4	0,0522	0,0	0,5379
<i>LOC101928782</i>	0,0402	1,1	0,5765	-1,4	0,0508	0,1	0,5391
<i>TDGF1P3</i>	0,0417	1,1	0,9050	-1,4	0,0498	0,0	0,5379
<i>GABRA2</i>	0,0104	1,1	0,7804	-1,4	0,0298	0,0	0,5379
<i>LOC100132146</i>	0,0279	1,1	0,9269	-1,4	0,0497	0,1	0,5379
<i>AC073236.3</i>	0,0082	1,1	0,4494	-1,3	0,0135	0,0	0,5379
<i>LOC729506</i>	0,0436	1,1	0,7529	-1,3	0,0561	0,1	0,5379
<i>EPHA5</i>	0,0205	1,2	0,6548	-1,2	0,0320	0,0	0,5379
<i>CTC-265N9.1</i>	0,0165	1,2	0,1308	-1,2	0,1638	0,0	0,5379
<i>NLRP7</i>	0,0179	1,0	0,6512	-1,4	0,0519	0,0	0,5379
<i>RP11-734I18.1</i>	0,0319	1,0	0,1569	-1,4	0,0589	0,1	0,5411
<i>CHIAP2</i>	0,0388	1,0	0,3961	-1,4	0,0517	0,0	0,5379
<i>RNU6-1258P</i>	0,0227	1,0	0,4405	-1,4	0,0578	0,1	0,5379
<i>AC104777.4</i>	0,0075	1,0	0,3093	-1,4	0,0043	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>CSH2</i>	0,0478	1,1	0,5602	-1,4	0,0503	0,1	0,5451
<i>DMBX1</i>	0,0000	1,1	0,4991	-1,4	0,0004	0,0	0,5379
<i>SEMG2</i>	0,0176	1,1	0,2963	-1,4	0,0232	0,1	0,5379
<i>LOC101929099</i>	0,0069	1,1	0,9037	-1,3	0,0442	0,0	0,5379
<i>NEIL3</i>	0,0073	1,1	0,8529	-1,3	0,0225	0,0	0,5379
<i>LEF1-AS1</i>	0,0318	1,2	0,7324	-1,3	0,0531	0,1	0,5379
<i>MEIG1</i>	0,0388	1,2	0,6481	-1,3	0,0759	0,1	0,5379
<i>SNORD1C</i>	0,0262	-1,0	0,1953	1,4	0,0430	0,1	0,5436
<i>SLC16A6P1</i>	0,0244	-1,0	0,7521	1,4	0,0507	0,1	0,5379
<i>GPBP1L1</i>	0,0306	1,0	0,1568	1,5	0,0422	0,1	0,5471
<i>SORT1</i>	0,0158	1,0	0,8744	1,5	0,0241	0,0	0,5379
<i>ENOSF1</i>	0,0154	1,1	0,1676	1,6	0,0299	0,1	0,5379
<i>CES2</i>	0,0307	1,1	0,6515	1,6	0,0108	0,0	0,5379
<i>STK38L</i>	0,0183	1,1	0,4492	1,7	0,0222	0,1	0,5379
<i>CCDC6</i>	0,0344	1,2	0,1911	1,7	0,0418	0,1	0,5471
<i>SOD1</i>	0,0141	1,5	0,0186	2,1	0,0233	0,2	0,5847
<i>PIAS1</i>	0,0253	1,0	0,2666	1,5	0,0479	0,1	0,5379
<i>MAP3K1</i>	0,0077	1,0	0,2375	1,5	0,0325	0,0	0,5379
<i>NCOA6</i>	0,0258	1,1	0,2737	1,6	0,0694	0,0	0,5379
<i>ZNF532</i>	0,0090	1,1	0,4764	1,6	0,0199	0,0	0,5379
<i>FAM160A1</i>	0,0476	1,1	0,2251	1,6	0,0610	0,1	0,5379
<i>VPS39</i>	0,0241	1,1	0,1353	1,6	0,0367	0,1	0,5451
<i>NUMA1</i>	0,0409	1,1	0,1265	1,6	0,0588	0,2	0,5566
<i>COX7C</i>	0,0085	1,1	0,4477	1,6	0,0167	0,0	0,5379
<i>PDS5A</i>	0,0458	1,1	0,1894	1,7	0,0646	0,1	0,5451
<i>PDE8A</i>	0,0115	1,2	0,3082	1,7	0,0322	0,0	0,5379
<i>DENND4C</i>	0,0016	1,2	0,0423	1,8	0,0087	0,0	0,5379
<i>POGZ</i>	0,0091	1,2	0,1876	1,8	0,0222	0,0	0,5379
<i>PHIP</i>	0,0318	1,3	0,2531	1,9	0,0442	0,1	0,5379
<i>PHC3</i>	0,0431	1,3	0,3282	1,9	0,0597	0,1	0,5393
<i>PKP4</i>	0,0101	1,4	0,0592	2,1	0,0229	0,1	0,5444
<i>RP4-714D9.2</i>	0,0342	-1,3	0,1269	1,1	0,4053	0,0	0,5379
<i>UBE4A</i>	0,0284	-1,0	0,2442	1,5	0,0480	0,1	0,5379
<i>DDA1</i>	0,0027	1,1	0,2315	1,6	0,0160	0,0	0,5379
<i>PAXBP1</i>	0,0277	1,1	0,5525	1,6	0,0389	0,0	0,5379
<i>HNRNPH2</i>	0,0410	1,1	0,6492	1,6	0,0484	0,1	0,5391
<i>QSER1</i>	0,0301	1,1	0,1404	1,7	0,0698	0,1	0,5379
<i>KIAA0020</i>	0,0354	1,1	0,3960	1,7	0,0460	0,0	0,5379
<i>PCF11</i>	0,0418	1,2	0,6212	1,7	0,0598	0,0	0,5379
<i>DPYSL2</i>	0,0228	1,2	0,3862	1,7	0,0216	0,0	0,5379
<i>HOMER2</i>	0,0236	1,2	0,1052	1,7	0,0522	0,1	0,5379
<i>GUSBP9</i>	0,0414	1,2	0,4937	1,7	0,0631	0,1	0,5379
<i>STX12</i>	0,0065	1,2	0,1801	1,8	0,0017	0,1	0,5418
<i>DOPEY1</i>	0,0164	1,2	0,1265	1,8	0,0262	0,1	0,5444
<i>LAMB2</i>	0,0138	1,3	0,1979	1,8	0,0180	0,1	0,5379
<i>VPS36</i>	0,0156	1,3	0,0536	1,8	0,0239	0,2	0,5617

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RP11-14C22.6</i>	0,0099	1,0	0,2878	1,5	0,0248	0,0	0,5379
<i>ESYT2</i>	0,0368	1,0	0,4889	1,5	0,0312	0,1	0,5411
<i>PPFIBP1</i>	0,0437	1,1	0,2561	1,6	0,0492	0,1	0,5472
<i>TIAL1</i>	0,0343	1,1	0,1872	1,6	0,0324	0,2	0,5598
<i>GAB1</i>	0,0166	1,1	0,1273	1,6	0,0314	0,1	0,5393
<i>TULP3</i>	0,0054	1,1	0,1530	1,6	0,0248	0,0	0,5379
<i>FAM222B</i>	0,0233	1,1	0,3892	1,6	0,0283	0,1	0,5391
<i>ETFA</i>	0,0156	1,1	0,0091	1,6	0,0356	0,1	0,5451
<i>DCAF6</i>	0,0380	1,1	0,2048	1,7	0,0569	0,1	0,5444
<i>KIAA2026</i>	0,0129	1,2	0,1925	1,7	0,0318	0,0	0,5379
<i>DNAJC13</i>	0,0235	1,3	0,0968	1,9	0,0340	0,1	0,5491
<i>ZFP36L1</i>	0,0429	1,5	0,0546	2,3	0,0197	0,5	0,7315
<i>RP5-1024G6.2</i>	0,0035	-1,1	0,0345	1,3	0,0642	0,0	0,5379
<i>ERVK13-1</i>	0,0443	-1,1	0,5487	1,4	0,1074	0,0	0,5379
<i>KIF1B</i>	0,0329	-1,1	0,7449	1,4	0,0662	0,0	0,5379
<i>AEBP2</i>	0,0285	-1,0	0,9706	1,4	0,0428	0,1	0,5379
<i>ARID1A</i>	0,0243	-1,0	0,2457	1,5	0,0299	0,1	0,5379
<i>SCAF11</i>	0,0308	-1,0	0,9457	1,5	0,0899	0,0	0,5379
<i>NP1PB1P</i>	0,0322	-1,0	0,3094	1,5	0,0771	0,0	0,5379
<i>NCOA2</i>	0,0093	-1,0	0,9844	1,5	0,0344	0,0	0,5379
<i>ZNF430</i>	0,0150	1,0	0,8438	1,5	0,0349	0,0	0,5379
<i>UBE4B</i>	0,0287	1,1	0,0820	1,6	0,0406	0,2	0,5692
<i>PAN3</i>	0,0144	1,1	0,3130	1,7	0,0215	0,1	0,5379
<i>LOC100653061</i>	0,0388	1,2	0,5776	1,8	0,0180	0,1	0,5379
<i>TAF15</i>	0,0464	1,2	0,2155	1,8	0,0585	0,1	0,5488
<i>LARS</i>	0,0100	1,3	0,0832	1,9	0,0338	0,0	0,5379
<i>IDH3A</i>	0,0359	-1,1	0,7662	1,3	0,0663	0,1	0,5379
<i>DNM1L</i>	0,0371	1,1	0,2975	1,6	0,0402	0,1	0,5451
<i>EPS15</i>	0,0452	1,1	0,5465	1,6	0,0364	0,1	0,5379
<i>NBEAL1</i>	0,0023	1,1	0,1039	1,7	0,0124	0,0	0,5379
<i>UBAP2L</i>	0,0053	1,1	0,0503	1,7	0,0230	0,0	0,5379
<i>CLASP1</i>	0,0381	1,2	0,2142	1,8	0,0539	0,1	0,5445
<i>CAPN3</i>	0,0445	1,2	0,2945	1,8	0,0318	0,1	0,5471
<i>EFCAB14</i>	0,0038	1,2	0,0634	1,8	0,0095	0,1	0,5379
<i>SMA4</i>	0,0327	-1,1	0,6615	1,4	0,0470	0,0	0,5379
<i>GOLGA6L5P</i>	0,0123	-1,0	0,3592	1,5	0,0289	0,0	0,5379
<i>PIP5K1A</i>	0,0036	1,0	0,4908	1,5	0,0204	0,0	0,5379
<i>XPO7</i>	0,0232	1,0	0,3268	1,5	0,0493	0,0	0,5379
<i>BMPR1A</i>	0,0481	1,0	0,4576	1,5	0,0366	0,1	0,5483
<i>HECTD4</i>	0,0337	1,1	0,2612	1,6	0,0574	0,1	0,5379
<i>ZMYM2</i>	0,0343	1,1	0,2847	1,6	0,0570	0,1	0,5410
<i>TMF1</i>	0,0453	1,1	0,5915	1,7	0,0419	0,1	0,5428
<i>KANSL1</i>	0,0057	1,1	0,1522	1,7	0,0189	0,0	0,5379
<i>GOSR2</i>	0,0220	1,1	0,3336	1,7	0,0481	0,1	0,5379
<i>CLEC2B</i>	0,0081	1,2	0,4455	1,8	0,0071	0,0	0,5379
<i>SEPT11</i>	0,0264	1,2	0,4026	1,8	0,0097	0,1	0,5451

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>RNU4-78P</i>	0,0122	1,2	0,9061	1,9	0,0299	0,0	0,5379
<i>IL18</i>	0,0281	1,3	0,9718	1,9	0,0572	0,0	0,5379
<i>RALGAPA1</i>	0,0075	1,3	0,1896	2,0	0,0224	0,0	0,5379
<i>SCARA3</i>	0,0068	-1,1	0,0543	1,4	0,0809	0,0	0,5379
<i>TIMM10B</i>	0,0383	-1,1	0,7774	1,4	0,0647	0,1	0,5379
<i>SMEK1</i>	0,0488	-1,1	0,7947	1,4	0,0787	0,1	0,5379
<i>CHP1</i>	0,0402	-1,0	0,6691	1,5	0,0775	0,0	0,5379
<i>RP11-195E2.4</i>	0,0366	-1,0	0,8482	1,5	0,0234	0,1	0,5379
<i>LOC220729</i>	0,0205	1,1	0,5943	1,6	0,0491	0,0	0,5379
<i>RMND5A</i>	0,0453	1,1	0,7736	1,6	0,0959	0,1	0,5379
<i>CCNL2</i>	0,0211	1,1	0,2930	1,6	0,0267	0,1	0,5379
<i>RSC1A1</i>	0,0116	1,1	0,0921	1,7	0,0300	0,1	0,5379
<i>MYSM1</i>	0,0218	1,1	0,6227	1,7	0,0366	0,0	0,5379
<i>MFN1</i>	0,0369	1,2	0,2917	1,9	0,0634	0,1	0,5379
<i>PMS2P5</i>	0,0244	1,4	0,3005	2,0	0,0253	0,1	0,5379
<i>TAOK3</i>	0,0437	-1,2	0,8032	1,3	0,0240	0,0	0,5379
<i>PANK3</i>	0,0354	-1,1	0,9393	1,5	0,0572	0,1	0,5379
<i>RAB27B</i>	0,0461	-1,0	0,6269	1,5	0,1545	0,0	0,5379
<i>SPTLC1</i>	0,0435	1,1	0,4369	1,7	0,0544	0,1	0,5444
<i>BDP1</i>	0,0371	1,2	0,3348	1,8	0,0597	0,0	0,5379
<i>DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11</i>	0,0074	1,2	0,2104	1,8	0,0351	0,0	0,5379
<i>UBR5</i>	0,0435	1,2	0,1697	1,8	0,0643	0,1	0,5480
<i>RALGAPA2</i>	0,0058	1,3	0,2166	1,9	0,0200	0,0	0,5379
<i>LINC01061</i>	0,0132	1,6	0,0333	2,5	0,0236	0,1	0,5480
<i>CCSER2</i>	0,0193	-1,1	0,4713	1,4	0,0691	0,0	0,5379
<i>TAB3</i>	0,0434	-1,1	0,7290	1,5	0,1264	0,0	0,5379
<i>HIVEP2</i>	0,0204	1,0	0,6295	1,5	0,0247	0,1	0,5379
<i>SRP9</i>	0,0117	1,1	0,2992	1,7	0,0398	0,0	0,5379
<i>ALDH2</i>	0,0413	1,2	0,0643	1,8	0,0533	0,3	0,6150
<i>CRYBG3</i>	0,0072	1,3	0,3397	1,9	0,0130	0,0	0,5379
<i>PIK3C2A</i>	0,0154	1,3	0,4159	2,0	0,0421	0,0	0,5379
<i>WWP1</i>	0,0125	1,4	0,2990	2,1	0,0208	0,1	0,5379
<i>KIAA1217</i>	0,0126	1,4	0,0840	2,1	0,0216	0,1	0,5451
<i>NUDT21</i>	0,0309	1,5	0,0155	2,3	0,0403	0,2	0,5913
<i>ARL8B</i>	0,0312	-1,2	0,5852	1,4	0,0430	0,0	0,5379
<i>EIF3L</i>	0,0213	1,0	0,2589	1,6	0,0476	0,1	0,5379
<i>PSMC6</i>	0,0402	1,0	0,7296	1,6	0,0629	0,1	0,5379
<i>LOC101059961</i>	0,0277	1,1	0,1984	1,7	0,0428	0,1	0,5445
<i>TMEM165</i>	0,0372	1,1	0,3665	1,7	0,0236	0,1	0,5463
<i>TCF12</i>	0,0028	1,2	0,1400	1,8	0,0102	0,0	0,5379
<i>SKIV2L2</i>	0,0301	1,3	0,1963	2,0	0,0496	0,1	0,5444
<i>TSHZ1</i>	0,0306	-1,2	0,7335	1,4	0,0661	0,1	0,5379
<i>TRIP10</i>	0,0104	-1,1	0,4229	1,4	0,0467	0,0	0,5379
<i>PRINS</i>	0,0196	-1,0	0,8170	1,5	0,0271	0,0	0,5379
<i>PPP1R10</i>	0,0269	-1,0	0,3530	1,5	0,0132	0,1	0,5451

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>CLIP4</i>	0,0109	1,0	0,8406	1,6	0,0288	0,0	0,5379
<i>TARDBP</i>	0,0356	1,0	0,5865	1,6	0,0612	0,0	0,5379
<i>CDC73</i>	0,0291	1,2	0,3859	1,8	0,0413	0,1	0,5379
<i>RP11-263K19.6</i>	0,0112	-1,2	0,0769	1,3	0,2058	0,0	0,5379
<i>PBRM1</i>	0,0096	-1,1	0,7444	1,5	0,0301	0,0	0,5379
<i>SFSWAP</i>	0,0290	-1,0	0,5671	1,5	0,0402	0,0	0,5379
<i>RP11-288I21.1</i>	0,0219	-1,0	0,9739	1,6	0,0640	0,0	0,5379
<i>SNORA80A</i>	0,0493	1,0	0,6084	1,6	0,0615	0,0	0,5379
<i>ERC1</i>	0,0426	1,0	0,3095	1,6	0,0470	0,1	0,5379
<i>ACIN1</i>	0,0395	1,0	0,3456	1,6	0,0399	0,1	0,5444
<i>AGAP5</i>	0,0280	1,1	0,9735	1,7	0,0627	0,0	0,5379
<i>SMARCC2</i>	0,0452	1,1	0,2128	1,8	0,0542	0,1	0,5506
<i>MYO6</i>	0,0248	1,1	0,4888	1,8	0,0580	0,0	0,5379
<i>CSTF2T</i>	0,0279	1,2	0,8175	1,8	0,0197	0,0	0,5379
<i>TNPO1</i>	0,0341	1,2	0,1047	1,9	0,0542	0,1	0,5553
<i>ZNF638</i>	0,0437	1,4	0,3350	2,1	0,0522	0,1	0,5379
<i>MYL9</i>	0,0398	1,9	0,2000	3,0	0,0366	0,1	0,5516
<i>RSRC2</i>	0,0260	1,1	0,3294	1,8	0,0393	0,1	0,5379
<i>VPS13A</i>	0,0245	1,1	0,1205	1,8	0,0516	0,1	0,5379
<i>CCDC186</i>	0,0197	1,2	0,2942	1,8	0,0221	0,1	0,5379
<i>KPNA4</i>	0,0199	1,2	0,0737	1,9	0,0493	0,1	0,5389
<i>NUCKS1</i>	0,0322	1,3	0,0354	2,1	0,0547	0,1	0,5537
<i>TCP11L2</i>	0,0279	-1,3	0,1482	1,2	0,3159	0,0	0,5379
<i>EP300</i>	0,0395	-1,1	0,5021	1,4	0,0528	0,1	0,5402
<i>MEF2A</i>	0,0086	1,0	0,3037	1,6	0,0149	0,0	0,5379
<i>SPDYE8P</i>	0,0486	1,1	0,5603	1,7	0,0965	0,0	0,5379
<i>MLLT10</i>	0,0123	1,1	0,2485	1,8	0,0240	0,0	0,5379
<i>ATPIF1</i>	0,0195	-1,1	0,5093	1,5	0,0745	0,0	0,5379
<i>MTMR10</i>	0,0033	-1,0	0,3900	1,6	0,0191	0,0	0,5379
<i>ATXN2</i>	0,0075	1,0	0,5110	1,6	0,0167	0,0	0,5379
<i>PKD1P5</i>	0,0408	1,1	0,5280	1,7	0,0598	0,0	0,5379
<i>SETBP1</i>	0,0287	1,1	0,4806	1,8	0,0130	0,1	0,5379
<i>SENP6</i>	0,0178	1,2	0,2516	2,0	0,0279	0,1	0,5379
<i>UBE3A</i>	0,0259	1,3	0,2982	2,1	0,0401	0,1	0,5379
<i>AP000473.5</i>	0,0213	1,4	0,1366	2,2	0,0452	0,0	0,5379
<i>BLMH</i>	0,0164	-1,4	0,2835	1,2	0,0127	0,0	0,5379
<i>RAF1</i>	0,0320	-1,1	0,8643	1,5	0,0853	0,0	0,5379
<i>ACOX1</i>	0,0215	-1,1	0,6816	1,5	0,0407	0,1	0,5379
<i>RNA5SP320</i>	0,0217	1,0	0,4495	1,6	0,0496	0,0	0,5379
<i>PPFIA1</i>	0,0205	1,0	0,4593	1,7	0,0463	0,0	0,5379
<i>EXOC5</i>	0,0346	1,0	0,3084	1,7	0,0669	0,1	0,5379
<i>SREK1</i>	0,0216	1,1	0,3745	1,8	0,0279	0,1	0,5379
<i>CTTNBP2NL</i>	0,0080	1,1	0,1459	1,8	0,0240	0,0	0,5379
<i>WDFY3</i>	0,0105	1,2	0,1095	2,0	0,0269	0,1	0,5379
<i>VPS13B</i>	0,0155	1,3	0,2310	2,0	0,0244	0,1	0,5379
<i>TTC37</i>	0,0217	1,4	0,1016	2,3	0,0341	0,1	0,5471

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>PLA2R1</i>	0,0298	1,5	0,0410	2,5	0,0655	0,2	0,5598
<i>SNORA14A</i>	0,0227	1,7	0,1079	2,8	0,0537	0,1	0,5379
<i>MIR590</i>	0,0340	-1,3	0,1871	1,3	0,1922	0,0	0,5379
<i>HEXIM1</i>	0,0180	-1,0	0,9618	1,6	0,0577	0,0	0,5379
<i>TOB1</i>	0,0288	1,0	0,4710	1,7	0,0399	0,0	0,5379
<i>NBPF11</i>	0,0448	1,1	0,3725	1,7	0,0297	0,2	0,5566
<i>TLK2</i>	0,0371	1,1	0,6028	1,8	0,0662	0,0	0,5379
<i>FBXO28</i>	0,0081	1,1	0,2950	1,8	0,0183	0,0	0,5379
<i>XG</i>	0,0348	-1,2	0,3870	1,4	0,0619	0,1	0,5379
<i>ZMIZ1</i>	0,0360	-1,0	0,5072	1,6	0,0340	0,1	0,5416
<i>RP11-285F7.2</i>	0,0034	1,0	0,8324	1,7	0,0149	0,0	0,5379
<i>CAMSAP2</i>	0,0271	1,0	0,4935	1,7	0,0646	0,0	0,5379
<i>VAPA</i>	0,0401	1,1	0,3963	1,8	0,0180	0,1	0,5484
<i>FTX</i>	0,0113	1,2	0,5483	1,9	0,0049	0,0	0,5379
<i>SMG1P7</i>	0,0263	1,2	0,3151	2,0	0,0560	0,1	0,5379
<i>ZNF146</i>	0,0144	1,2	0,0509	2,0	0,0361	0,1	0,5402
<i>SCAPER</i>	0,0221	1,2	0,2252	2,0	0,0341	0,1	0,5379
<i>PCM1</i>	0,0091	1,5	0,2192	2,5	0,0193	0,0	0,5379
<i>GAS6-AS1</i>	0,0166	-1,3	0,1757	1,3	0,1106	0,0	0,5379
<i>CUL1</i>	0,0187	-1,0	0,5065	1,6	0,0333	0,0	0,5379
<i>RPL23AP32</i>	0,0287	-1,0	0,7529	1,6	0,0201	0,0	0,5379
<i>SLC35A1</i>	0,0173	1,0	0,7350	1,7	0,0465	0,0	0,5379
<i>EIF3F</i>	0,0301	1,1	0,1984	1,7	0,0599	0,1	0,5379
<i>MED13L</i>	0,0328	1,1	0,0701	1,8	0,0469	0,2	0,5604
<i>AGAP9</i>	0,0299	1,2	0,5957	1,9	0,0305	0,1	0,5379
<i>YTHDC1</i>	0,0280	1,2	0,4049	2,0	0,0622	0,1	0,5379
<i>LPHN2</i>	0,0094	1,2	0,0724	2,0	0,0297	0,1	0,5379
<i>PTEN</i>	0,0346	1,4	0,0914	2,3	0,0635	0,1	0,5482
<i>TEAD1</i>	0,0289	-1,0	0,8676	1,6	0,0562	0,0	0,5379
<i>TTC3</i>	0,0133	1,1	0,2616	1,8	0,0352	0,0	0,5379
<i>LOC100287497</i>	0,0131	1,1	0,9471	1,8	0,0111	0,0	0,5379
<i>NXF1</i>	0,0217	1,2	0,1315	1,9	0,0163	0,2	0,5752
<i>LRBA</i>	0,0218	1,2	0,1413	2,1	0,0526	0,1	0,5379
<i>FAM32A</i>	0,0407	1,5	0,3673	2,5	0,0273	0,1	0,5515
<i>SRSF1</i>	0,0249	-1,0	0,9634	1,7	0,0892	0,0	0,5379
<i>RBM33</i>	0,0115	1,1	0,2943	1,8	0,0154	0,0	0,5379
<i>BRWD1</i>	0,0082	1,1	0,3279	1,8	0,0293	0,0	0,5379
<i>EHBP1</i>	0,0053	1,1	0,0957	1,8	0,0156	0,0	0,5379
<i>SPG11</i>	0,0117	1,1	0,3442	1,9	0,0295	0,0	0,5379
<i>SLTM</i>	0,0184	1,2	0,1844	2,0	0,0404	0,0	0,5379
<i>HERC2P3</i>	0,0091	1,2	0,3385	2,1	0,0077	0,0	0,5379
<i>CD46</i>	0,0489	1,4	0,3700	2,3	0,0628	0,1	0,5410
<i>RP11-275I14.4</i>	0,0099	1,7	0,5627	2,8	0,0199	0,0	0,5379
<i>SNX33</i>	0,0030	-1,0	0,7214	1,6	0,0190	0,0	0,5379
<i>ALDH3A2</i>	0,0265	1,0	0,3159	1,7	0,0503	0,0	0,5379
<i>USP3</i>	0,0353	1,0	0,8602	1,7	0,0570	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>PHF10</i>	0,0079	1,1	0,3138	1,9	0,0297	0,0	0,5379
<i>KIF13A</i>	0,0181	1,2	0,0563	1,9	0,0372	0,1	0,5471
<i>AFF4</i>	0,0297	1,2	0,2490	2,1	0,0410	0,1	0,5379
<i>PEBP1</i>	0,0200	1,3	0,0207	2,2	0,0377	0,2	0,5585
<i>RAD50</i>	0,0088	1,5	0,0451	2,5	0,0289	0,1	0,5379
<i>GOLGA6L9</i>	0,0188	1,2	0,3595	2,0	0,0111	0,1	0,5451
<i>WDFY3-AS1</i>	0,0189	1,6	0,0550	2,8	0,0218	0,2	0,5872
<i>LOC101930019</i>	0,0227	-1,3	0,3281	1,3	0,0960	0,0	0,5379
<i>WIP1</i>	0,0482	-1,3	0,9659	1,3	0,0953	0,1	0,5379
<i>LOC101929290</i>	0,0029	-1,3	0,2131	1,4	0,0553	0,0	0,5379
<i>NCOA4</i>	0,0309	-1,1	0,1589	1,6	0,0537	0,1	0,5445
<i>LOC100288778</i>	0,0061	1,0	0,7427	1,7	0,0288	0,0	0,5379
<i>LONP2</i>	0,0261	1,1	0,4229	1,8	0,0573	0,0	0,5379
<i>ARFGEF1</i>	0,0423	1,2	0,3319	2,0	0,0718	0,1	0,5379
<i>NCOR1</i>	0,0319	1,2	0,2244	2,0	0,0522	0,1	0,5379
<i>TOP2B</i>	0,0121	1,3	0,1152	2,1	0,0309	0,1	0,5379
<i>SPARCL1</i>	0,0275	2,1	0,2936	3,5	0,0113	0,1	0,5471
<i>GLUD1</i>	0,0245	-1,1	0,8941	1,6	0,0221	0,1	0,5379
<i>FAM21D</i>	0,0048	-1,0	0,6352	1,7	0,0139	0,0	0,5379
<i>SEC31A</i>	0,0479	1,1	0,1540	1,8	0,0682	0,1	0,5542
<i>SETD5</i>	0,0347	1,1	0,3933	1,9	0,0512	0,1	0,5379
<i>DICER1</i>	0,0205	1,2	0,1504	2,0	0,0364	0,1	0,5383
<i>AFF1</i>	0,0216	1,3	0,2429	2,2	0,0450	0,0	0,5379
<i>NIPAL2</i>	0,0165	1,3	0,3984	2,2	0,0466	0,0	0,5379
<i>UBA2</i>	0,0357	1,3	0,2362	2,2	0,0609	0,1	0,5379
<i>ZC3H13</i>	0,0379	1,5	0,1997	2,6	0,0366	0,1	0,5556
<i>ERVH48-1</i>	0,0461	-1,2	0,0600	1,4	0,3356	0,1	0,5379
<i>RNU2-69P</i>	0,0085	-1,1	0,6697	1,6	0,0296	0,0	0,5379
<i>AGFG1</i>	0,0175	-1,1	0,4493	1,6	0,0324	0,0	0,5379
<i>AGAP4</i>	0,0477	-1,1	0,8282	1,6	0,0518	0,1	0,5379
<i>NRD1</i>	0,0321	1,0	0,5948	1,7	0,0629	0,1	0,5379
<i>RPL5</i>	0,0152	1,1	0,2393	1,8	0,0412	0,0	0,5379
<i>LIMA1</i>	0,0322	1,1	0,2368	1,9	0,0214	0,2	0,5566
<i>RIOK3</i>	0,0259	1,1	0,3413	1,9	0,0243	0,1	0,5379
<i>POLR2B</i>	0,0353	1,1	0,4701	1,9	0,0271	0,1	0,5444
<i>GOLGA6L3</i>	0,0173	1,1	0,3639	1,9	0,0259	0,1	0,5379
<i>ZRSR2</i>	0,0417	1,2	0,7851	2,0	0,0521	0,0	0,5379
<i>NCOA1</i>	0,0256	1,2	0,3602	2,0	0,0268	0,1	0,5393
<i>MBNL2</i>	0,0275	1,3	0,0351	2,2	0,0387	0,2	0,5658
<i>TMEM168</i>	0,0020	1,4	0,0734	2,5	0,0091	0,0	0,5379
<i>RP5-850O15.3</i>	0,0451	1,0	0,8893	1,7	0,0604	0,1	0,5379
<i>CIZ1</i>	0,0238	1,0	0,2163	1,8	0,0449	0,1	0,5379
<i>CNN3</i>	0,0176	1,1	0,7985	1,9	0,0082	0,1	0,5379
<i>HOOK3</i>	0,0285	1,1	0,1744	1,9	0,0709	0,1	0,5379
<i>RUFY3</i>	0,0072	1,2	0,2087	2,1	0,0132	0,0	0,5379
<i>COX20</i>	0,0066	1,2	0,3009	2,1	0,0156	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>BAZ2B</i>	0,0070	1,3	0,2760	2,2	0,0170	0,0	0,5379
<i>GOLIM4</i>	0,0304	1,3	0,1758	2,2	0,0203	0,2	0,5730
<i>PDCD4</i>	0,0162	1,3	0,2762	2,2	0,0223	0,1	0,5379
<i>LOC100505658</i>	0,0386	-1,3	0,1309	1,4	0,4487	0,0	0,5379
<i>UBR4</i>	0,0330	-1,1	0,1656	1,7	0,0454	0,1	0,5471
<i>RNF185-AS1</i>	0,0097	-1,0	0,8242	1,7	0,0509	0,0	0,5379
<i>METTL3</i>	0,0212	1,0	0,4848	1,8	0,0263	0,0	0,5379
<i>UACA</i>	0,0350	1,0	0,5133	1,8	0,0275	0,1	0,5379
<i>SLMAP</i>	0,0316	1,1	0,1735	1,9	0,0470	0,1	0,5451
<i>MDM2</i>	0,0351	-1,1	0,6532	1,7	0,0578	0,0	0,5379
<i>PTPN11</i>	0,0319	1,0	0,5600	1,8	0,0716	0,0	0,5379
<i>EIF3A</i>	0,0497	1,1	0,2646	1,9	0,0425	0,2	0,5626
<i>BMS1P5</i>	0,0254	1,1	0,6544	1,9	0,0380	0,0	0,5379
<i>CLK4</i>	0,0445	1,2	0,4735	2,1	0,0447	0,0	0,5379
<i>SVIL</i>	0,0373	1,2	0,2443	2,1	0,0401	0,1	0,5414
<i>RPS3A</i>	0,0356	1,4	0,2132	2,4	0,0432	0,1	0,5488
<i>AKAP9</i>	0,0466	1,4	0,2064	2,4	0,0589	0,1	0,5480
<i>UTRN</i>	0,0461	1,5	0,3560	2,6	0,0428	0,1	0,5379
<i>CTD-2260A17.1</i>	0,0464	-1,4	0,1771	1,2	0,2632	0,0	0,5379
<i>HNRNPA1</i>	0,0259	1,1	0,5069	2,0	0,0493	0,1	0,5379
<i>TNKS2</i>	0,0441	1,2	0,2499	2,0	0,0612	0,1	0,5458
<i>ADD3</i>	0,0388	1,2	0,7895	2,1	0,0166	0,1	0,5379
<i>LOC727820</i>	0,0167	-1,3	0,3869	1,4	0,0186	0,0	0,5379
<i>CAPN2</i>	0,0414	-1,1	0,8254	1,6	0,0495	0,1	0,5379
<i>RNA5SP312</i>	0,0310	-1,0	0,3696	1,8	0,0480	0,0	0,5379
<i>RNA5SP313</i>	0,0310	-1,0	0,3696	1,8	0,0480	0,0	0,5379
<i>RNA5SP315</i>	0,0310	-1,0	0,3696	1,8	0,0480	0,0	0,5379
<i>EIF3FP3</i>	0,0118	1,0	0,1065	1,8	0,0274	0,1	0,5379
<i>EZH1</i>	0,0379	1,1	0,4937	1,9	0,0404	0,0	0,5379
<i>SDHAP2</i>	0,0203	1,1	0,8375	1,9	0,0603	0,0	0,5379
<i>MBNL1</i>	0,0473	1,2	0,2116	2,0	0,0504	0,2	0,5593
<i>NCBP1</i>	0,0330	1,3	0,3728	2,3	0,0376	0,1	0,5379
<i>FAM214A</i>	0,0232	-1,2	0,8741	1,5	0,0706	0,0	0,5379
<i>AKAP8L</i>	0,0370	-1,2	0,5358	1,5	0,0495	0,1	0,5379
<i>CUL3</i>	0,0008	1,1	0,4261	2,0	0,0037	0,0	0,5379
<i>ARIH1</i>	0,0152	1,2	0,4835	2,1	0,0426	0,0	0,5379
<i>ATF7IP</i>	0,0326	1,3	0,1062	2,2	0,0426	0,2	0,5606
<i>HERC2P2</i>	0,0071	1,3	0,2726	2,4	0,0120	0,0	0,5379
<i>TIA1</i>	0,0252	1,3	0,2111	2,4	0,0387	0,1	0,5400
<i>EAPP</i>	0,0397	-1,1	0,7828	1,6	0,1000	0,1	0,5379
<i>TAS2R30</i>	0,0314	-1,0	0,8086	1,7	0,0027	0,1	0,5379
<i>ACBD3</i>	0,0243	-1,0	0,5396	1,7	0,0399	0,0	0,5379
<i>RAB6A</i>	0,0402	-1,0	0,2590	1,8	0,0600	0,1	0,5444
<i>TBL1XR1</i>	0,0169	1,0	0,2824	1,8	0,0262	0,1	0,5379
<i>CSNK2A2</i>	0,0167	1,1	0,8281	1,9	0,0092	0,0	0,5379
<i>LOC101928784</i>	0,0273	1,1	0,3822	2,0	0,0451	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
ASPN	0,0475	1,1	0,4556	2,0	0,0001	0,2	0,5660
MAP4K5	0,0133	1,2	0,1203	2,1	0,0358	0,1	0,5379
PRPF39	0,0401	1,2	0,2002	2,2	0,0721	0,1	0,5417
PPP6R3	0,0438	1,3	0,1680	2,3	0,0558	0,2	0,5570
NBPF16	0,0295	1,1	0,3098	1,9	0,0339	0,1	0,5445
MED6	0,0082	1,1	0,7234	1,9	0,0374	0,0	0,5379
RBM5	0,0266	1,1	0,3580	2,0	0,0408	0,0	0,5379
EGLN1	0,0076	1,2	0,0981	2,1	0,0189	0,0	0,5379
RABEP1	0,0131	1,2	0,3754	2,2	0,0346	0,0	0,5379
PRELP	0,0235	1,3	0,3715	2,2	0,0163	0,1	0,5379
EFCAB14-AS1	0,0033	-1,3	0,0340	1,4	0,1056	0,0	0,5379
HDLBP	0,0375	-1,1	0,3056	1,7	0,0496	0,1	0,5451
PHKB	0,0455	-1,0	0,1436	1,8	0,0569	0,2	0,5631
TRA2A	0,0269	1,1	0,2005	1,9	0,0441	0,1	0,5379
SLAIN2	0,0107	1,1	0,0410	2,0	0,0330	0,1	0,5379
SRSF11	0,0107	1,2	0,2446	2,1	0,0201	0,0	0,5379
USP25	0,0123	1,3	0,3706	2,3	0,0298	0,0	0,5379
CTAGE4	0,0237	-1,0	0,2234	1,8	0,0015	0,2	0,5750
LOC399491	0,0452	-1,0	0,4049	1,8	0,0522	0,0	0,5379
NBPF9	0,0101	1,0	0,0725	1,8	0,0344	0,0	0,5379
TMEM123	0,0369	1,2	0,3163	2,1	0,0264	0,1	0,5530
GOLGA6L10	0,0232	1,2	0,3832	2,2	0,0187	0,1	0,5451
PARD3	0,0025	1,3	0,1367	2,3	0,0167	0,0	0,5379
KIAA1109	0,0194	1,6	0,2090	2,8	0,0273	0,1	0,5379
WASH3P	0,0033	-1,1	0,8231	1,7	0,0275	0,0	0,5379
WASH5P	0,0043	1,1	0,6056	1,9	0,0177	0,0	0,5379
NKTR	0,0335	1,2	0,4866	2,1	0,0462	0,0	0,5379
TRIM33	0,0199	1,2	0,2601	2,1	0,0313	0,1	0,5379
KIAA0754	0,0005	1,3	0,0430	2,3	0,0061	0,0	0,5379
SFRP2	0,0283	1,9	0,0339	3,4	0,0576	0,2	0,5754
RPL17	0,0490	-1,0	0,3368	1,8	0,0692	0,1	0,5451
STK38	0,0489	1,2	0,6240	2,2	0,0593	0,1	0,5379
KMT2C	0,0060	1,2	0,1542	2,3	0,0224	0,0	0,5379
ABCA5	0,0057	1,4	0,1353	2,5	0,0200	0,0	0,5379
PPP1CC	0,0462	-1,2	0,7066	1,5	0,0765	0,1	0,5379
TRPS1	0,0084	1,2	0,0595	2,2	0,0351	0,0	0,5379
BCLAF1	0,0231	1,3	0,3427	2,3	0,0383	0,0	0,5379
COPS2	0,0248	1,3	0,0508	2,5	0,0399	0,2	0,5603
CLPX	0,0281	-1,2	0,8555	1,6	0,0435	0,0	0,5379
OGFRL1	0,0086	-1,1	0,8294	1,6	0,0266	0,0	0,5379
RPS3AP47	0,0312	-1,1	0,4189	1,7	0,0697	0,0	0,5379
CAST	0,0220	1,0	0,5757	1,9	0,0312	0,0	0,5379
GOLGB1	0,0143	1,1	0,1428	2,0	0,0339	0,1	0,5379
RP11-506M13.3	0,0164	1,2	0,4261	2,2	0,0317	0,0	0,5379
PUM2	0,0366	1,0	0,2454	1,9	0,0662	0,1	0,5379
ARRDC3	0,0478	1,2	0,6271	2,2	0,0620	0,1	0,5417

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
MIR1282	0,0240	1,3	0,5310	2,3	0,0498	0,0	0,5379
GTF2I	0,0197	1,3	0,0821	2,4	0,0447	0,1	0,5400
SYNE2	0,0357	1,3	0,1763	2,4	0,0535	0,1	0,5451
TANC1	0,0097	-1,1	0,6551	1,7	0,0381	0,0	0,5379
DYM	0,0206	1,1	0,2118	2,1	0,0350	0,1	0,5389
DDX42	0,0333	1,2	0,4859	2,2	0,0604	0,0	0,5379
PPWD1	0,0226	1,4	0,3958	2,6	0,0362	0,1	0,5379
RAB5A	0,0420	-1,1	0,5557	1,8	0,0996	0,0	0,5379
PRRC2C	0,0295	-1,0	0,2240	1,9	0,0532	0,1	0,5379
NFIB	0,0361	1,2	0,3162	2,2	0,0226	0,1	0,5444
MON2	0,0205	1,2	0,3478	2,2	0,0399	0,1	0,5379
GPSM2	0,0176	-1,1	0,2761	1,8	0,0416	0,0	0,5379
CRLF3	0,0447	-1,0	0,8008	1,9	0,0858	0,1	0,5379
RP11-504P24.4	0,0057	1,0	0,9624	1,9	0,0096	0,0	0,5379
HUWE1	0,0445	1,0	0,1940	1,9	0,0612	0,1	0,5480
NFIA	0,0078	1,0	0,8465	2,0	0,0102	0,0	0,5379
SMAD2	0,0241	1,0	0,3850	2,0	0,0472	0,0	0,5379
MED13	0,0270	1,1	0,2136	2,0	0,0565	0,1	0,5379
TPR	0,0236	1,3	0,2870	2,4	0,0460	0,0	0,5379
ZRANB2	0,0226	1,5	0,2483	2,8	0,0434	0,1	0,5379
RPL23AP64	0,0466	-1,0	0,9671	1,9	0,0490	0,1	0,5383
CLCC1	0,0226	1,1	0,3684	2,1	0,0510	0,0	0,5379
KTN1	0,0446	1,5	0,0562	2,9	0,0665	0,3	0,6099
TVP23B	0,0424	-1,0	0,9580	1,9	0,1052	0,1	0,5379
PCNP	0,0393	1,0	0,7506	2,0	0,0523	0,1	0,5379
MGEA5	0,0458	1,1	0,4858	2,0	0,0557	0,0	0,5379
MIR4737	0,0470	1,2	0,2613	2,3	0,0896	0,1	0,5379
NT5C2	0,0331	-1,1	0,9754	1,7	0,0803	0,0	0,5379
NPIPA8	0,0156	-1,0	0,3003	1,9	0,0356	0,0	0,5379
ATP5H	0,0249	1,1	0,3381	2,1	0,0252	0,1	0,5450
DLST	0,0182	1,1	0,2310	2,2	0,0274	0,1	0,5379
VPS13D	0,0067	1,2	0,1186	2,2	0,0242	0,0	0,5379
YAP1	0,0467	1,2	0,1198	2,3	0,0576	0,2	0,5806
KAT2B	0,0105	-1,0	0,7777	1,9	0,0351	0,0	0,5379
ZBED6	0,0137	1,1	0,2488	2,1	0,0434	0,0	0,5379
SNHG8	0,0378	1,1	0,7008	2,2	0,0349	0,0	0,5379
RASA1	0,0194	1,2	0,5224	2,3	0,0321	0,0	0,5379
CPEB2	0,0391	-1,2	0,3403	1,6	0,0499	0,1	0,5379
SDHAP1	0,0056	1,0	0,9249	2,0	0,0355	0,0	0,5379
TSHZ2	0,0178	1,1	0,9533	2,2	0,0266	0,0	0,5379
MKL2	0,0079	1,6	0,2122	3,1	0,0135	0,0	0,5379
SNORD101	0,0422	-1,2	0,5431	1,6	0,1361	0,0	0,5379
ZNF654	0,0090	1,0	0,6364	2,1	0,0668	0,0	0,5379
ANKHD1	0,0255	1,1	0,2532	2,1	0,0510	0,1	0,5379
PAFAH1B1	0,0365	-1,1	0,2854	1,9	0,0600	0,1	0,5391
RC3H1	0,0124	1,0	0,3878	2,1	0,0404	0,0	0,5379
EIF4A2	0,0273	1,1	0,3836	2,2	0,0378	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
BPTF	0,0245	1,2	0,2605	2,4	0,0464	0,1	0,5379
LDB1	0,0057	1,4	0,0257	2,8	0,0186	0,1	0,5444
ANKRD17	0,0267	1,1	0,2667	2,1	0,0538	0,1	0,5379
PAPOLA	0,0290	1,2	0,1843	2,4	0,0586	0,1	0,5379
RBM5-AS1	0,0344	1,3	0,4463	2,6	0,0464	0,0	0,5379
LOC101928943	0,0392	-1,2	0,3898	1,6	0,0505	0,0	0,5379
UPK3BL	0,0430	-1,2	0,9462	1,7	0,0764	0,0	0,5379
NBPF14	0,0130	1,0	0,1614	2,0	0,0350	0,1	0,5379
LOC100129148	0,0188	1,2	0,7782	2,5	0,0469	0,0	0,5379
GAN	0,0263	1,1	0,8096	2,1	0,0133	0,0	0,5379
KIAA1468	0,0347	-1,0	0,6085	2,0	0,0388	0,0	0,5379
HIPK3	0,0339	1,2	0,3697	2,3	0,0452	0,1	0,5379
RORA	0,0010	1,2	0,3837	2,4	0,0039	0,0	0,5379
IGFBP5	0,0264	2,2	0,2377	4,5	0,0188	0,1	0,5457
MYOF	0,0370	1,0	0,3032	2,1	0,0149	0,2	0,5623
DLG1	0,0109	1,2	0,2973	2,3	0,0376	0,0	0,5379
GTF2IP1	0,0314	1,1	0,1052	2,2	0,0539	0,1	0,5463
LOC100093631	0,0287	1,2	0,0895	2,5	0,0535	0,1	0,5451
HERC2P9	0,0095	1,2	0,2628	2,5	0,0172	0,0	0,5379
SH3GLB1	0,0498	1,0	0,2929	2,1	0,0516	0,1	0,5509
MIR3120	0,0156	1,8	0,3343	3,6	0,0059	0,1	0,5379
ENSA	0,0091	-1,1	0,7268	1,9	0,0260	0,0	0,5379
RP11-464F9.9	0,0155	1,1	0,8579	2,2	0,0677	0,0	0,5379
EEF1B2	0,0330	1,1	0,4978	2,3	0,0406	0,1	0,5379
SNORA26	0,0470	1,5	0,2271	3,1	0,0687	0,1	0,5451
SPDYE5	0,0474	-1,2	0,5667	1,8	0,0880	0,0	0,5379
ITPR2	0,0149	1,1	0,3518	2,2	0,0365	0,0	0,5379
MYL12A	0,0437	-1,1	0,1090	2,0	0,0593	0,2	0,5692
HMGN3	0,0059	1,3	0,1188	2,7	0,0207	0,0	0,5379
FAT1	0,0433	-1,1	0,4481	1,9	0,1009	0,0	0,5379
WASF2	0,0446	-1,1	0,4250	2,0	0,0421	0,1	0,5446
TPT1	0,0156	1,1	0,2657	2,4	0,0306	0,1	0,5379
DOCK1	0,0048	1,5	0,0787	3,1	0,0168	0,0	0,5379
RAB12	0,0332	1,0	0,2523	2,2	0,0571	0,1	0,5379
HMCN1	0,0375	1,1	0,6334	2,5	0,0124	0,1	0,5379
SCARNA18	0,0057	1,2	0,1009	2,5	0,0105	0,1	0,5379
WDR26	0,0071	-1,2	0,6073	1,8	0,0527	0,0	0,5379
NPIPA1	0,0169	1,1	0,4323	2,4	0,0391	0,0	0,5379
CLK1	0,0270	1,7	0,3437	3,6	0,0385	0,1	0,5379
EIF4B	0,0110	1,1	0,1787	2,4	0,0293	0,1	0,5379
WNK1	0,0052	1,3	0,0767	2,8	0,0194	0,0	0,5379
BTAFF1	0,0276	1,0	0,4374	2,2	0,0467	0,0	0,5379
ANKRD12	0,0051	1,3	0,2791	2,7	0,0123	0,0	0,5379
AMOTL1	0,0161	1,3	0,0988	2,8	0,0345	0,1	0,5381
APPL2	0,0199	-1,1	0,8634	2,1	0,0424	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>NFIX</i>	0,0423	1,0	0,2782	2,2	0,0494	0,1	0,5379
<i>SMG1</i>	0,0459	1,4	0,1302	2,9	0,0735	0,1	0,5499
<i>CNTNAP3P2</i>	0,0410	-1,1	0,8562	2,0	0,0316	0,1	0,5379
<i>VEZT</i>	0,0223	1,1	0,2857	2,4	0,0480	0,0	0,5379
<i>HNRNPDL</i>	0,0165	1,4	0,2228	3,1	0,0336	0,0	0,5379
<i>TJP1</i>	0,0278	1,1	0,6838	2,3	0,0310	0,0	0,5379
<i>PSMA3</i>	0,0255	1,1	0,5718	2,4	0,0552	0,0	0,5379
<i>CCAR1</i>	0,0176	1,4	0,3538	3,0	0,0447	0,0	0,5379
<i>COL14A1</i>	0,0425	1,5	0,3768	3,4	0,0212	0,1	0,5451
<i>AHNAK</i>	0,0335	-1,1	0,3784	2,1	0,0437	0,1	0,5445
<i>AC007620.3</i>	0,0201	-1,3	0,5143	1,8	0,0544	0,0	0,5379
<i>CLINT1</i>	0,0174	-1,1	0,6662	2,0	0,0332	0,0	0,5379
<i>SNORA5C</i>	0,0052	1,4	0,3434	3,2	0,0293	0,0	0,5379
<i>GPR18</i>	0,0267	-1,2	0,6659	1,9	0,0815	0,0	0,5379
<i>EEA1</i>	0,0077	1,4	0,1025	3,1	0,0239	0,0	0,5379
<i>LATS2-AS1</i>	0,0219	-1,3	0,8534	1,8	0,0206	0,0	0,5379
<i>NPIP11</i>	0,0414	1,1	0,4350	2,6	0,0885	0,0	0,5379
<i>CSNK2A1</i>	0,0262	1,2	0,3878	2,7	0,0706	0,0	0,5379
<i>NFIX</i>	0,0423	1,0	0,2782	2,2	0,0494	0,1	0,5379
<i>SMG1</i>	0,0459	1,4	0,1302	2,9	0,0735	0,1	0,5499
<i>SRSF6</i>	0,0232	1,2	0,2508	2,7	0,0309	0,1	0,5379
<i>SMG1P5</i>	0,0494	1,5	0,2551	3,4	0,0828	0,1	0,5379
<i>RNU7-160P</i>	0,0458	-1,4	0,2355	1,7	0,0479	0,1	0,5417
<i>AC127904.2</i>	0,0205	-1,1	0,6950	2,2	0,0835	0,0	0,5379
<i>BNIP1</i>	0,0083	1,1	0,7286	2,4	0,0213	0,0	0,5379
<i>CHD9</i>	0,0184	1,2	0,3776	2,7	0,0342	0,0	0,5379
<i>ADIRF-AS1</i>	0,0275	-1,2	0,5349	2,0	0,0323	0,0	0,5379
<i>RP11-290D2.3</i>	0,0189	-1,1	0,4439	2,1	0,0085	0,1	0,5410
<i>PLXDC2</i>	0,0131	1,2	0,1210	2,8	0,0280	0,1	0,5379
<i>RNU6-466P</i>	0,0146	1,6	0,3986	3,7	0,0084	0,0	0,5379
<i>FNBP4</i>	0,0434	1,1	0,4032	2,7	0,0435	0,1	0,5379
<i>SRGAP2</i>	0,0099	1,1	0,3281	2,6	0,0064	0,1	0,5379
<i>SNORA68</i>	0,0295	-1,0	0,2829	2,3	0,0740	0,1	0,5379
<i>GNG12</i>	0,0112	-1,0	0,3658	2,3	0,0308	0,0	0,5379
<i>AC069257.8</i>	0,0166	1,0	0,7443	2,4	0,0525	0,0	0,5379
<i>RSRP1</i>	0,0407	1,1	0,4835	2,6	0,0404	0,0	0,5379
<i>LUC7L3</i>	0,0493	1,1	0,4949	2,7	0,0696	0,0	0,5379
<i>HNRNPU-AS1</i>	0,0270	1,3	0,5316	3,0	0,0429	0,0	0,5379
<i>NUFIP2</i>	0,0465	-1,0	0,2776	2,3	0,0579	0,1	0,5452
<i>RAB21</i>	0,0366	1,3	0,2213	3,0	0,0620	0,1	0,5445
<i>DOCK9</i>	0,0272	1,2	0,4445	2,9	0,0557	0,0	0,5379
<i>MFS6</i>	0,0121	-1,0	0,9578	2,4	0,0518	0,0	0,5379
<i>MIR4441</i>	0,0109	1,4	0,5884	3,2	0,0118	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
AGAP8	0,0071	1,4	0,4825	3,3	0,0142	0,0	0,5379
SF3B1	0,0250	1,4	0,3038	3,3	0,0389	0,1	0,5379
GOLGA8B	0,0414	1,1	0,4676	2,7	0,0529	0,0	0,5379
RCN1P2	0,0318	1,6	0,3359	3,8	0,0265	0,1	0,5467
LOC730378	0,0246	-1,1	0,7314	2,1	0,0562	0,0	0,5379
DST	0,0089	1,8	0,0948	4,4	0,0130	0,1	0,5444
MYCBP2	0,0099	1,1	0,1575	2,7	0,0195	0,1	0,5379
RNU7-111P	0,0075	1,6	0,5581	4,0	0,0145	0,0	0,5379
ZNF562	0,0214	-1,2	0,9819	2,1	0,0805	0,0	0,5379
ARHGAP32	0,0290	1,1	0,6930	2,7	0,0603	0,0	0,5379
NFAT5	0,0413	-1,1	0,3912	2,2	0,0488	0,1	0,5436
EXOC6B	0,0434	1,2	0,2707	2,9	0,0532	0,1	0,5451
SMG1P2	0,0410	1,5	0,2024	3,6	0,0737	0,1	0,5392
TRIM25	0,0291	-1,4	0,9174	1,8	0,0790	0,0	0,5379
SNORA52	0,0476	-1,1	0,5219	2,2	0,0611	0,1	0,5451
SH3D19	0,0028	1,1	0,7849	2,8	0,0115	0,0	0,5379
PFN1P2	0,0477	1,0	0,9235	2,5	0,0415	0,1	0,5379
RP11-388P9.2	0,0251	1,4	0,1875	3,6	0,0512	0,1	0,5379
NFE2L2	0,0105	1,4	0,1208	3,6	0,0301	0,0	0,5379
PNISR	0,0474	1,3	0,3680	3,4	0,0472	0,1	0,5379
AF178030.2	0,0013	2,0	0,0530	4,9	0,0082	0,0	0,5379
GJA1	0,0307	2,0	0,0856	5,1	0,0262	0,2	0,5906
YBX3	0,0151	2,0	0,1027	5,1	0,0355	0,1	0,5379
ANGPTL1	0,0291	-1,1	0,6749	2,3	0,0022	0,0	0,5379
ABLIM1	0,0131	1,0	0,7518	2,6	0,0284	0,0	0,5379
DAAM1	0,0311	-1,1	0,5798	2,3	0,0610	0,1	0,5379
SCARNA14	0,0480	1,3	0,5034	3,3	0,0359	0,0	0,5379
RNU6-1053P	0,0474	-1,1	0,7727	2,5	0,0717	0,0	0,5379
TMOD3	0,0370	-1,2	0,8734	2,2	0,0718	0,0	0,5379
SFPQ	0,0369	1,4	0,3141	3,7	0,0491	0,1	0,5436
N4BP2L2	0,0392	1,2	0,3054	3,1	0,0545	0,1	0,5391
WSB1	0,0343	1,4	0,2226	3,6	0,0230	0,2	0,5625
HECTD1	0,0138	1,1	0,4943	2,9	0,0430	0,0	0,5379
FGL2	0,0170	1,1	0,9960	3,0	0,0215	0,0	0,5379
PTPN13	0,0316	1,4	0,2602	3,7	0,0333	0,1	0,5444
MIR4256	0,0050	-1,2	0,8737	2,3	0,0125	0,0	0,5379
ZNF207	0,0161	1,0	0,2899	2,7	0,0345	0,1	0,5379
SPTBN1	0,0376	1,2	0,3261	3,2	0,0511	0,1	0,5379
SNORA49	0,0307	1,2	0,1363	3,3	0,0568	0,1	0,5444
SLC7A5P2	0,0480	1,3	0,2215	3,5	0,0777	0,1	0,5444
POLR2J4	0,0333	-1,0	0,8217	2,7	0,0863	0,0	0,5379
QKI	0,0354	1,0	0,3072	2,9	0,0476	0,1	0,5444
MIR1244-1	0,0343	1,2	0,5352	3,4	0,0459	0,0	0,5379
MIR1244-3	0,0343	1,2	0,5352	3,4	0,0459	0,0	0,5379
RP11-575A19.2	0,0090	-1,0	0,5403	2,8	0,0058	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
CD44	0,0383	1,2	0,0891	3,4	0,0442	0,2	0,5866
CTGLF12P	0,0228	1,6	0,5179	4,4	0,0358	0,1	0,5379
SMG1P1	0,0432	1,4	0,2097	3,9	0,0744	0,1	0,5413
LRRRC37A2	0,0273	1,1	0,4776	3,2	0,0466	0,0	0,5379
LOC100132062	0,0166	1,2	0,1611	3,5	0,0473	0,0	0,5379
LOC100507577	0,0091	1,1	0,6936	3,1	0,0298	0,0	0,5379
LOC440434	0,0410	1,1	0,4125	3,1	0,0782	0,0	0,5379
RP11-503E24.2	0,0055	-1,2	0,8171	2,4	0,0138	0,0	0,5379
MARCH7	0,0484	-1,1	0,4768	2,6	0,0655	0,1	0,5383
CSDE1	0,0344	1,4	0,1498	4,1	0,0543	0,1	0,5451
SNORD114-12	0,0317	3,4	0,2012	10,4	0,0290	0,1	0,5488
SS18	0,0193	-1,2	0,3313	2,5	0,0407	0,1	0,5379
TAOK1	0,0316	1,1	0,8141	3,4	0,0735	0,1	0,5379
DOCK9-AS1	0,0042	-1,4	0,6538	2,2	0,0205	0,0	0,5379
MIR21	0,0353	2,3	0,2124	7,2	0,0074	0,2	0,6010
KIF5B	0,0469	-1,0	0,2715	3,2	0,0655	0,1	0,5451
GOLGA4	0,0144	1,2	0,5490	3,9	0,0402	0,0	0,5379
ITM2B	0,0288	1,7	0,1191	5,7	0,0324	0,2	0,5593
PPL	0,0427	-1,0	0,5381	3,2	0,0653	0,0	0,5379
ARHGEF12	0,0187	1,6	0,0400	5,2	0,0391	0,1	0,5451
SLK	0,0202	1,2	0,5526	3,8	0,0309	0,0	0,5379
DDX17	0,0427	1,0	0,3655	3,5	0,0606	0,1	0,5379
RP1-178F15.3	0,0213	-1,3	0,6953	2,5	0,0851	0,0	0,5379
SNORA70G	0,0123	-1,0	0,8639	3,3	0,0359	0,0	0,5379
MBD2	0,0273	1,2	0,2860	4,0	0,0441	0,1	0,5379
TUG1	0,0363	1,0	0,3551	3,5	0,0591	0,1	0,5379
SNORD116-20	0,0468	-1,2	0,4752	2,9	0,0142	0,1	0,5379
RNU6-638P	0,0353	1,0	0,7581	3,7	0,0783	0,0	0,5379
RANBP9	0,0158	-1,1	0,8872	3,8	0,0446	0,0	0,5379
SNORA5A	0,0064	1,2	0,1817	5,3	0,0343	0,0	0,5379
MIR604	0,0011	1,1	0,2918	4,9	0,0040	0,0	0,5379
RNU6-1016P	0,0071	-1,2	0,6714	3,7	0,0180	0,0	0,5379
RNU4ATAC16P	0,0206	1,1	0,4842	5,0	0,0404	0,0	0,5379
A2ML1	0,0461	-1,0	0,9414	4,6	0,0756	0,0	0,5379
SNORD114-1	0,0452	3,4	0,3491	16,4	0,0280	0,1	0,5451
LOC100190986	0,0120	-1,2	0,9507	4,1	0,0540	0,0	0,5379
RNU6-118P	0,0098	-1,1	0,8877	4,4	0,0262	0,0	0,5379
CFH	0,0227	1,8	0,5284	9,0	0,0101	0,1	0,5379
RPL9	0,0299	-1,4	0,5981	3,7	0,0587	0,1	0,5379
DCN	0,0241	2,0	0,2158	10,3	0,0161	0,1	0,5514
SNORD12C	0,0151	-1,1	0,6991	4,7	0,0354	0,0	0,5379
DSC3	0,0193	2,8	0,1470	15,7	0,0265	0,1	0,5451
SNORA24	0,0224	1,2	0,1643	6,9	0,0320	0,1	0,5451
CLOCK	0,0047	1,1	0,5996	6,5	0,0235	0,0	0,5379
SCARNA9	0,0334	-1,1	0,3433	7,5	0,0521	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
TAB3-AS2	0,0140	-1,1	0,9403	7,9	0,0580	0,0	0,5379
SPINK5	0,0044	-1,4	0,3893	6,4	0,0212	0,0	0,5379
XIST	0,0338	1,4	0,5189	18,8	0,0535	0,1	0,5379
CDR1	0,0195	1,2	0,5167	39,2	0,0381	0,0	0,5379
DSG1	0,0261	2,2	0,3851	72,1	0,0358	0,1	0,5393
C15orf41	0,0268	1,3	0,1050	1,5	0,0198	0,3	0,6093
TXLNG	0,0187	1,2	0,2705	1,5	0,0350	0,0	0,5379
SMARCAD1	0,0227	1,2	0,0814	1,5	0,0484	0,1	0,5451
ZC3H14	0,0233	1,2	0,1838	1,5	0,0385	0,1	0,5409
RFXAP	0,0410	1,1	0,2958	1,5	0,0190	0,1	0,5488
SNX1	0,0245	1,1	0,1296	1,5	0,0632	0,1	0,5379
CNOT4	0,0029	1,1	0,0509	1,5	0,0124	0,0	0,5379
ARHGAP21	0,0399	1,1	0,3901	1,5	0,0426	0,1	0,5379
MAP4K3	0,0481	1,3	0,1628	1,5	0,0430	0,2	0,5879
MED14	0,0208	1,2	0,0815	1,5	0,0416	0,1	0,5471
ZNF148	0,0145	1,1	0,1847	1,5	0,0441	0,0	0,5379
LOC100133091	0,0182	1,1	0,3813	1,5	0,0513	0,0	0,5379
FBXO9	0,0324	1,1	0,5201	1,5	0,0467	0,1	0,5379
NAA35	0,0366	1,1	0,2174	1,5	0,0839	0,1	0,5379
ZCCHC8	0,0459	1,1	0,3391	1,5	0,0408	0,2	0,5578
ITGB5	0,0251	1,2	0,0623	1,5	0,0508	0,2	0,5678
SMARCE1	0,0130	1,2	0,2865	1,5	0,0351	0,0	0,5379
CHD6	0,0293	1,2	0,2711	1,5	0,0397	0,1	0,5379
SLC4A1AP	0,0322	1,2	0,0671	1,5	0,0558	0,2	0,5603
MIB1	0,0299	1,1	0,1263	1,5	0,0216	0,2	0,5835
SCAF4	0,0035	1,1	0,1645	1,5	0,0168	0,0	0,5379
FMR1	0,0385	1,1	0,1954	1,5	0,0571	0,1	0,5451
IPO8	0,0359	1,1	0,2651	1,5	0,0528	0,1	0,5391
CUL4A	0,0403	1,1	0,1180	1,5	0,0671	0,1	0,5471
LRRC37B	0,0382	1,0	0,8339	1,5	0,0707	0,0	0,5379
ACVR2A	0,0141	1,3	0,1054	1,5	0,0122	0,1	0,5566
TARBP1	0,0003	1,3	0,0170	1,5	0,0030	0,0	0,5379
HIGD2A	0,0166	1,2	0,0349	1,5	0,0111	0,3	0,6334
GPBP1	0,0257	1,2	0,3420	1,5	0,0275	0,1	0,5444
FKBP3	0,0128	1,2	0,0501	1,5	0,0337	0,1	0,5445
R3HDM2	0,0127	1,2	0,0483	1,5	0,0225	0,2	0,5703
DCP1A	0,0261	1,2	0,0284	1,5	0,0541	0,2	0,5585
CCND1	0,0177	1,2	0,4359	1,5	0,0100	0,1	0,5379
USP8	0,0377	1,1	0,2680	1,5	0,0560	0,1	0,5445
SUZ12	0,0489	1,1	0,5944	1,5	0,0761	0,1	0,5424
MAPKAPK5	0,0472	1,1	0,2579	1,5	0,0550	0,1	0,5451
SETD2	0,0228	1,1	0,3096	1,5	0,0538	0,0	0,5379
ABI1	0,0448	1,1	0,2639	1,5	0,0378	0,1	0,5546
LARP4B	0,0357	1,0	0,2430	1,5	0,0566	0,1	0,5408
LZIC	0,0438	1,2	0,2467	1,5	0,0706	0,0	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
ANGPT2	0,0134	1,2	0,7642	1,5	0,0156	0,0	0,5379
B3GALNT2	0,0095	1,2	0,1459	1,5	0,0308	0,0	0,5379
C5orf42	0,0134	1,2	0,3173	1,5	0,0094	0,0	0,5379
PRKCI	0,0173	1,2	0,3171	1,5	0,0380	0,0	0,5379
ACAD11	0,0465	1,1	0,3279	1,5	0,0423	0,1	0,5480
AIDA	0,0111	1,1	0,8494	1,5	0,0142	0,0	0,5379
NDUFV3	0,0041	1,1	0,0890	1,5	0,0140	0,0	0,5379
MFF	0,0050	1,1	0,1376	1,5	0,0295	0,0	0,5379
LOC100653515	0,0331	1,0	0,5686	1,5	0,0078	0,1	0,5379
NOB1	0,0355	1,4	0,0805	1,5	0,0351	0,4	0,7023
MTX3	0,0145	1,3	0,0318	1,5	0,0416	0,1	0,5445
TCEAL8	0,0130	1,2	0,1899	1,5	0,0008	0,1	0,5566
TDRD3	0,0100	1,2	0,1936	1,5	0,0061	0,1	0,5379
RNF214	0,0121	1,2	0,0606	1,5	0,0209	0,1	0,5488
UBE2Q2P1	0,0442	1,2	0,4747	1,5	0,0218	0,1	0,5379
ESCO1	0,0033	1,1	0,3697	1,5	0,0056	0,0	0,5379
HDHD2	0,0485	1,1	0,5535	1,5	0,0987	0,0	0,5379
SPAG9	0,0337	1,1	0,1943	1,5	0,0579	0,1	0,5379
EIF4G3	0,0322	1,1	0,4261	1,5	0,0557	0,0	0,5379
TET2	0,0321	1,0	0,2914	1,5	0,0430	0,1	0,5391
PCGF2	0,0286	1,3	0,1684	1,5	0,0221	0,2	0,5666
MIR99A	0,0029	1,3	0,0788	1,5	0,0083	0,0	0,5379
TAF9B	0,0236	1,3	0,1793	1,5	0,0255	0,1	0,5451
GALNT11	0,0017	1,2	0,0336	1,5	0,0100	0,0	0,5379
UBP1	0,0136	1,2	0,2946	1,5	0,0279	0,1	0,5379
DNAJC9	0,0334	1,1	0,9534	1,5	0,0672	0,0	0,5379
LRIG3	0,0225	1,1	0,1255	1,5	0,0628	0,0	0,5379
KREMEN1	0,0316	1,1	0,2417	1,5	0,0609	0,0	0,5379
MAB21L2	0,0445	1,5	0,0714	1,5	0,0627	0,4	0,7018
SUDS3	0,0054	1,2	0,1973	1,5	0,0239	0,0	0,5379
PSIP1	0,0425	1,2	0,4211	1,5	0,0220	0,1	0,5379
IKZF5	0,0485	1,2	0,3695	1,5	0,0554	0,1	0,5444
HCFC2	0,0376	1,2	0,1401	1,5	0,0335	0,2	0,5779
UBXN6	0,0352	1,2	0,0433	1,5	0,0500	0,2	0,5747
EXOSC10	0,0458	1,2	0,2768	1,5	0,0539	0,1	0,5451
LOC440300	0,0115	1,1	0,1765	1,5	0,0222	0,0	0,5379
NHLRC2	0,0146	1,1	0,2474	1,5	0,0359	0,0	0,5379
CEP95	0,0475	1,1	0,4525	1,5	0,0507	0,0	0,5379
KLHDC2	0,0048	1,1	0,5502	1,5	0,0168	0,0	0,5379
PCGF3	0,0146	1,1	0,5081	1,5	0,0220	0,0	0,5379
KLF8	0,0378	1,1	0,5094	1,5	0,0495	0,1	0,5379
CPE	0,0357	1,4	0,1541	1,5	0,0302	0,2	0,5759
ZSWIM6	0,0363	1,4	0,1009	1,5	0,0271	0,4	0,6889
MYO9A	0,0027	1,3	0,0548	1,5	0,0151	0,0	0,5379
KANK2	0,0324	1,2	0,2446	1,5	0,0261	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>MED21</i>	0,0405	1,2	0,1067	1,5	0,0667	0,2	0,5872
<i>STXBP3</i>	0,0101	1,2	0,2564	1,5	0,0110	0,1	0,5379
<i>ACO2</i>	0,0297	1,1	0,0994	1,5	0,0600	0,1	0,5441
<i>ANXA4</i>	0,0152	1,3	0,0289	1,5	0,0304	0,2	0,5787
<i>ZCRB1</i>	0,0406	1,2	0,1475	1,5	0,0643	0,1	0,5451
<i>CCDC47</i>	0,0479	1,2	0,2473	1,5	0,0512	0,1	0,5471
<i>SMPDL3A</i>	0,0440	1,2	0,1019	1,5	0,0592	0,3	0,6581
<i>ARNT</i>	0,0101	1,2	0,3533	1,5	0,0269	0,0	0,5379
<i>RP6-109B7.4</i>	0,0058	1,1	0,9808	1,5	0,0172	0,0	0,5379
<i>PTCD3</i>	0,0375	1,2	0,3005	1,5	0,0646	0,0	0,5379
<i>MGA</i>	0,0204	1,1	0,0797	1,5	0,0422	0,1	0,5448
<i>ZMYND11</i>	0,0145	1,1	0,1420	1,5	0,0283	0,1	0,5379
<i>MRPS7</i>	0,0298	1,1	0,2326	1,5	0,0633	0,1	0,5379
<i>PTPN14</i>	0,0023	1,4	0,0294	1,6	0,0058	0,1	0,5520
<i>MAP1B</i>	0,0138	1,3	0,0703	1,6	0,0180	0,2	0,5676
<i>PPAP2A</i>	0,0284	1,3	0,8040	1,6	0,0196	0,1	0,5379
<i>TOR1AIP1</i>	0,0471	1,3	0,2040	1,6	0,0629	0,1	0,5458
<i>MTR</i>	0,0279	1,2	0,2482	1,6	0,0416	0,0	0,5379
<i>GPATCH8</i>	0,0415	1,2	0,4307	1,6	0,0769	0,1	0,5379
<i>PLEKHA5</i>	0,0338	1,2	0,4281	1,6	0,0389	0,0	0,5379
<i>PHF21A</i>	0,0090	1,1	0,3086	1,6	0,0145	0,0	0,5379
<i>RNU6-321P</i>	0,0430	1,1	0,4798	1,6	0,0777	0,0	0,5379
<i>TRIP11</i>	0,0097	1,3	0,0373	1,6	0,0216	0,2	0,5566
<i>CUL5</i>	0,0405	1,2	0,1617	1,6	0,0607	0,1	0,5451
<i>UNC13B</i>	0,0165	1,2	0,1165	1,6	0,0453	0,0	0,5379
<i>NEMF</i>	0,0398	1,1	0,6851	1,6	0,0594	0,0	0,5379
<i>ATXN1</i>	0,0113	1,1	0,1702	1,6	0,0135	0,1	0,5379
<i>EIF3E</i>	0,0305	1,3	0,1046	1,6	0,0411	0,2	0,5677
<i>ZZZ3</i>	0,0388	1,3	0,1999	1,6	0,0750	0,1	0,5379
<i>OPA1</i>	0,0183	1,2	0,1450	1,6	0,0265	0,1	0,5444
<i>MORC3</i>	0,0159	1,2	0,1250	1,6	0,0247	0,1	0,5428
<i>YLPM1</i>	0,0444	1,2	0,2560	1,6	0,0798	0,1	0,5379
<i>MDN1</i>	0,0263	1,2	0,1499	1,6	0,0549	0,0	0,5379
<i>ZFAND5</i>	0,0492	1,1	0,5493	1,6	0,0266	0,1	0,5444
<i>LYST</i>	0,0288	1,1	0,6099	1,6	0,0349	0,1	0,5379
<i>RYK</i>	0,0315	1,3	0,0195	1,6	0,0726	0,2	0,5602
<i>MKLN1</i>	0,0082	1,2	0,0958	1,6	0,0269	0,0	0,5379
<i>ZFYVE9</i>	0,0050	1,2	0,0784	1,6	0,0123	0,1	0,5379
<i>RHOT1</i>	0,0193	1,1	0,2813	1,6	0,0358	0,1	0,5379
<i>NNAT</i>	0,0036	1,1	0,4694	1,6	0,0156	0,0	0,5379
<i>ANKFY1</i>	0,0260	1,1	0,0508	1,6	0,0389	0,2	0,5647
<i>CTDSPL2</i>	0,0108	1,4	0,1464	1,6	0,0227	0,0	0,5379
<i>PRKAA1</i>	0,0288	1,3	0,1642	1,6	0,0282	0,2	0,5586
<i>CAPN7</i>	0,0108	1,3	0,3234	1,6	0,0197	0,0	0,5379
<i>SENP7</i>	0,0233	1,3	0,4938	1,6	0,0225	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
ARID1B	0,0158	1,2	0,0693	1,6	0,0324	0,1	0,5488
ARID5B	0,0447	1,2	0,3627	1,6	0,0608	0,1	0,5451
TMEM43	0,0099	1,2	0,0291	1,6	0,0217	0,2	0,5872
FLJ37453	0,0445	1,2	0,6493	1,6	0,0307	0,0	0,5379
PARP4	0,0484	1,2	0,6335	1,6	0,0413	0,1	0,5379
SRSF10	0,0450	1,2	0,3202	1,6	0,0700	0,1	0,5379
CD109	0,0059	1,4	0,0384	1,6	0,0106	0,2	0,5602
APBB2	0,0374	1,4	0,0853	1,6	0,0173	0,3	0,6520
RICTOR	0,0247	1,3	0,6840	1,6	0,0319	0,0	0,5379
TRPM7	0,0044	1,2	0,0560	1,6	0,0176	0,0	0,5379
SNX13	0,0327	1,2	0,1224	1,6	0,0312	0,2	0,5747
KAT2A	0,0300	1,2	0,1088	1,6	0,0493	0,1	0,5555
RBFOX2	0,0109	1,2	0,1228	1,6	0,0129	0,1	0,5444
RNF115	0,0156	1,3	0,1490	1,6	0,0277	0,0	0,5379
CDC42BPA	0,0233	1,3	0,3891	1,6	0,0054	0,1	0,5391
SCARNA3	0,0137	1,6	0,0968	1,6	0,0282	0,1	0,5385
CCDC84	0,0295	1,3	0,2392	1,6	0,0476	0,0	0,5379
PKN2	0,0415	1,2	0,3750	1,6	0,0261	0,1	0,5444
JMJD1C	0,0345	1,2	0,4863	1,6	0,0211	0,1	0,5415
DIAPH2	0,0280	1,2	0,3780	1,6	0,0122	0,1	0,5379
PTAR1	0,0109	1,2	0,0380	1,6	0,0223	0,2	0,5598
SECISBP2L	0,0231	1,2	0,6915	1,6	0,0194	0,1	0,5379
DYRK1A	0,0219	1,2	0,1735	1,6	0,0233	0,1	0,5471
FBLN2	0,0284	1,3	0,1697	1,6	0,0237	0,2	0,5611
KIAA1598	0,0411	1,3	0,1499	1,6	0,0428	0,2	0,5752
PIAS2	0,0197	1,2	0,3509	1,6	0,0299	0,0	0,5379
TMX3	0,0112	1,4	0,1295	1,7	0,0170	0,1	0,5389
PPIL4	0,0234	1,3	0,2717	1,7	0,0231	0,1	0,5451
PHF14	0,0125	1,3	0,0430	1,7	0,0303	0,1	0,5516
HSPG2	0,0232	1,3	0,1078	1,7	0,0307	0,2	0,5609
ERBB2IP	0,0315	1,2	0,1437	1,7	0,0649	0,1	0,5379
UBXN4	0,0243	1,2	0,1236	1,7	0,0303	0,1	0,5517
SERINC1	0,0265	1,6	0,1168	1,7	0,0275	0,2	0,5747
KDM6A	0,0430	1,3	0,2682	1,7	0,0486	0,1	0,5488
TENC1	0,0216	1,2	0,3825	1,7	0,0104	0,0	0,5379
KCTD3	0,0040	1,3	0,2892	1,7	0,0108	0,0	0,5379
BRAF	0,0082	1,2	0,1273	1,7	0,0323	0,0	0,5379
HMBOX1	0,0036	1,2	0,4275	1,7	0,0126	0,0	0,5379
ZYG11B	0,0012	1,2	0,0449	1,7	0,0099	0,0	0,5379
FAM208A	0,0255	1,2	0,1446	1,7	0,0496	0,1	0,5408
REV1	0,0152	1,2	0,2699	1,7	0,0171	0,1	0,5379
DYNC1LI2	0,0112	1,2	0,0981	1,7	0,0238	0,1	0,5379
SASH1	0,0298	1,2	0,4804	1,7	0,0170	0,1	0,5445
DHPS	0,0085	1,4	0,0842	1,7	0,0282	0,0	0,5379
LONRF1	0,0015	1,4	0,0718	1,7	0,0011	0,1	0,5379

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>LMLN-AS1</i>	0,0299	1,4	0,1078	1,7	0,0065	0,3	0,6354
<i>FAT4</i>	0,0324	1,3	0,2094	1,7	0,0046	0,2	0,6016
<i>RDX</i>	0,0288	1,3	0,1327	1,7	0,0396	0,1	0,5516
<i>PIK3C3</i>	0,0196	1,3	0,3992	1,7	0,0456	0,0	0,5379
<i>ADAM1A</i>	0,0397	1,3	0,2431	1,7	0,0775	0,1	0,5392
<i>CEP350</i>	0,0480	1,2	0,3329	1,7	0,0760	0,1	0,5379
<i>TOM1L2</i>	0,0180	1,2	0,1372	1,7	0,0246	0,1	0,5451
<i>INTS3</i>	0,0154	1,2	0,1194	1,7	0,0349	0,1	0,5379
<i>NOTCH2</i>	0,0060	1,2	0,1088	1,7	0,0223	0,0	0,5379
<i>ZMYM4</i>	0,0113	1,2	0,1200	1,7	0,0285	0,1	0,5379
<i>OTUD4</i>	0,0113	1,2	0,0917	1,7	0,0245	0,1	0,5379
<i>IDE</i>	0,0413	1,2	0,6630	1,7	0,0231	0,1	0,5451
<i>KDM3A</i>	0,0367	1,2	0,3754	1,7	0,0500	0,1	0,5379
<i>GS1-115G20.1</i>	0,0122	1,7	0,0397	1,7	0,0019	0,8	0,9324
<i>MIR921</i>	0,0012	1,4	0,0241	1,7	0,0047	0,0	0,5379
<i>GATAD2B</i>	0,0127	1,2	0,0800	1,7	0,0327	0,1	0,5379
<i>SCARNA21</i>	0,0478	1,2	0,3160	1,7	0,0592	0,0	0,5379
<i>SCARB2</i>	0,0373	1,4	0,1513	1,7	0,0554	0,1	0,5480
<i>KIF16B</i>	0,0094	1,3	0,0484	1,7	0,0209	0,1	0,5463
<i>PALLD</i>	0,0147	1,3	0,0143	1,7	0,0189	0,4	0,6637
<i>OSBPL8</i>	0,0225	1,3	0,0782	1,7	0,0431	0,1	0,5488
<i>SCAF8</i>	0,0338	1,2	0,2887	1,7	0,0542	0,1	0,5379
<i>WHSC1L1</i>	0,0166	1,2	0,3183	1,7	0,0370	0,0	0,5379
<i>RBMX</i>	0,0259	1,2	0,1948	1,8	0,0472	0,1	0,5379
<i>TMEM131</i>	0,0080	1,2	0,0457	1,8	0,0286	0,1	0,5379
<i>FGFR1OP2</i>	0,0363	1,2	0,2514	1,8	0,0309	0,1	0,5482
<i>NIPBL</i>	0,0360	1,2	0,1744	1,8	0,0696	0,1	0,5400
<i>THOC2</i>	0,0331	1,3	0,2750	1,8	0,0433	0,1	0,5379
<i>RP3-445N2.1</i>	0,0218	1,7	0,0108	1,8	0,0466	0,7	0,8609
<i>LOC100129034</i>	0,0010	1,4	0,0419	1,8	0,0003	0,1	0,5436
<i>PPAP2B</i>	0,0217	1,4	0,1012	1,8	0,0266	0,1	0,5547
<i>MYCBP2-AS1</i>	0,0185	1,3	0,2457	1,8	0,0269	0,0	0,5379
<i>SPPL2A</i>	0,0128	1,5	0,0441	1,8	0,0111	0,3	0,6230
<i>PTPRF</i>	0,0367	1,4	0,1264	1,8	0,0539	0,2	0,5598
<i>FNBP1L</i>	0,0139	1,6	0,1463	1,8	0,0135	0,1	0,5379
<i>PAM</i>	0,0226	1,5	0,0747	1,8	0,0155	0,3	0,6380
<i>RP11-206L10.8</i>	0,0203	1,3	0,1591	1,8	0,0218	0,1	0,5471
<i>SMARCA2</i>	0,0173	1,3	0,1950	1,9	0,0227	0,1	0,5379
<i>SBF2</i>	0,0137	1,4	0,1148	1,9	0,0174	0,1	0,5451
<i>UBR3</i>	0,0434	1,4	0,1799	1,9	0,0630	0,1	0,5463
<i>LEO1</i>	0,0208	1,3	0,4410	1,9	0,0207	0,1	0,5379
<i>SOWAHC</i>	0,0404	1,3	0,2452	1,9	0,0325	0,1	0,5379
<i>ATRX</i>	0,0300	1,4	0,1673	1,9	0,0268	0,2	0,5619
<i>TTC17</i>	0,0495	1,4	0,2021	1,9	0,0750	0,1	0,5451
<i>GPNUMB</i>	0,0224	1,8	0,0431	2,0	0,0259	0,5	0,7767

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.

Cont/ Anexo 4

Símbolo do Gene	P* todas condições	L vs. NA		T vs. NA		T vs. L	
		FC	P	FC	P	FC	P
<i>LOC286161</i>	0,0351	1,7	0,1166	2,0	0,0260	0,3	0,6284
<i>SDCBP</i>	0,0326	1,6	0,2686	2,0	0,0122	0,2	0,5619
<i>SLIT3</i>	0,0406	1,4	0,1917	2,0	0,0303	0,2	0,5739
<i>ROCK1</i>	0,0446	1,4	0,3795	2,0	0,0406	0,1	0,5436
<i>GLG1</i>	0,0297	1,4	0,0792	2,0	0,0317	0,2	0,5747
<i>GLI3</i>	0,0015	1,6	0,0033	2,0	0,0106	0,3	0,6145
<i>IDH2</i>	0,0419	1,4	0,0438	2,0	0,0707	0,3	0,6209
<i>STK39</i>	0,0349	1,6	0,0979	2,0	0,0525	0,2	0,5795
<i>USP53</i>	0,0077	1,4	0,1569	2,0	0,0200	0,0	0,5379
<i>INADL</i>	0,0234	1,4	0,1805	2,1	0,0370	0,0	0,5379
<i>BCAS2</i>	0,0154	1,5	0,0449	2,1	0,0088	0,2	0,5943
<i>IGHD3-22</i>	0,0374	1,9	0,0815	2,1	0,0159	0,7	0,8464
<i>ASPH</i>	0,0123	1,6	0,1550	2,1	0,0145	0,1	0,5414
<i>PIK3R1</i>	0,0491	1,5	0,2075	2,1	0,0442	0,2	0,5692
<i>RP11-1148L6.5</i>	0,0382	1,8	0,3580	2,2	0,0442	0,1	0,5451
<i>LINC00478</i>	0,0077	1,6	0,1129	2,2	0,0102	0,1	0,5379
<i>SPARC</i>	0,0474	1,9	0,1115	2,5	0,0161	0,7	0,8576
<i>IL6ST</i>	0,0313	1,9	0,2153	2,6	0,0172	0,2	0,5633
<i>BGN</i>	0,0094	2,2	0,0091	2,8	0,0212	0,4	0,7195
<i>DNAJB1</i>	0,0206	2,8	0,0231	3,9	0,0364	0,4	0,7046
<i>MGP</i>	0,0425	3,6	0,1339	4,8	0,0164	0,4	0,6780

Legenda: NA: normal adjacente; L: leucoplasia; T: tumor; *ANOVA pareado.