

# canEvolve: Kanser için bütünleşik genom ve evrim web portalı

Mehmet Kemal SAMUR<sup>abc</sup>, Parantu SHAH<sup>bc</sup>, Nikhil MUNSHI<sup>de</sup>, Osman SAKA<sup>a</sup>,  
Cheng LI<sup>bc</sup>

<sup>a</sup> Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

<sup>b</sup> Biyoistatistik AD, Harvard Üniversitesi, Boston, MA, ABD

<sup>c</sup> Biyoistatistik ve Hesaplamalı Biyoloji AD, Dana Farber Kanser Enstitüsü, Boston, MA, ABD

<sup>d</sup> Medikal Onkoloji AD, Harvard Üniversitesi, Boston, MA, ABD

<sup>e</sup> Medikal Onkoloji Departmanı, Dana Farber Kanser Enstitüsü, Boston, MA, ABD

## canEvolve: A web portal for cancer integrative genomics and evolution

**Abstract:** Genome wide profiles of tumors obtained using microarrays and next-generation sequencing platforms are being deposited to the public repositories at an astronomical scale as a result of focused efforts by individual laboratories and large projects like TCGA and ICGC. Currently, there is a lack of reliable tools that can integrate and interpret these data in the light of current knowledge, and disseminate the knowledge to the community. We describe here the canEvolve web portal for cancer integrative genomics and evolution. The current version of the canEvolve has multiple datasets for multiple cancer types. The canEvolve database stores gene and miRNA expression profiles, copy number alterations and clinical information associated with these datasets in analyzed format as well as publicly available protein-protein interaction and pathways information about Human proteome. canEvolve provides primary and unique integrative analysis capabilities. The primary analysis capabilities include differential expression analysis, reconstructed regulatory networks and univariate and multivariate survival analysis. The integrative analysis capabilities include geneset enrichment analysis, copy number and gene expression ingration analysis and GemiN analysis. This information is made available to the users using a simple query interface and network visualization tool. The canEvolve web portal is available for free to the academic researchers. The canEvolve database is implemented using MySQL database management system. The web interface is implemented using Javascript and PHP. The analysis framework is written in R and Bioconductor, Java, C++, Python. The canEvolve portal is available at <http://www.canevolve.org/>.

**Key Words:** Bioinformatics, cancer evolution, genetic, microarray. Next-generation sequencing

**Özet:** Araştırma grupları ve TCGA, ICGC gibi büyük organizasyonların mikro dizi ve gelecek nesil dizileme platformlarını kullanarak tümörün genom çapında profilinin çıkarılmasına odaklanmaları sonucunda açık veri ambarlarında astronomik büyüklüklerde veriler depolanmaya başlamıştır. Günümüzde bu verileri mevcut bilginin ışığında entegre edebilen, yorumlayabilen ve diğer araştırmacılarla paylaşabilen güvenilir araçlar eksiktirler. Bu çalışmada biz kanser için entegre genomik ve evrim web portalı canEvolve' u açıkladık. canEvolve' un mevcut versiyonu birden fazla kanser turu için birden fazla veri setine sahiptir. canEvolve veri tabanı gen ve miRNA ekspresyonu profillerini, gen kopya sayısı değişikliklerini ve veri setlerine eşlik eden klinik verileri depolamakta, bununla beraber protein protein etkileşimi ve insan proteomuna ait yolağların bilgilerini paylaşmaktadır. canEvolve temel ve benzersiz entegre analiz seçenekleri sunmaktadır. Temel analiz

*seçenekleri arasında gen ekspresyonu farkı analizi, yükseltim ağlarının yeniden oluşturulması, tek ve çok değişkenli sağ kalım analizleri yer almaktadır. Entegre analiz seçenekleri ise gen seti zenginleştirme analizi, kopya sayısı ve gen ekspresyonu entegrasyon analizi ve GemiNi analizini sunmaktadır. Bütün bu analiz bilgileri sade bir sorgulama ara yüzü ile araştırmacılarla paylaşılmakta ve ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Veri tabanı geliştirilmesinde MySQL kullanılmış ve kullanıcı ara yüzlerinde javascript ve PHP ile geliştirilmiştir. Analiz katmanında ise R ve Bioconductor, Java, C++, Python programlama dilleri ile geliştirilmiş ve mantık katmanına entegre edilmiştir. canEvolve portalının <http://www.canevolve.org/> adresinden erişilebilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Biyoinformatik, Kanser Evrimi, Genetik, Mikrodizi, Gelecek Nesil Dizileme

## 1. Giriş

İnsan genom projesinin 10. yılını doldurduğumuz bu dönemde fonksiyonel genom teknolojilerinin de hızla gelişmesi ile artan genomik verinin genom araştırmalarında bir tıkanıklık oluşturması beklenmektedir [1]. Bu veri patlaması günümüzde genomik alanında en fazla verinin üretildiği alan olan onkogenomikte fazlasıyla belirgin şekilde hissedilmekte ve Kanser Genom Atlası, Uluslararası Kanser Genom konsorsiyumu gibi büyük ölçekli projelerle araştırmacılar üstünde büyük bir baskı oluşturmaktadır. Olumlu taraftan bu veri tufanı, Collins ve arkadaşları [2] tarafından tanımlanan ve kanser araştırmacılarının en büyük problemlerinden birisi olarak gösterilen genomik tabanlı bilginin insan sağlığı için olumlu şekilde kullanılabilmesinde büyük bir potansiyel barındırmaktadır. Düşen veri elde etme maliyetleri, artan donanımsal güç, gelecek nesil sıralama teknikleri gibi yeni teknolojiler ile elde edilen veri miktarının ve kalitesinin artışı biyoinformatik alanına büyük bir ilgi doğurmuştur [3-5]. Ancak büyüyen bir gerçek olarak veri analizi ve entegrasyon metodolojilerini içeren güçlü hesaplamaları gerçekleştirebilecek bilişim sistemleri altyapısının eksikliği temel kanser biyolojisi ve eldeki verinin insan sağlığı için verimli şekilde kullanılmasının önünde bir darboğaz olarak yer almaktadır.

Genom araştırmalarında araştırmacıların karşılaştığı tek darboğaz bu verinin işlenmesi değildir. Bir başka problem de farklı örneklem gruplarından toplanmış aynı tipteki verilerin analizi sonucunda ortaya çıkan sonuçların birbiriyle her zaman tam anlamıyla uyum sağlamamasıdır [6, 7]. Farklı veri üreten teknolojiler, normalizasyon metotları, analiz algoritmaları, örnek seçimindeki istatistiksel güç hesaplamalarındaki uyumsuzluk, genetik veri ile beraber yeterli kadar klinik verinin toplanamaması da bu problemlerin ortaya çıkmasında pay sahibidirler [8].

Genetik araştırmalarda yaşanan bu engellerin yanında biyolojik kompleksiteninde ortaya çıkardığı bir takım zorluklar vardır. Hücreler birbirleri ile etkileşen interaktif sistemler oldukları için bazı durumlarda araştırmacılar farklı veri türlerini beraber analiz ederek veya birbirleri ile entegre analiz metotları kullanarak daha güçlü sonuçlara ulaşma, biyolojik kompleksiteyi daha iyi anlayabilme çabasındadırlar [9, 10]. Bu

çabanın bir sonucu olarak, beraber çalışan genleri ortaya çıkarmak için düzenleyici ağ analizleri veya gen grupları ile diğer gen grupları yada yolların(pathway) ilişkilerini anlamak için gen veri seti zenginleştirme metotları yaygın olarak kullanılmaktadır [9-15]. Gerekli olduğu durumlarda bilim insanları birbirleri ile ilişkisi olan ya da olduğu düşünülen farklı biyolojik yapılara ait veri türlerini de beraber analiz ederek kompleks süreçleri anlamaya çalışmışlardır. Örneğin, Jayaswal ve arkadaşları mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ve gene ekspresyonuna etkisi olduğu bilinen miRNA(mikro ribonükleik asit) verisini beraber işleyerek bu süreci açıklamaya çalışmışlardır [16]. Başka bir örnek olarak ise Xu ve arkadaşları ve Sonesson ve arkadaşları mRNA gen ekspresyonu verisini ve gen kopya sayısı verisini beraber kullanarak gen kopya sayısındaki değişimlerin genlerin aktivasyonu üzerine nasıl etkisi olduğunu anlamaya çalışmışlardır [17, 18].

Bütün bu değişimin ve ihtiyaçların çerçevesinde biyoinformatik araştırma kuruluşları ve bilim insanları bu alandaki ihtiyaçlara çözüm sunabilmek amacı ile çeşitli analiz altyapıları ve metodolojileri geliştirmişler, veri paylaşılmasına imkan tanıyan büyük ölçekli veri ambarlarını kurmuşlardır. Günümüzde Gene Expression Omnibus (GEO), EBI ArrayExpress, Center for Information Biology gene EXpression database(CIBEX) gibi büyük ölçekli veri paylaşılabilen platformlar sadece genetik verinin paylaşılması için oluşturulmuştur [19-21]. GenePattern[22] gibi çeşitli açık kaynak kodlu web tabanlı araçlar ise farklı analizlerin tek bir ortamdan yapılabilmesine olanak vermek amacı ile kurulmuşlar ancak analiz sonuçlarının paylaşılmasına ve aranabilmesine imkan vermedikleri için araştırmacılar tarafından sınırlı olarak kullanılabılmışlardır. OncoPrint[23] ve Genevestigator [24] gibi araçlar ise analiz altyapısını ve bu analizlere ait sonuçların paylaşmak için oluşturulmuşlardır. Ancak bu araçlarda sınırlı analiz altyapıları, veri entegrasyonundaki kısıtlılıkları ve çeşitli ticari kaygılar ile araştırmacılara geniş imkanlar sunamamışlardır.

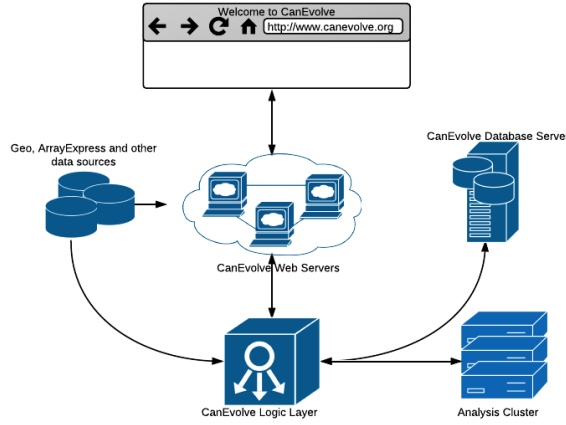
Bütün bu zorluklardan hareketle bu çalışmada bizim amacımız takip eden üç madde altında toplanabilir. 1) Oluşturulacak web tabanlı sistem ile çeşitli açık ve özel veri kaynaklarından toplanması ve bu verilerin temel ve entegre analiz yöntemleri ile işlenmesine olanak sağlanacak 2) Araştırmacıların farklı kaynaklardan alınarak analiz edilmiş verileri sorgulayabilmeleri ve görselleştirebilmelerini sağlanacak 3) Araştırmacıların kendi veri setlerini mevcut bilgi ve yeni geliştirilecek metodolojiler ile oluşturulmuş otomatik iş akışları içerisinde analiz edebilmelerine olanak sağlayacak bir web portalı oluşturulması amaçlanmıştır.

## 2. Sistem ve Metot

canEvolve tasarım aşamasında farklı çalışma ortamlarının entegre edilebilmesi ve genişleyebilirlik göz önüne alınarak tasarlanmıştır. Farklı çalışma ortamlarının gerekliliğinin en önemli nedeni aynı türde veriyi işlemek için bile farklı analiz araçlarının gerekliliğidir. Henüz veri üretme konusunda standartların çok fazla yaygınlaşmadığı biyoinformatik alanında farklı platformların farklı formatlarda ürettiği verinin analizi için yine farklı platformlarda ya da altyapılara sahip araçlar gerekmektedir. Genişleyebilir bir tasarım olmasının gerekliliği ise biyoinformatik

alanının hızla gelişmesi ve buna paralel olarak yapılabilecek analizlerin sürekli değişmesi gerekliliğidir. Sistemin kendi içinde analizleri gerçekleştirmesinin haricinde aynı zamanda kayıtlı kullanıcılar tarafından da veri analizleri gerçekleştirebileceğinden sistemin arka planda çalışan kümelenmiş bilgisayar altyapısına kullanıcı ve sistem yöneticilerinin müdahalesine gerek kalmadan güvenli şekilde erişim sağlayabilmesi de gerekmektedir. Şekil 1’de canEvolve mimarisinin basit bir gösterimi yer almaktadır.

canEvolve omurgası bir web tabanlı ara yüz ile kullanıcılarla etkileşime geçmektedir. Web tabanlı ara yüzden gelen istekler iş akışlarını denetleyen sınıflar tarafından değerlendirilmekte ve gerekli sistemler işleme konulmaktadır. canEvolve kendi içerisinde veri kaynaklarını barındırdığı gibi aynı zamanda biyoinformatik alanında araştırmacılar tarafından oldukça yaygın olarak kullanılan GEO veritabanına doğrudan bağlantı sağlayarak araştırmacıların bu veritabanı üzerinde daha önceden herkese açık şekilde dağıtımına sunulmuş verileri kullanmaları sağlanmaktadır.



Şekil 1- canEvolve temel mimarisi

canEvolve web sunucuları kullanıcılardan gelen istekleri karşılamakta ve kullanıcılara sistem tarafından üretilen çıktıları döndürmekte kullanılmaktadır. Mantık katmanı web sunucular tarafından kendisine aktarılan kullanıcı istekleri denetlemekte ve gerekli iş akışlarını yürütmektedir. Bu katman gelen analiz isteklerinin kümelenmiş bilgisayar alt yapısına mı yoksa tek sunucu üzerinde çalışan temel analiz alt yapısına mı gideceğine karar vermekte aynı zamanda daha önceden canEvolve veritabanı tarafından depolanan bilgilerin gerekli seviyelere iletilmesinde kullanılmaktadır. Kümelenmiş bilgisayarların ayrıca canEvolve veritabanından ya da dış veri kaynaklarından veri aktarımında ve diğer analiz sunucularına veri aktarılmasında da mantık katmanını kullanmaktadır.

canEvolve farklı platformlara ve kaynaklara ait verinin analiz edilebilmesine olanak sağladığı için tasarlanırken birden fazla programlama dili ile geliştirilmiş kodlar kullanılmaktadır. Kullanıcı ara yüzünde AJAX ile entegre çalışan PHP kodları kullanıcı isteklerini ve sistemin ürettiği çıktıyı web tabanlı oluşturmada kullanılmaktadır. Web sunucularından gelen istekler mantık katmanında PHP ve Python kullanılarak işlenmektedir. Gelen istek doğrultusunda analiz görevleri tekli çalışan analiz sunucularına iş yüküne göre ya da kümelenmiş analiz sunucusuna analiz tipi ve veri büyüklüğüne göre aktarılmakta ve iş akışları takip edilmektedir. Tek ve kümelenmiş

analiz sunucularında farklı analiz görevlerini karşılayabilmek için çoğunlukla R temelli kodlar çalışmakla beraber Python, C++, Java ile yazılmış analiz araçları veri işleme süreçlerini yürütmek için kullanılmaktadır. canEvolve aynı zamanda analiz sonuçlarını ve indeksleri saklamak için veritabanı sunucusu olarak MySQL kullanamamaktadır.

### 3. Sonuçlar

#### *İçerik ve Erişilebilirlik*

canEvolve'un birinci versiyonu şu anda online olarak erişilebilir durumdadır ve <http://www.canevolve.org> adresinden erişilebilmektedir. Birinci versiyon farklı platformlardan elde edilmiş gen ekspresyonu verisi, miRNA ekspresyonu verisi ve gen kopya sayısı verisini kendi altyapısı içerisinde depolamakta ve bunlarla ilgili yapılmış farklı temel ve entegre analiz sonuçlarını araştırmacılarla paylaşmaktadır. Aynı zamanda farklı kaynaklardan toplanmış protein-protein etkileşimine ait verileri depolayarak kullanıcılarla paylaşmaktadır.

Temel analiz fonksiyonları gen ekspresyonu farkı analizi, gen ağlarının yeniden oluşturulması ve görselleştirmesi, sağ kalım analizini gerçekleştirebilmekte ve kullanıcılarla analiz edilmiş farklı kanser türlerine ait verilerin analiz sonuçlarını paylaşmaktadır. Son olarak canEvolve ilk versiyonu gen seti zenginleştirme analizini gerçekleştirmekte ve bununla ilgili sonuçları kullanıcılarla paylaşmakta, buna ek olarak gen ekspresyonu ve miRNA ekspresyonu verilerini entegre ederek ileri beslemeli gen ağları oluşturan GemiNi metodunu kullanıcılara sunmakta ve yapılmış analiz sonuçlarını paylaşmaktadır.

#### *Temel Analiz Özellikleri*

Sistemin temel analiz özelliklerinden ilki 2 farklı grubun (ör: normal bireyler ile hasta bireyler) gen ifadelerindeki değişimin hesaplandığı ve istatistiksel olarak sonucun kullanıcılar ile paylaşıldığı analiz ekranıdır. Bu ekranda gen ekspresyonu değişimi uygun istatistiksel araçlar ve yöntemler ile R modülü tarafından hesaplanmakta ve kullanıcılar görsel olarak iş haritaları ile sonuçları gösterebilmektedir.

İkinci temel analiz fonksiyonu düzenleyici gen ağlarının oluşturulması fonksiyonudur. Bu fonksiyon gen ekspresyonu verisini ilgili algoritmalar ile analiz ederek ortak çalışan genleri ayırt etmekte ve görselleştirmekte kullanılmaktadır. Biyolojik olarak genlerin bir birleri ile etkileşimde oldukları bilinmektedir. Gen seviyesinde yapılan araştırmalarda genlerin bir birleri ile etkileşimlerini bulmak bilimsel açıdan tek bir gen üzerindeki değişimi bulmaktan daha anlamlı sonuçlar ortaya koyabilmektedir.

canEvolve'un ilk versiyonunda stabil olarak çalışmakta olan son temel analiz fonksiyonu ise sağ kalım analizi modülüdür. Bu modül sayesinde araştırmacılar iki farklı istatistiksel sağ kalım analizine ait sonuçları sorgulayabilmekte gen düzeyinde sağ kalım analizi sonuçlarına erişebilmekte ve Kaplan-Meier grafiği ile görselleştirilen sonuçlara ulaşabilmektedirler.

Temel analiz özelliklerinin yanında canEvolve portalının en önemli özelliklerinden bir tanesi kullanıcıların entegre analizlere ve sonuçlara erişebilmesidir. Biyoinformatik analizlerinde bir birleri ile ilişkili farklı veri türlerinin analiz edilebilmesi araştırmacılara

büyük kazanımlar sağlamaktadır. Bu sayede araştırmacılar birbirinden farklı biyolojik yapıların bir birlerini nasıl etkilediklerini anlamaya çalışmakta ve tedavi ve tanı protokollerini buna göre desteklemektedirler. canEvolve ilk versiyonunda iki farklı entegre analiz yöntemini stabil olarak kullanıcılara aktarmaktadır. Birinci yöntem gen seti zenginleştirme analizidir ve araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Gen seti zenginleştirme analizi hesaplamaya dayalı bir yöntem olup daha önceden tanımlanmış gen setleri ile gen ekspresyonu verisini entegre ederek iki farklı biyolojik durum arasında istatistiksel farklılık olup olmadığını hesaplar. Bu yöntem ile canEvolve miRNA hedefleri, gen ontolojisi, sinyal ve metabolik yollarını, transkripsiyon faktörlerini kullanarak mevcut veri için istatistiksel hesaplamaları ortaya koyabilmektedir.

Bir diğer entegre analiz modülü miRNA ve mRNA verisinin entegre edilerek ileri beslemeli ağların oluşturulduğu GemiNi modülüdür. Bu modülde kullanılan algoritma da canEvolve geliştirici ekibi tarafından oluşturulmuş ve yayınlanmıştır. miRNA ekspresyonunun değişiminin mRNA ekspresyonuna etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu bilimsel bilgiyi temel alarak oluşturulan GemiNi algoritması ile kullanıcılar kendi veri setlerinin analizini ve analiz edilmiş veri setlerinin sorgusunu yapmaktadırlar.

canEvolve'un ilk sürümünde araştırmacılara sunduğu bir diğer özellik ise protein – protein etkileşiminin sorgulanabildiği ve görselleştirilebildiği protein etkileşimi modülüdür. Bu modül sayesinde kullanıcılar sadece gen seviyesinde bunların birer ürünü olan protein seviyesinde de etkileşimleri sorgulayabilmekte ve araştırma sorularına yanıt arayabilmektedirler.

#### 4. Gelecek Nesil canEvolve

canEvolve portalinin mevcut versiyonu araştırmacılar için kullanıma açılmışsa da geliştirme aşaması yeni analizler için devam etmektedir. Şu anda gen kopya sayısı ve gen ifade değişimini entegre edecek analiz modülleri test aşamasında iş ortakları tarafından test edilmektedir. Bir diğer ek olarak aynen gen ifade değişiminin sorgulanmasına olanak veren modül gibi miRNA ifade değişimlerinin de sorgulanabilmesini sağlayacak modül üzerinde geliştirici ekibin çalışmaları devam etmektedir. Bu aşamalardan sonra geliştirici ekip kümeleme alt yapısını güçlendirerek dizileme verileri üzerinde daha detaylı analizleri gerçekleştirebilecek modülleri test aşamasına geçireceklerdir.

#### 6. Kaynakça

1. Pennisi, E., *Human genome 10th anniversary. Will computers crash genomics?* Science, 2011. **331**(6018): p. 666-8.
2. Collins, F.S., et al., *A vision for the future of genomics research.* Nature, 2003. **422**(6934): p. 835-47.
3. Nagarajan, N. and M. Pop, *Sequencing and genome assembly using next-generation technologies.* Methods Mol Biol, 2010. **673**: p. 1-17.
4. Pettersson, E., J. Lundeberg, and A. Ahmadian, *Generations of sequencing technologies.* Genomics, 2009. **93**(2): p. 105-11.
5. Metzker, M.L., *Sequencing technologies - the next generation.* Nat Rev Genet, 2010. **11**(1): p. 31-46.
6. Lascorz, J., K. Hemminki, and A. Forsti, *Systematic enrichment analysis of gene expression profiling studies identifies consensus pathways implicated in colorectal cancer development.* J Carcinog, 2011. **10**: p. 7.
7. Ein-Dor, L., et al., *Outcome signature genes in breast cancer: is there a unique set?*

- Bioinformatics, 2005. **21**(2): p. 171-8.
8. Sotiriou, C. and M.J. Piccart, *Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care?* Nat Rev Cancer, 2007. **7**(7): p. 545-53.
  9. Takeno, A., et al., *Integrative approach for differentially overexpressed genes in gastric cancer by combining large-scale gene expression profiling and network analysis.* Br J Cancer, 2008. **99**(8): p. 1307-15.
  10. Narendra, V., et al., *A comprehensive assessment of methods for de-novo reverse-engineering of genome-scale regulatory networks.* Genomics, 2011. **97**(1): p. 7-18.
  11. Kiiveri, H.T., *Multivariate analysis of microarray data: differential expression and differential connection.* BMC Bioinformatics, 2011. **12**: p. 42.
  12. Zhao, W., et al., *Weighted gene coexpression network analysis: state of the art.* J Biopharm Stat, 2010. **20**(2): p. 281-300.
  13. Barabasi, A.L., N. Gulbahce, and J. Loscalzo, *Network medicine: a network-based approach to human disease.* Nat Rev Genet, 2011. **12**(1): p. 56-68.
  14. Maruschke, M., et al., *Gene expression analysis in clear cell renal cell carcinoma using gene set enrichment analysis for biostatistical management.* BJU Int, 2011. **108**(2 Pt 2): p. E29-35.
  15. Subramanian, A., et al., *Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(43): p. 15545-50.
  16. Jayaswal, V., et al., *Identification of microRNA-mRNA modules using microarray data.* BMC Genomics, 2011. **12**: p. 138.
  17. Xu, C., et al., *Integrative analysis of DNA copy number and gene expression in metastatic oral squamous cell carcinoma identifies genes associated with poor survival.* Mol Cancer, 2010. **9**: p. 143.
  18. Sonesson, C., et al., *Integrative analysis of gene expression and copy number alterations using canonical correlation analysis.* BMC Bioinformatics, 2010. **11**: p. 191.
  19. Barrett, T., et al., *NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--10 years on.* Nucleic Acids Res, 2011. **39**(Database issue): p. D1005-10.
  20. Parkinson, H., et al., *ArrayExpress update--an archive of microarray and high-throughput sequencing-based functional genomics experiments.* Nucleic Acids Res, 2011. **39**(Database issue): p. D1002-4.
  21. Ikey, K., et al., *CIBEX: center for information biology gene expression database.* C R Biol, 2003. **326**(10-11): p. 1079-82.
  22. Reich, M., et al., *GenePattern 2.0.* Nat Genet, 2006. **38**(5): p. 500-1.
  23. Rhodes, D.R., et al., *OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles.* Neoplasia, 2007. **9**(2): p. 166-80.
  24. Hruz, T., et al., *Genevestigator v3: a reference expression database for the meta-analysis of transcriptomes.* Adv Bioinformatics, 2008. **2008**: p. 420747.

### 7. Sorumlu Yazarın Adresi

Mehmet Kemal SAMUR, Akdeniz Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Antalya.  
samur@akdeniz.edu.tr