

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Departamento Bioquímica y Biología Molecular I



TESIS DOCTORAL

**Aplicabilidad de un modelo murino de cáncer de cabeza y cuello para
el ensayo de inhibidores de crecimiento tumoral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Miguel Ariza Martín

Directores

Corina Lorz López
Jesús M^a Paramio González

Madrid, 2014



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Ciencias Biológicas
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I

TESIS DOCTORAL

**Aplicabilidad de un modelo murino de cáncer de cabeza y cuello
para el ensayo de inhibidores de crecimiento tumoral**

José Miguel Ariza Martín

Directores de la tesis:
Corina Lorz López y Jesús M^a Paramio González
Unidad de Oncología Molecular, CIEMAT
Madrid, Enero de 2014



El trabajo experimental presentado en esta memoria de Tesis Doctoral ha sido realizado en la Unidad de Oncología Molecular del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) bajo la dirección del Dr. Jesús M^a Paramio González y la Dra. Corina Lorz López.

Resumen - Abstract

INTRODUCTION

Head and neck squamous cell carcinoma (hereafter referred as HNSCC) is the sixth most common cancer worldwide, showing a high rate of morbidity and a survival rate around 50 % (Parkin 1998, Jemal, Siegel et al. 2007). They arise in the oral cavity, oropharynx, larynx or hypopharynx, which are all lined by stratified squamous epithelia. The main risk factors for the development of HNSCC are smoking and alcohol consumption and, with growing importance in western countries, HPV infection. Exposure to these agents leads to accumulation of oncogenic mutations that give rise to the development of premalignant lesions and ultimately to invasive carcinomas.

Two of the most frequently mutated molecular pathways in invasive carcinomas are the p53 and the PI3K/Akt/mTOR signalling axes. The TP53 gene is mutated in around 70 % of HNSCC patients, while it is well known that alterations in the PI3K/Akt/mTOR are involved in the development of many cancers including HNSCC (Leemans, Braakhuis et al. 2011). These signalling pathways are among the key actors that lead to cancer progression including mechanisms such as angiogenesis and resistance to cell death (Hanahan and Weinberg 2000, Hanahan and Weinberg 2011). The standard treatment for HNSCC patients includes surgery combined with radiotherapy. An improvement in the prognosis for these patients depends on the development of new strategies such as targeted therapies and new kinase inhibitors. The compound EC70124 is a derivate of the antibiotic staurosporine that shows inhibitory effects on many kinases involved in tumorigenesis, including IKK β (Sanchez, Salas et al. 2009). Prodigiosin is a compound of bacterial origin with anticancer properties (Williamson, Fineran et al. 2007). It is known to inhibit mTORC1 and mTORC2-mediated Akt activation (Espona-Fiedler, Soto-Cerrato et al. 2012).

Over the past years many mouse models have been developed as key tools to analyze factors involved in the onset and development of different type of cancers, as well as models for preclinical trials. Two models of HNSCC have been developed in our laboratory, *BK5myrAkt* (hereafter referred to *myrAkt*) and *BK5myrAkt;Trp53^{fl/fl};K14Cre* (hereafter referred as *myrAkt;Trp53^{ACE}*). *MyrAkt* mice express a permanently active form of the Akt kinase, specifically in the basal layer of stratified epithelia that leads to the development of benign lesions that rarely progress to malignancies, mainly due to p53-induced senescence (Segrelles,

Lu et al. 2007). Following this observation, myrAkt;Trp53^{ΔCE} mice were developed, in which the *Trp53* gene is deleted specifically in the basal layer of stratified epithelia. These animals show aggressive carcinomas appearing on the lips, oral epithelium, tongue and palate, which resemble molecularly to human HNSCC (Moral, Segrelles et al. 2009). These facts suggest that myrAkt;Trp53^{ΔCE} mice can be a good model for the study of this type of tumour as well as a tool for preclinical trials with new antitumor drugs.

AIMS OF THIS THESIS

The global aim of the present Thesis is to evaluate a model of transplantation of oral keratinocytes from genetically modified mouse models of human HNSCC as a preclinical tool. More specifically, this global aim can be divided into six concrete objectives:

- To study the *in vivo* tumorigenic capacity of oral keratinocytes derived from the mouse models wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt and myrAkt;Trp53^{ΔCE}.
- To study the effects of *in vitro* treatments with EC70124 or Prodigiosin in wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt and myrAkt;Trp53^{ΔCE} oral keratinocytes, and how these treatments affect cell survival and PI3K/Akt pathway status.
- To study the *in vivo* antitumor properties of both drugs, EC70124 and Prodigiosin, on tumours generated after myrAkt;Trp53^{ΔCE} cell injection.
- To identify cancer stem cell markers in the myrAkt;Trp53^{ΔCE} mouse model and their susceptibility to the abovementioned compounds.
- To identify the molecular mechanism underlying myrAkt;Trp53^{ΔCE} tumorigenicity and the effect of EC70124 and Prodigiosin on myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes *in vitro* and *in vivo* using gene expression analysis.

RESULTS AND CONCLUSIONS

MyrAkt;Trp53^{ΔCE}, Trp53^{ΔCE} and myrAkt keratinocytes are able to generate tumors when injected into nude mice flanks

With the aim of studying the *in vivo* tumorigenic capacity of oral keratinocytes derived from the mouse models wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt and myrAkt;Trp53^{ΔCE}, we injected one million cells subcutaneously into nu/nu mice flanks. We observed that myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells were able to generate tumours in 100 % of the mice in 6 to 8 weeks after injection. Interestingly, the tumorigenic capacity of myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes is independent of fibroblast presence. Trp53^{ΔCE} cells also generated tumours in 100 % of the mice but they appeared 2 weeks later than the ones injected with myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes. Tumours generated by this two cell types were highly undifferentiated and aggressive, showing many spindle cells and a broad vascularization. On the other hand, myrAkt keratinocytes-generated tumours had a very delayed appearance and development. They were well differentiated and organized in layers with presence of keratin pearls. Altogether these findings unravel that, even though these cells were isolated from healthy wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} and myrAkt;Trp53^{ΔCE} mice oral epithelium, both Trp53^{ΔCE} and myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes carried genomic alterations and/or cellular subpopulations that were able to give rise to aggressive tumour development.

Effect of EC70124 and Prodigiosin compounds on the survival and on the PI3K/Akt molecular pathway of myrAkt;Trp53^{ΔCE}, Trp53^{ΔCE}, myrAkt and wt keratinocytes

With the aim of evaluating the cytotoxic effect of the compounds EC70124 and Prodigiosin on the oral keratinocytes, we studied the cell response to exposure to different doses and times with the drugs through viability tests based on the XTT method. We found that, at 24 h, EC70124 was highly specific in reducing viability of myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells while Prodigiosin was selective for myrAkt and myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes. To further explore the mechanism of action of both drugs, we performed cell cycle analysis by flow cytometry. Exposure to EC70124 was able to arrest myrAkt keratinocytes at G2/M, whereas there was an increase in the sub-G1 apoptotic cells in wt, Trp53^{ΔCE} and myrAkt;Trp53^{ΔCE} genotypes. Exposure to Prodigiosin only produced a small increase in apoptotic cells of the wt, Trp53^{ΔCE} and myrAkt;Trp53^{ΔCE} genotypes. When we looked at the overall aspect of the treated cultures, we observed vesicle formation in the four genotypes and especially in myrAkt cells; this could be

an effect of cell death by autophagy. By immunofluorescence for LC3II we observed autophagosome accumulation in the cytoplasm of myrAkt, Trp53^{ACE} and myrAkt;Trp53^{ACE} cells. Autofluorescence of Prodigiosin did not allow us to perform this technique so we decided to analyze by western blot two proteins involved in the autophagy (LC3II) and apoptosis (Caspase-3) mechanisms. Western blot of EC70124-treated cells for LC3II confirmed the immunofluorescence data: LC3II accumulated in all genotypes but wt cells. Prodigiosin induced an LC3II increase in myrAkt keratinocytes. Exposure of cells to intermediate concentrations of EC70124 or Prodigiosin did not induce Caspase-3 activation. This contrasted with the sub-G1 peak we observed by flow cytometry in Trp53^{ACE} and myrAkt;Trp53^{ACE} cells, which could indicate that the apoptosis induction is independent of Caspase-3 activation in our cells. We decided finally to investigate the effects of both compounds on the PI3K/Akt molecular pathway. In general, EC70124 treatment was more effective than Prodigiosin in inhibiting this pathway in myrAkt;Trp53^{ACE} cells, blocking Akt phosphorylation and PDK1 and S6 activation. Both drugs inhibited mTORC1 and mTORC2 activity in myrAkt;Trp53^{ACE} and wt keratinocytes. But, interestingly, in wt cells there was an inactivation of the mTORC1-mediated negative feedback loop leading to an increase in PDK1 activation and Akt phosphorylation at T308. This negative regulation loop of the PI3K/Akt pathway does not seem to be active in myrAkt;Trp53^{ACE} keratinocytes, which could lead to the lower survival rate of these cells to both drugs.

EC70124 and Prodigiosin have inhibitory effects on tumour growth and vascularity of tumours generated by myrAkt;Trp53^{ACE} keratinocyte injection into immunodeficient mice

To determine the *in vivo* relevance of our findings, we decided to investigate the antitumor ability of both drugs, using nu/nu mice injected with myrAkt;Trp53^{ACE} oral keratinocytes as a model for these experiments. When tumours reached a certain volume, mice were treated following appropriate protocols for each drug. For EC70124, we tested two different ways of administration with injections every 3 days. In a first approach, the drug was administered intraperitoneally, this significantly reduced tumour growth by an 83 % as compared to vehicle-treated tumours. As a more clinical approach, we administered the drug via the tail vein. There was a significant reduction in tumour growth but the effect was less potent than intraperitoneally, i.e., a 49 % reduction in tumour volume. For the administration of Prodigiosin we did daily peritumour injections. The treatment showed a 60 % of volume reduction as compared to vehicle-treated tumours. Next, we wanted to investigate if this

effect on tumour growth could be caused by an inhibition of any of the PI3K/Akt pathway key proteins. We did not observe any clear effect of the drugs on the pathway by western blot; however, by immunohistochemistry we detected a significant reduction in S6 activation in EC70124-treated tumours. We decided to investigate whether EC70124 or Prodigiosin could be affecting the vascularity of the tumours as another possible mechanism of tumour growth inhibition. By performing a Laminin immunofluorescence, we observed that non-treated tumours contained numerous dilated and saccular blood vessels, which are typical of aggressive tumours. Treatment with either drug showed a normalization of the cancerous vasculature with a significant reduction in tumour vascularity.

Identification of a cancer stem cell marker in myrAkt;Trp53^{ACE} keratinocytes: Side Population

For many cancer types, it is well known that a small subpopulation of cells, termed cancer stem cells, is responsible for the development and maintenance of the tumour. Previous results from our laboratory had showed an increase in the CD34 adult stem cell marker as well as in the CD133 cancer stem cell marker in myrAkt;Trp53^{ACE} compared to wt keratinocytes. We wanted to further investigate if our cells might show an increase in some other cancer stem cell markers, such as Aldehyde Dehydrogenase or Side Population (SP). We tested the presence of a population of cells with high Aldehyde Dehydrogenase by using the Aldefluor flow cytometry-based method but we could not detect such a population in our oral keratinocytes. The SP detection method is based on the property of stem cells to efflux a DNA fluorescent dye, Hoechst 33342; a population that can be detected by flow cytometry. We were able to observe a higher percentage of SP cells in myrAkt;Trp53^{ACE} (Mean \pm SEM: 2,7 \pm 0,8 %) vs wt keratinocytes (Mean \pm SEM: 0,43 \pm 0,1 %). We next investigated if this increase in the SP could be responsible for myrAkt;Trp53^{ACE} tumorigenicity by sorting the cells followed by injection of SP, non SP and total population into nude mice flanks. We observed that tumours from cells of the SP cells appeared before and developed faster than from the non SP or the total population. Finally we wanted to test if myrAkt;Trp53^{ACE} SP cells were resistant to our antitumour drugs. Treatment with EC70124 was able to reduce the SP population in myrAkt;Trp53^{ACE} and wt cells, suggesting that these populations are sensible to the inhibitor. Prodigiosin induced severe changes to the FSC/SCC profile of the cells what made impossible to test the sensibility of SP cells to the drug.

Gene expression analysis of wt and myrAkt;Trp53^{ΔCE} oral keratinocytes

With the aim of a broader study of the molecular pathways and processes responsible for the biological differences between wt and myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells, as well as the response of myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells to treatment with EC70124 or Prodigiosin, we decided to investigate the transcriptome of both cell types using gene expression arrays. Unsupervised hierarchical clustering clearly separated the cells by genotype in wt and myrAkt;Trp53^{ΔCE}, but also by treatment, clustering the latest in 3 subgroups, namely, untreated, EC70124 and Prodigiosin treated cells. By analyzing gene enrichment in the Gene Ontology biological processes database (hereafter referred as GO), we found an association with mitotic cycle, cell cycle and cell division within the upregulated genes in myrAkt;Trp53^{ΔCE} (versus wt cells). Interestingly, in this group of genes, we found some malignancy-related genes such as Cd34 and vimentin. On the other hand there was a downregulation of genes related to epithelial differentiation. Altogether these results contribute to elucidate the molecular basis of the malignancy of myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells. A similar analysis on myrAkt;Trp53^{ΔCE} EC70124 or Prodigiosin treated cells showed that EC70124 upregulated some cell cycle genes (mainly repressors) whereas downregulated genes regulating GTPase activity, including many genes associated with tumorigenic processes suggesting its ability to reduce myrAkt;Trp53^{ΔCE} cell malignancy. Prodigiosin treatment promoted the expression of genes involved in cell death and reduced DNA damage response as well as specific pathways of epithelial tumour development. Further, we decided to investigate if our myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells showed a profile corresponding to Epithelial Mesenchymal Transition (herein referred as EMT). We based our analysis in a genetic signature for EMT composed of 91 upregulated genes and 134 downregulated genes. By unsupervised hierarchical clusterization of the samples we found that wt cells showed an expression pattern opposed to EMT whereas myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells had a gene expression corresponding to EMT process. Interestingly, treatment of myrAkt;Trp53^{ΔCE} cells with either EC70124 or Prodigiosin showed an ability to normalise the expression of key molecular markers of the EMT process, which could contribute to the antitumoural activity of both drugs. Finally, and following the vascularity normalization observed in tumours treated with EC70124 and Prodigiosin, we decided to investigate if myrAkt;Trp53^{ΔCE} keratinocytes showed an expression profile corresponding to a promotion of the angiogenesis process, and if the treatments with either compound could normalize this gene expression. For this study we built up a genetic signature for angiogenesis composed of 198 related genes. The analysis showed an induction of angiogenesis-promoting genes in myrAkt;Trp53^{ΔCE} compared to wt cells.

Treatment to these cells with either, EC70124 or Prodigiosin, showed a normalization of some of these genes, which would probably be related to the changes observed in the tumoural vascularity.

Gene expression analysis of tumours generated by myrAkt;Trp53^{ΔCE} oral keratinocyte injection

We were also interested in studying the transcriptome of tumours generated by myrAkt;Trp53^{ΔCE} injection with the aim of delving into the molecular mechanisms involved in tumour growth inhibition mediated by EC70124 and Prodigiosin. Unsupervised hierarchical clustering of the samples showed that EC70124, but not Prodigiosin, was able to significantly modify the gene expression of treated tumours compared to untreated. Comparison between untreated and EC70124-treated tumours revealed a significant reduction in the gene expression of G coupled receptor-signalling pathway. Interestingly, alterations in members of this family of genes have been associated with tumorigenic development. The low number of Prodigiosin-regulated genes did not allow a broad study of biological processes affected by the drug. Nevertheless, genes related to carcinogenic inhibition, such as Socs6 and Ddit4, showed a significant increase with treatment, in contrast to Klf12 that is known for its ability to function as an oncogene and whose expression is significantly reduced. Finally, we wondered if treatment with either EC70124 or Prodigiosin could also normalize the gene expression profile regarding the EMT and angiogenesis genetic signatures. Both inhibitors normalized the expression of some of the key markers of the EMT and angiogenesis processes, resembling the effect showed *in vitro* and possibly contributing to its *in vivo* antitumoural activity.

BIBLIOGRAPHY

- Espona-Fiedler, M., Soto-Cerrato, V., Hosseini, A., Lizcano, J.M., Guallar, V., Quesada, R., Gao, T., and Perez-Tomas, R. (2012). Identification of dual mTORC1 and mTORC2 inhibitors in melanoma cells: prodigiosin vs. obatoclax. *Biochemical pharmacology* 83, 489-496.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., and Thun, M.J. (2007). Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57, 43-66.
- Leemans, C.R., Braakhuis, B.J., and Brakenhoff, R.H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature reviews Cancer* 11, 9-22.
- Moral, M., Segrelles, C., Lara, M.F., Martinez-Cruz, A.B., Lorz, C., Santos, M., Garcia-Escudero, R., Lu, J., Kiguchi, K., Buitrago, A., *et al.* (2009). Akt activation synergizes with Trp53 loss in oral epithelium to produce a novel mouse model for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer research* 69, 1099-1108.

- Parkin, D.M. (1998). Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 102-103, 227-234.
- Sanchez, C., Salas, A.P., Brana, A.F., Palomino, M., Pineda-Lucena, A., Carbajo, R.J., Mendez, C., Moris, F., and Salas, J.A. (2009). Generation of potent and selective kinase inhibitors by combinatorial biosynthesis of glycosylated indolocarbazoles. *Chemical communications*, 4118-4120.
- Segrelles, C., Lu, J., Hammann, B., Santos, M., Moral, M., Cascallana, J.L., Lara, M.F., Rho, O., Carbajal, S., Traag, J., *et al.* (2007). Deregulated activity of Akt in epithelial basal cells induces spontaneous tumors and heightened sensitivity to skin carcinogenesis. *Cancer research* 67, 10879-10888.
- Williamson, N.R., Fineran, P.C., Gristwood, T., Chawrai, S.R., Leeper, F.J., and Salmond, G.P. (2007). Anticancer and immunosuppressive properties of bacterial prodiginines. *Future microbiology* 2, 605-618.

Índice

1.- INTRODUCCIÓN	pág.1
1.1 EL TEJIDO EPITELIAL	pág.1
1.1.1 El epitelio oral	pág.1
1.1.2 Diferenciación y marcadores	pág.3
1.2 EL CÁNCER	pág.3
1.2.1 Muerte celular en cáncer	pág.5
1.2.2 Vascularización en tumorigénesis	pág.7
1.2.3 Carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC)	pág.9
1.2.3.1 Alteraciones moleculares en CECC	pág.10
1.2.3.2 Terapias para el tratamiento de CECC	pág.12
1.2.3.3 Nuevos compuestos con actividad antitumoral	pág.14
1.2.3.4 Modelos animales de CECC	pág.15
1.3 CÉLULAS MADRE	pág.16
1.3.1 Células madre tumorales	pág.17
1.4 BIOCHIPS DE EXPRESIÓN GÉNICA Y CÁNCER	pág.19
2.- OBJETIVOS	pág.21
3.- MATERIALES Y MÉTODOS	pág.23
3.1 MODELOS ANIMALES DE CECC	pág.23
3.1.1 Extracción de ADN genómico y genotipado	pág.23
3.2 CULTIVO DE QUERATINOCITOS ORALES	pág.24
3.2.1 Ensayos de supervivencia a inhibidores del desarrollo tumoral	pág.25
3.2.1.1 XTT	pág.25
3.2.1.2 Microscopía óptica	pág.25
3.2.1.3 Inmunofluorescencia de células	pág.26
3.2.1.4 Ciclo celular	pág.26
3.3 INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS ORALES EN RATONES INMUNODEFICIENTES	pág.27
3.3.1 Inhibidores de crecimiento tumoral	pág.28
3.3.2 Recolección de muestras histológicas	pág.29
3.3.3 Técnicas de inmunodetección	pág.29
3.3.3.1 Inmunofluorescencia	pág.29

3.3.3.2 Inmunohistoquímica	pág.30
3.4 CITOMETRÍA DE FLUJO	pág.30
3.4.1 Actividad Aldehido Deshidrogenasa	pág.30
3.4.2 Side population (SP)	pág.31
3.4.3 Separación celular e inyección de células SP en ratones desnudos	pág.32
3.5 WESTERN BLOT	pág.32
3.6 ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA	pág.34
3.6.1 Extracción de ARN total	pág.34
3.6.2 Análisis de biochips de expresión génica	
3.7 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	pág.35
4.- RESULTADOS	pág.37
4.1 CAPACIDAD TUMORIGÉNICA <i>IN VIVO</i> DE LOS QUERATINOCITOS ORALES wt, myrAkt, Trp53 ^{ΔCE} Y myrAkt;Trp53 ^{ΔCE}	pág.37
4.1.1 Las células myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} , Trp53 ^{ΔCE} y myrAkt generan tumores al ser inyectadas en los flancos de ratones inmunodeficientes	pág.37
4.1.2 Las células myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} y Trp53 ^{ΔCE} producen tumores muy indiferenciados y agresivos	pág.38
4.1.3 La capacidad tumorigénica <i>in vivo</i> de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} es independiente de la presencia de fibroblastos	pág.39
4.2 EFECTO DE INHIBIDORES DE CRECIMIENTO TUMORAL EC70124 Y PRODIGIOSINA EN CULTIVOS DE QUERATINOCITOS ORALES	pág.41
4.2.1 Efecto sobre la supervivencia celular	pág.41
4.2.2 Efecto sobre la vía de PI3K/Akt	pág.48
4.3 EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE CRECIMIENTO TUMORAL EC70124 Y PRODIGIOSINA EN TUMORES GENERADOS POR LA INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS ORALES myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} EN RATONES INMUNODEFICIENTES	pág.50
4.3.1 Los compuestos EC70124 y Prodigiosina inhiben el crecimiento tumoral	pág.50
4.3.2 Efecto sobre la vía de PI3K/Akt	pág.52
4.3.3 Los compuestos EC70124 y Prodigiosina reducen la vascularización de los tumores	pág.53

4.4 IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES DE CÉLULA MADRE TUMORAL EN LOS QUERATINOCITOS myrAkt;Trp53 ^{ΔCE}	pág.55
4.4.1 Los queratinocitos wt y myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} contienen una subpoblación de células con características de <i>side population</i> (SP)	pág.55
4.4.2 Las células identificadas como SP tienen una mayor capacidad tumorigénica	pág.57
4.4.3 Efecto de las drogas EC70124 y Prodigiosina sobre la SP	pág.58
4.5 ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE QUERATINOCITOS ORALES wt Y myrAkt;Trp53 ^{ΔCE}	pág.59
4.5.1 Diferencias de expresión génica entre células wt y myrAkt;Trp53 ^{ΔCE}	pág.59
4.5.2 Diferencias de expresión génica en células myrAkt;Trp53 ^{ΔCE} tras el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina	pág.61
4.5.3 Estudio de la transición epitelio-mesénquima	pág.63
4.5.4 Estudio de la angiogénesis	pág.66
4.6 ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE TUMORES GENERADOS TRAS LA INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS myrAkt;Trp53 ^{ΔCE}	pág.69
4.6.1 Diferencias de expresión génica en tumores tras el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina	pág.70
4.6.2 Estudio de la transición epitelio-mesénquima	pág.71
4.6.3 Estudio de la angiogénesis	pág.73
5.- DISCUSIÓN	pág.75
5.1 MyrAkt;Trp53 ^{ΔCE} como modelo de CECC	pág.75
5.2 Efecto de EC70124 y Prodigiosina sobre la supervivencia y la vía de PI3K/Akt en queratinocitos orales.	pág.78
5.3 EC70124 y Prodigiosina como inhibidores tumorales in vivo	pág.81
6.- CONCLUSIONES	pág.85
7.- REFERENCIAS	pág.87
8.- ANEXO	pág.99

1.- Introducción

1.1 EL TEJIDO EPITELIAL

El epitelio representa uno de los tejidos principales del organismo, constituyendo la epidermis y el revestimiento de las vías respiratorias, el tracto digestivo y el genitourinario así como la pared de los vasos sanguíneos y linfáticos. Existen fundamentalmente dos tipos de epitelio: el de revestimiento y el glandular. Ambos tipos de epitelio desempeñan distintas funciones como son la de protección, la secretora, la de absorción de sustancias nutritivas y la preservación del agua y las sales del organismo, la función sensorial y una función lubricante (Wheater 1996). Las células del epitelio se encuentran fuertemente unidas entre sí mediante especializaciones del citoesqueleto. A su vez, el epitelio se relaciona con el tejido conectivo a través de la membrana basal, una estructura acelular compuesta de colágeno y glucoproteínas, que proporciona un soporte estructural y regula el intercambio de nutrientes y metabolitos.

El epitelio de revestimiento se clasifica tradicionalmente atendiendo a sus características morfológicas:

- Según el número de capas celulares diferenciamos el epitelio simple, con una sola capa de células, y epitelio estratificado, compuesto de varias capas.
- Según la morfología de sus células, podemos diferenciar epitelio plano (en el caso del epitelio estratificado las células son cuboidales en la capa basal y se van aplanando hacia el exterior del epitelio), cuboidal o columnar.
- Atendiendo a la presencia de especializaciones en su superficie como los cilios o queratina.

Por tanto, según esta clasificación, podemos definir por ejemplo al paladar duro como epitelio estratificado plano queratinizado.

1.1.1 El epitelio oral

Se trata del epitelio que recubre toda la cavidad oral y se denomina también mucosa oral. Es un epitelio estratificado plano que puede estar queratinizado en las áreas más expuestas a la fricción. Está formado por un número variable de capas celulares que exhiben una transición desde las células cuboidales de la capa basal, fuertemente unidas a la

membrana basal y con capacidad proliferativa, hasta las células planas de la superficie. En este proceso las células maduran, pierden su capacidad de proliferar y por último degeneran (Fig. 1). En el caso del epitelio queratinizado, las células de las últimas capas se van cargando de queratinas que les aportan gran resistencia mecánica. Toda la mucosa oral descansa sobre un tejido conjuntivo denso denominado lámina propia (Wheater 1996).

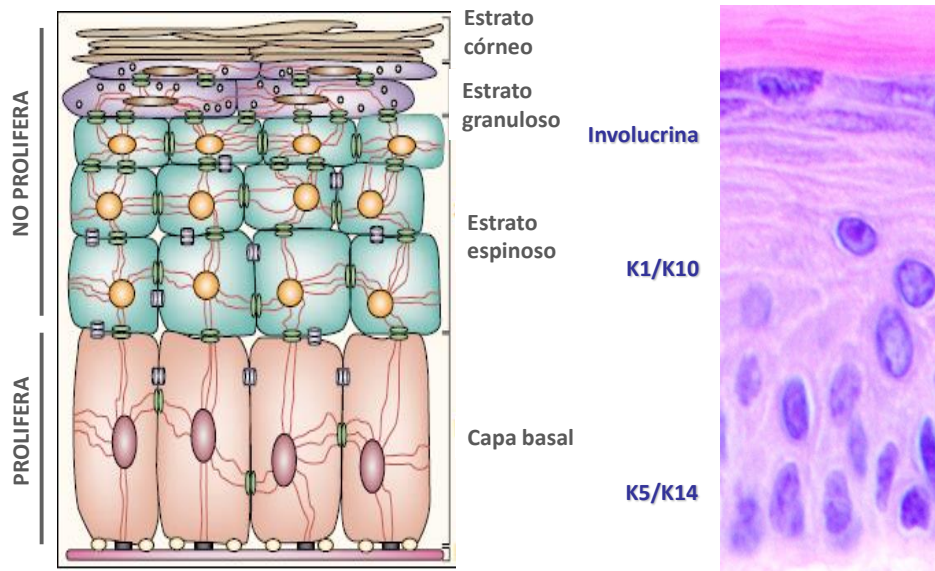


Figura 1.- Estructura del epitelio epidérmico. En el epitelio estratificado plano queratinizado los queratinocitos se organizan en cuatro estratos (desde la lámina basal: la capa basal, el estrato espinoso, el granuloso y el córneo). Se indican, en azul, las queratinas que se expresan en cada estrato tanto en epidermis como en el epitelio oral del paladar (Hematoxilina y eosina (en adelante H/E) 100X). Estas queratinas sirven como marcadores de cada capa o marcadores de diferenciación. Adaptado de (Fuchs and Raghavan 2002).

Histológicamente en la cavidad oral se diferencian diversos tipos de epitelio estratificado plano según su grado de queratinización:

- Ortoqueratinizado, con las cuatro capas típicas del epitelio estratificado queratinizado, esto es, capa basal y estratos espinoso, granuloso y córneo.
- Paraqueratinizado, cuya diferencia principal con el anterior se encuentra en el estrato córneo. Las células en este tipo de epitelio presentan núcleo y algunos orgánulos.
- No queratinizado, en el que no existe un estrato córneo ni granuloso. Se compone de una capa basal, una intermedia y una superficial de células aplanadas.

El epitelio queratinizado y paraqueratinizado se encuentra recubriendo la mucosa masticatoria, esto es paladar duro y encías. El epitelio no queratinizado recubre las mucosas de revestimiento como son por ejemplo las mejillas, labios y el paladar blando (Ferraris 2006).

1.1.2 Diferenciación y marcadores

El queratinocito en su proceso de diferenciación va migrando por las distintas capas del epitelio. Durante este proceso tienen lugar cambios en la expresión génica de las células epiteliales y por ende en la síntesis de las distintas proteínas que son características de cada capa del epitelio. Esta síntesis diferencial de proteínas puede utilizarse como indicador de cada capa, marcador del estado proliferativo del epitelio, o de eventos específicos como pueden ser la remodelación tras una herida o la transformación pretumoral (Fuchs 1995). La expresión de queratinas específicas influye en el queratinocito afectando a funciones celulares esenciales como su capacidad de proliferación, de transducción de señales o la apoptosis (Paramio and Jorcano 2002). Algunos de los marcadores característicos de un epitelio estratificado queratinizado son (Fig. 1):

- Las queratinas 5 y 14 (K5/K14), que se expresan en la capa basal, se usan como marcadores de células con capacidad proliferativa.
- Las queratinas 1 y 10 (K1/K10), en las capas inferiores del estrato espinoso, son marcadores de diferenciación temprana.
- La involucrina se expresa en capas superiores y se considera un marcador de diferenciación más avanzada.

1.2 EL CÁNCER

La frecuencia de aparición de tumores en los distintos tipos celulares y tejidos del organismo depende, entre otros factores, de la tasa de renovación de los mismos o de su exposición a carcinógenos externos. En este sentido, el epitelio, al recubrir toda la superficie corporal, tanto externa como interna, es un tejido sometido a un constante desgaste y permanente renovación que está expuesto a las agresiones del medio externo. Esta es la causa principal de que el 80 % de los tumores que se producen sean de origen epitelial, siendo el cáncer de piel una de las enfermedades con mayor prevalencia a nivel mundial (Parkin 1998).

En organismos pluricelulares los procesos de crecimiento, proliferación y muerte celular se encuentran en equilibrio y están sometidos a un estricto control. Cuando se da un desequilibrio entre estos procesos generalmente se producen distintas alteraciones patológicas, entre ellas el cáncer. El cáncer se caracteriza por un ciclo celular descontrolado y la proliferación excesiva de las células. Se trata de un proceso secuencial en el que las células

van adquiriendo alteraciones genéticas que las conducirán a la transformación tumoral. Los genes implicados en el desarrollo del cáncer son aquellos cuya función está relacionada con los procesos de regulación de la proliferación, la apoptosis o reparación del ADN y se clasifican en: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes implicados en la reparación del ADN (Hanahan and Weinberg 2000, Hanahan and Weinberg 2011).

Los proto-oncogenes codifican para proteínas implicadas en la proliferación celular y/o la inhibición de la apoptosis, es el caso de la kinasa Akt (PKB) cuya actividad confiere a la célula capacidades pro-proliferativas y anti-apoptóticas (Cicenas 2008). La expresión y actividad de los proto-oncogenes está sometida a un estricto control, puesto que la activación anómala de estos genes puede conducir a la proliferación y supervivencia celulares sin atender a control alguno (en estas circunstancias pasan a denominarse oncogenes). Los genes supresores de tumores codifican para proteínas implicadas en el correcto progreso a través de las distintas fases del ciclo celular o en la inducción de apoptosis cuando hay daño genómico que no se puede reparar, es el caso de p53, que se induce en respuesta al daño celular y promueve la parada del ciclo y la inducción de apoptosis o la entrada en senescencia (Vogelstein, Lane et al. 2000). En general, el comportamiento de los oncogenes es dominante, mientras que en el caso de los genes supresores de tumores es necesario que ambos alelos del gen estén alterados para que la pérdida de la función sea completa. Además existen otros procesos que juegan un importante papel en el desarrollo tumoral. Los mecanismos de muerte celular funcionan como barreras para los procesos cancerosos, mientras que el desarrollo de una vasculatura adecuada permite el crecimiento de los tumores (Fig. 2) (Hanahan and Weinberg 2000, Hanahan and Weinberg 2011).

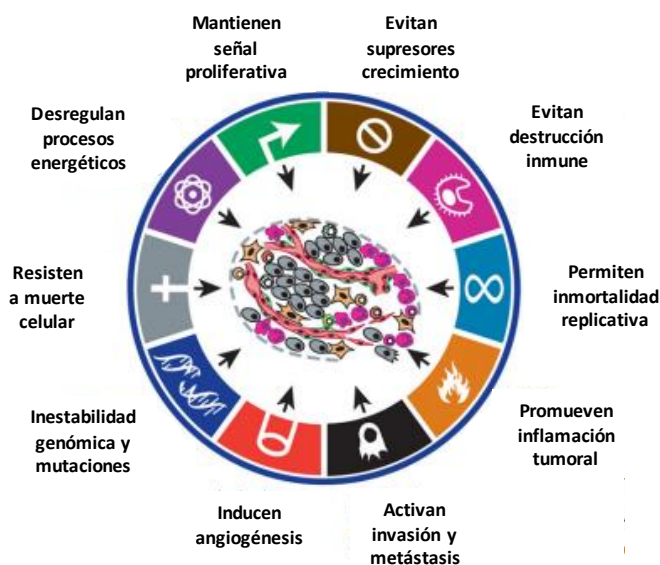


Figura 2.- Capacidades necesarias para el crecimiento, mantenimiento y progresión tumoral. Los tumores necesitan adquirir a lo largo de su desarrollo todas las capacidades que se indican, independientemente del mecanismo por el que las consigan. Adaptado de (Hanahan and Weinberg 2011)

1.2.1 Muerte celular en cáncer

Los mecanismos de muerte celular programada son esenciales para el desarrollo y la supervivencia de los organismos, pero además, tienen importantes implicaciones en los procesos neoplásicos, muchas de ellas todavía por dilucidar. La apoptosis es un programa de muerte celular complejo que está estrechamente regulado. Distintas señales bioquímicas llevan a cambios morfológicos de la célula y finalmente a su muerte. Estos cambios incluyen formación de vesículas en la membrana, contracción de las células, condensación de la cromatina y la fragmentación internucleosomal del ADN. Las caspasas son las moléculas efectoras del proceso de muerte celular por apoptosis, un mecanismo que se puede desencadenar principalmente a través de dos rutas moleculares: la vía extrínseca (mediante receptores de muerte) y la vía intrínseca (a partir de la mitocondria) (Ashkenazi and Dixit 1998, Shi 2002). La unión de ligandos a los receptores de muerte celular de membrana (que inducen a Fas, TNFR o TRAIL) inicia una cascada de señalización que comienza con el reclutamiento de proteínas adaptadoras junto con la activación de la caspasa 8 que, a su vez, activará a las caspasas efectoras, principalmente la caspasa 3, pero también la 6 y la 7 (Ashkenazi and Dixit 1998). De hecho, la activación de caspasa 3 se usa comúnmente como marcador de la inducción de apoptosis. Por otro lado, la vía intrínseca está mediada principalmente por eventos moleculares que ocurren en la mitocondria. A partir de la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria (por acción de proteínas de la familia de Bcl-2) se precipita la muerte celular, mediante la pérdida de funciones mitocondriales esenciales para la supervivencia, o la liberación de moléculas como el citocromo c (que induce a apoptosis a través de la activación de caspasa 9 y la consiguiente activación de las caspasas efectoras) o AIF (capaz de inducir apoptosis de forma independiente de caspasas) (Susin, Daugas et al. 2000, Green and Kroemer 2004).

Se han identificado diversas proteínas implicadas en tumorigénesis, entre ellas Akt y NF- κ B, que son reguladores negativos de la apoptosis. En concreto se sabe que Akt es capaz de inhibir directamente a la caspasa 9, a FoxO1, a Bim y a Bax (todos ellos inductores de apoptosis), y que, por otro lado, puede activar a XIAP (antiapoptótico) e inhibir a p53 a través de MDM2 (Fig. 3). Además Akt puede inducir la activación de IKK (regulador positivo de NF- κ B). NF- κ B activa genes antiapoptóticos como XIAP o Bcl-XL (Zong, Bash et al. 1998, Wang, Wang et al. 2002, Downward 2004). Existen otras proteínas con actividad proapoptótica, como p53, que es capaz de inducir el proceso de muerte celular mediante la liberación de citocromo

c de la mitocondria (mediado por Bax) e inhibir a Bcl-2 y Bcl-XL (Schuler, Bossy-Wetzel et al. 2000, Amaral, Xavier et al. 2010) (Fig. 3). La activación de mecanismos encaminados a inhibir la apoptosis o la inactivación de mecanismos que la promueven es muy frecuente en el proceso de malignización y determina que muchos tumores sean resistentes a determinadas terapias antitumorales. Es por ello que muchas investigaciones están centradas en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que sean capaces de promover la apoptosis en las células tumorales (Hunter, LaCasse et al. 2007, Sparano, Moulder et al. 2009, Huang, Ren et al. 2011).

El proceso de autofagia, también conocido como macroautofagia, es un proceso dinámico y genéticamente regulado, asociado a la formación de autofagosomas. Los fagosomas son vesículas citoplasmáticas de doble membrana capaces de engullir a distintos componentes celulares (orgánulos y proteínas) así como a patógenos intracelulares y, una vez completos, se unen a lisosomas formando autolisosomas que degradarán su contenido. Las proteínas de la familia ATG tienen un papel principal en el proceso de autofagia desde su iniciación hasta la formación del autofagosoma. De esta manera, la proteína LC3 (homólogo en mamíferos de ATG8) es clave en el proceso de generación del autofagosoma. Esta proteína una vez activada por ATG7 se conjuga con fosfatidiletanolamina reclutándose al autofagosoma en formación (Xie, Nair et al. 2008). Finalizado el proceso, LC3 se libera de su unión a fosfatidiletanolamina y pasa de nuevo al citoplasma. La inducción del mecanismo de autofagia se puede seguir mediante la detección de la forma lipídada de la proteína LC3. Así mismo, la vía PI3K/Akt/mTOR ha demostrado ser un regulador negativo del proceso de autofagia (Hrzenjak, Kremser et al. 2008, Wang, Wei et al. 2012). Akt es capaz de activar a mTORC1 (complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos, del inglés *mammalian target of rapamycin complex 1*), que es un inhibidor del proceso, y de inhibir a p53 (un inductor de autofagia) a través de MDM2 (Fig. 3).

La autofagia se puede desencadenar en respuesta a la falta de nutrientes (Mizushima, Yamamoto et al. 2004), como mecanismo inmune para la destrucción de patógenos intracelulares (Levine, Mizushima et al. 2011), como mecanismo de reparación celular (Cuervo, Bergamini et al. 2005) y como mecanismo de muerte celular programada (Tsujiimoto and Shimizu 2005). En cuanto al papel de la autofagia en el cáncer existen hipótesis encontradas. Mientras algunos estudios apuntan que la autofagia puede ser un mecanismo inductor de la muerte celular mediada por el tratamiento con drogas antitumorales (Milano, Piao et al. 2009, Voss, Senft et al. 2010), otros lo consideran un mecanismo de supervivencia y de resistencia usado por las células cancerosas frente al estrés inducido por radio y quimioterapia (Apel,

Herr et al. 2008, Shingu, Fujiwara et al. 2009). En este sentido, se ha comprobado que la inhibición de la autofagia junto con la vía de PI3K/Akt induce apoptosis y reduce la progresión tumoral o el crecimiento celular en diversos tipos de cánceres y en líneas celulares tumorales (Degtyarev, De Maziere et al. 2008, Lamoureux and Zoubeidi 2013, Shin, Lee et al. 2013).

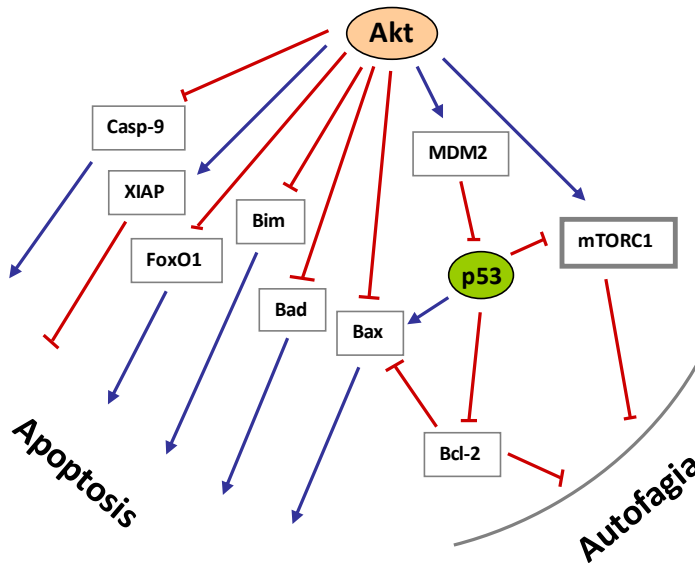


Figura 3.- Regulación de las vías de apoptosis y autofagia por Akt y p53. Akt y p53 son antagonistas en la regulación que ejercen sobre los mecanismos de apoptosis y autofagia. A través de varios mediadores moleculares, Akt es un regulador negativo de ambos mecanismos mientras que p53 es un regulador positivo de los mismos. La flecha azul indica activación y la línea roja indica represión.

1.2.2 Vascularización en tumorigénesis

Los tumores sólidos necesitan para su crecimiento la formación de nuevos vasos sanguíneos que les aporten los nutrientes y el oxígeno necesarios, y que permitan el desecho de catabolitos. Durante el desarrollo tumoral se produce un desequilibrio entre los efectos de moléculas activadoras e inhibidoras de la angiogénesis. Destacan entre las moléculas activadoras el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), IL-8, TGF- β , TNF- α y PDGF. Las moléculas inhibidoras más importantes son la angiostatina, endostatina, TSP-1 e IL-12 (Carmeliet and Jain 2000). Dentro de las señales proangiogénicas, la más potente es la del VEGF, una señal que aparece en las etapas más tempranas del desarrollo tumoral (Kerbel 2008) y en respuesta principalmente a la hipoxia que se produce en los tumores sólidos (Semenza 2010). La sobreexpresión de VEGF junto con otros factores proangiogénicos induce la formación, a partir de células endoteliales, de nuevos vasos sanguíneos en los tumores. Sin embargo, estos vasos sanguíneos son anormales en muchos aspectos: se encuentran dilatados, son tortuosos y de forma sacular, con un exceso de ramificaciones y de conexiones intravasculares (Gazit, Baish et al. 1997, Nagy, Chang et al. 2009, Kim, Chung et al. 2010). Además, tanto las células endoteliales como las perivasculares, que rodean y dan soporte al

endotelio, tienen morfología y estructuración anormales con uniones más débiles que las observadas en vasos de tejidos normales (Hashizume, Baluk et al. 2000, Morikawa, Baluk et al. 2002) (Fig. 4). Estas características hacen que la vasculatura tumoral sea hiperpermeable a proteínas y otras sustancias del plasma (Jain 2005), y que se facilite la extravasación de células hacia el torrente sanguíneo así como la intravasación hacia la matriz tumoral de células del endotelio (favoreciendo a su vez la formación de nuevos vasos (Morikawa, Baluk et al. 2002)). La distribución heterogénea de la vasculatura así como sus características anatómicas anormales, llevan a una alta concentración de proteínas del plasma en el interior del tumor que conlleva una elevada presión osmótica. Esta presión lleva al colapso de vasos sanguíneos en algunas regiones, produciendo un ambiente tumoral de hipoxia y acidosis (Helmlinger, Yuan et al. 1997). La hipoxia promueve el fenotipo maligno de las células cancerosas, la transición epitelio-mesénquima (favoreciendo su invasividad y la metástasis), y la resistencia a terapias (Wouters and Brown 1997, Harris 2002, Pennacchietti, Michieli et al. 2003). Además, el pobre suministro de sangre en muchas zonas del tumor impide la correcta distribución de muchos fármacos antitumorales (Jain 1989, Tong, Boucher et al. 2004).

Inicialmente, la terapia antiangiogénica se planteó con el objetivo de reducir la formación de vasos sanguíneos en el tumor, disminuyendo el aporte de sangre e inhibiendo así el crecimiento del mismo. De hecho, la terapia con anticuerpos monoclonales anti-VEGF se mostró efectiva en ensayos preclínicos (Warren, Yuan et al. 1995). Sin embargo, su éxito ha sido escaso para el tratamiento de tumores sólidos humanos (Jain, Duda et al. 2006). Por otro lado, el tratamiento con quimioterapia en combinación con anti-VEGF ha demostrado ser exitoso en la mejora de supervivencia de pacientes con varios tipos de cáncer (Sandler, Gray et al. 2006, Saltz, Clarke et al. 2008). Este efecto sinérgico de la terapia antiangiogénica sobre la mejora del tratamiento quimioterapéutico se puede explicar mediante el concepto de la *normalización vascular* (Jain 2005) (Fig. 4): la terapia antiangiogénica estaría corrigiendo las anomalías en la estructura y función de la vasculatura del tumor con la mejora del aporte sanguíneo a todas las regiones del mismo consiguiendo una mejor distribución del fármaco (Jain 2001). Además estaría normalizando el microambiente tumoral, esto es, reduciendo la hipoxia y la acidosis y por tanto la agresividad del tumor (Jain 2005). Se sabe también que varias drogas antitumorales pueden tener un efecto normalizador de la vasculatura tumoral mediante la inhibición de la vía de PI3K/Akt/mTOR (Qayum, Muschel et al. 2009), activadora de procesos de hipoxia y angiogénesis.

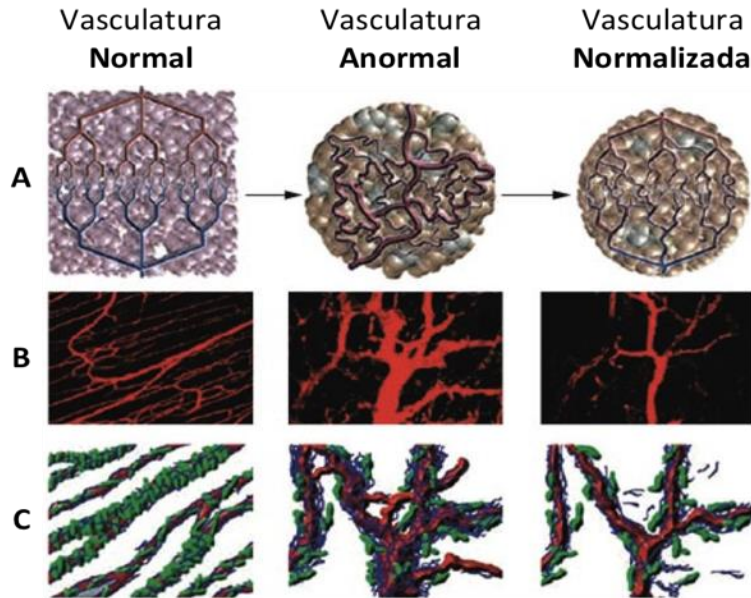


Figura 4.- Normalización vascular en tumores en respuesta a terapia antiangiogénica. (A) La vasculatura tumoral es estructural y funcionalmente anormal. Se ha propuesto que determinadas terapias pueden mejorar ambos aspectos. (B) Cambios en la vascularización inducida por el bloqueo de VEGFR2. Microscopía de dos fotones de los vasos del músculo esquelético a la izquierda, de un carcinoma de colon a día 0 de tratamiento con un anticuerpo específico contra VEGFR2 en el centro y a día 3 de tratamiento a la derecha. Las terapias antiangiogénicas mejoran inicialmente la vasculatura tumoral, sin embargo, tratamientos antiangiogénicos prolongados o agresivos pueden afectar a esta vasculatura reduciéndola y haciéndola resistente a otros tratamientos y dificultando el suministro de oxígeno y fármacos al tumor. (C) Diagrama que representa los cambios que se producen en los componentes que recubren los vasos sanguíneos, los pericitos (en verde) y la lámina basal (en azul). Adaptado de (Goel, Duda et al. 2011).

1.2.3 Carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC)

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (en adelante CECC) son tumores de origen epitelial y constituyen el sexto tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial (Parkin 1998). Tienen una alta tasa de morbilidad así como una tasa de supervivencia entorno al 50 % a 5 años (Jemal, Siegel et al. 2007). El término CECC comprende tumores que se desarrollan en distintas localizaciones: en lengua, paladar, labios y epitelio oral, en la laringe, en la faringe y en la cavidad nasal. El consumo de alcohol y tabaco y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) son los principales factores de riesgo para padecer este tipo de cáncer. De hecho, en la actualidad se considera un subtipo de CECC a los tumores con infección por VPH (VPH⁺). Estos casos han aumentado en los últimos años y, a diferencia de los CECC en los que no existe infección por el virus, tienen una mayor incidencia en menores de 60 años y una mejor prognosis (Gillison, Koch et al. 2000). Además de los factores de riesgo exógenos, existen desórdenes genéticos como la Anemia de Fanconi que predisponen al desarrollo de CECC (Cloos, Spitz et al. 1996, Kutler, Auerbach et al. 2003).

1.2.3.1 Alteraciones moleculares en CECC

La exposición crónica a ciertos agentes carcinogénicos, como los anteriormente mencionados, puede causar mutaciones en distintos genes. La acumulación de mutaciones oncogénicas dará lugar al desarrollo de lesiones premalignas y en último término a carcinomas invasivos (Choi and Myers 2008). Dos de las vías de señalización más frecuentemente afectadas en este tipo de cáncer son la de p53 y la de PI3K/Akt/mTOR (Fig. 5). Se encuentran mutaciones en el gen de p53 en un porcentaje de entre el 60 % y el 70 % de los pacientes de CECC (Graveland, Golusinski et al. 2011). Además se ha observado que alteraciones en p53 son las responsables de la resistencia de estos tumores a la radioterapia (Skinner, Sandulache et al. 2012). En modelos preclínicos de CECC ha demostrado ser efectivo como terapia el reemplazo de la versión mutada de p53 por la original mediante el uso de adenovirus (Nemunaitis and Nemunaitis 2011). Así mismo se sabe que las alteraciones en la vía de PI3K/Akt/mTOR están relacionadas con la aparición y desarrollo de múltiples tipos de cáncer, incluido el cáncer oral (Tsui, Poh et al. 2009); de hecho, se ha detectado amplificación y/o mutación en el gen de PI3KCA (subunidad catalítica α de PI3K) en un 40 % de pacientes de CECC humanos (Moral and Paramio 2008). La activación de Akt se ha relacionado con radiorresistencia e hipoxia así como con proliferación celular (revisado en (Bussink, van der Kogel et al. 2008)). Además, Akt es un inductor del proceso angiogénico, esta quinasa es capaz de inducir la expresión de VEGF a través de 4E-BP1, así como la formación de óxido nítrico (un inductor de la angiogénesis) mediante la activación de eNOS (Nathan, Franklin et al. 1999, Zhang, Zhang et al. 2000, Karar and Maity 2011). En este sentido, se sabe que la expresión en un modelo animal de una forma permanentemente activa de Akt en queratinocitos contribuye a un aumento en su malignidad favoreciendo la respuesta angiogénica (Segrelles, Ruiz et al. 2004).

Estas evidencias apuntan como claros candidatos para el desarrollo de terapias dirigidas contra CECC a los miembros del eje de señalización PI3K/Akt/mTOR (Fig. 5). La enzima PI3K de clase I se activa generalmente mediante la asociación a través de sus dominios SH3 con residuos específicos de receptores tirosina quinasa fosforilados tras la unión de ligando y fosforila el fosfatidil inositol 4, 5 bifosfato (PIP_2) para transformarlo en fosfatidil inositol 3, 4, 5 trifosfato (PIP_3). La generación de PIP_3 en la membrana recluta a la quinasa Akt, que puede ser fosforilada en tres sitios que regulan su activación: en T308 por PDK1 (PDPK1), en S473 por mTORC2, y en S119 por CK2 (Di Maira, Salvi et al. 2005). La fosfatasa PTEN es un importante supresor tumoral que tiene la función de revertir el PIP_3 a PIP_2 y que se encuentra inactivada

con frecuencia en los CECC (Leemans, Braakhuis et al. 2011). Una vez activada, Akt fosforila a múltiples dianas moleculares induciendo supervivencia, síntesis de proteínas y crecimiento, así como proliferación celular e inhibiendo la apoptosis. Una de las dianas importantes de la quinasa Akt es mTORC1, un regulador clave de la vía PI3K/Akt (Hay and Sonenberg 2004). mTORC1 activa a 4E-BP1 y a p70S6K. 4E-BP1 además de estar implicado en síntesis proteica, es capaz de facilitar la progresión tumoral mediante la inducción de la traducción de VEGF (Nathan, Franklin et al. 1999, Freudlsperger, Burnett et al. 2011). p70S6K activa a la proteína ribosomal S6 que promueve la síntesis proteica. También puede inhibir la activación de PI3K en lo que constituye un mecanismo de retroalimentación negativa de la vía de PI3K/Akt/mTOR (Zhang, Gao et al. 2008, McCampbell, Broaddus et al. 2010). Por otro lado Akt fomenta supervivencia y proliferación celular mediante la inhibición de apoptosis y la promoción del ciclo celular a través de diversas moléculas implicadas en dichos procesos, como es el caso de la inhibición de p53 a través de MDM2 (Datta, Brunet et al. 1999, Ogawara, Kishishita et al. 2002, Skeen, Bhaskar et al. 2006).

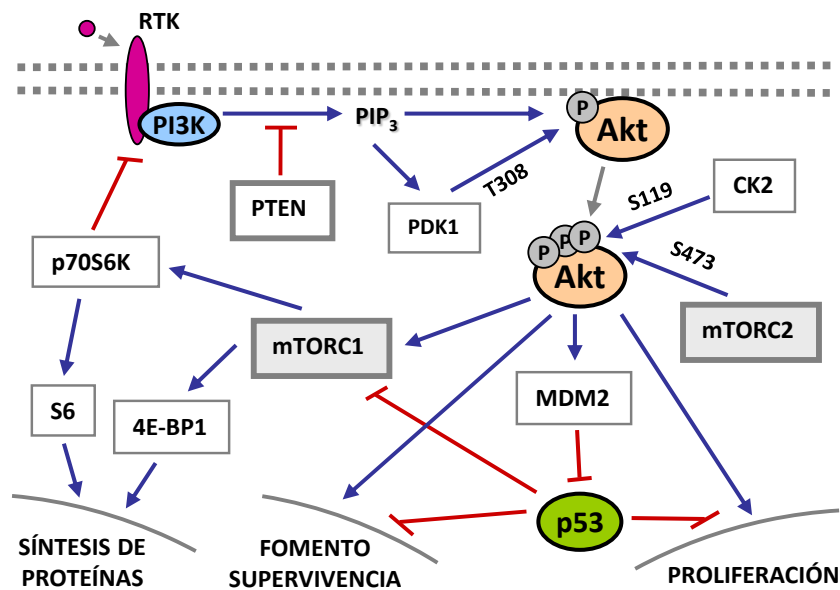


Figura 5.- Vía de PI3K/Akt/mTOR. Principales reguladores de la vía de PI3K/Akt/mTOR, junto con p53, y sus efectos sobre los procesos de síntesis de proteínas y crecimiento, supervivencia y proliferación celular. La flecha azul indica activación y la línea roja represión.

La infección por VPH se considera un evento oncogénico iniciador del CECC. Este subtipo de tumores representa alrededor del 30 % del total y expresa la forma salvaje de p53. Este hecho se debe al mecanismo de acción del virus, en concreto a la proteína oncogénica E6 del subtipo 16 de VPH, que es capaz de actuar como una ubiquitina ligasa que promueve la degradación de p53 (Wiest, Schwarz et al. 2002). Si bien los tumores VPH⁺ tienen mejor

prognosis, las bases moleculares de este comportamiento diferencial no son bien conocidas (Westra, Taube et al. 2008).

1.2.3.2 Terapias para el tratamiento de CECC

El tratamiento estándar para carcinomas escamosos de cabeza y cuello consiste en radioterapia combinada con cirugía. En algunos casos se incluye también la quimioterapia basada en cisplatino y en combinación con radioterapia. Uno de los principales problemas a los que se enfrentan tanto la clínica como los pacientes es la frecuente aparición de metástasis en los nódulos linfáticos del cuello y, en menor medida, en pulmones y/o hueso (de Bree, Deurloo et al. 2000). Otro aspecto importante a considerar en esta patología es el elevado riesgo de aparición de recurrencias locales y de tumores secundarios en zonas próximas a los tumores primarios, que contienen alteraciones genéticas o epigenéticas capaces de promover el desarrollo tumoral (Tabor, Brakenhoff et al. 2001). Para explicar este fenómeno se acuñó el término de cancerización de campo (del inglés *field cancerization*), que se refiere a las zonas adyacentes al tumor que no presentan anomalías macroscópicas evidentes y escapan a la intervención quirúrgica inicial, y que al presentar células con alteraciones oncogénicas pueden ser las responsables de la aparición de recurrencias y/o nuevos tumores primarios (Fig. 6). La elevada frecuencia de recaídas, unido al desarrollo de metástasis distales, dificulta en muchos casos el éxito de los tratamientos y hace imprescindible el estudio de las alteraciones implicadas en el origen y en el desarrollo de estos tumores que proporcionen nuevas dianas moleculares susceptibles de intervención terapéutica.

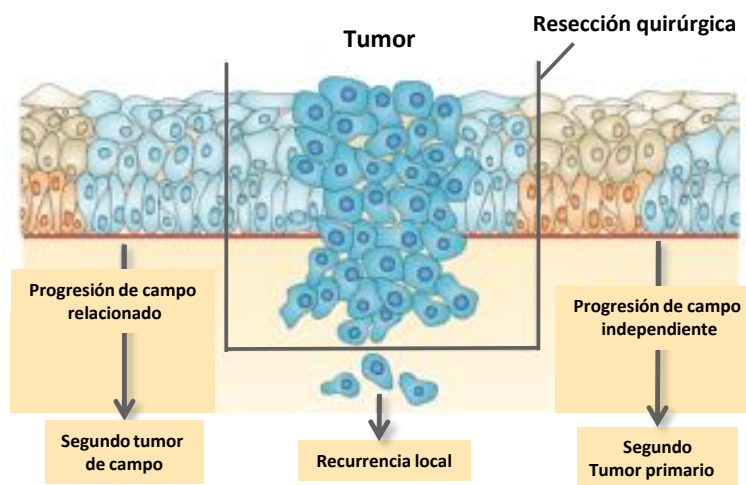


Figura 6.- Cancerización de campo y recurrencia local. La cancerización de campo se refiere a la existencia de alteraciones genéticas o epigenéticas que son procancerosas en las células epiteliales circundantes al tumor primario. Las alteraciones en esas células que no se eliminan por la cirugía son las responsables de la aparición de recurrencias locales y nuevos tumores primarios. Adaptado de (Leemans, Braakhuis et al. 2011).

Aunque se están evaluando nuevas aproximaciones terapéuticas (radioterapia fraccionada, radioterapia y quimioterapia combinada) (Baselga, Trigo et al. 2005, Bourhis, Lapeyre et al. 2006, Argiris, Ghebremichael et al. 2013), la mejora en la supervivencia global de los pacientes continúa siendo baja, entorno al 50 % (Leemans, Braakhuis et al. 2011). Dentro de la variedad de terapias dirigidas contra dianas específicas que se están considerando en la actualidad, una mayoría se centran en el eje molecular EGFR/PI3K/Akt/mTOR (Freudlsperger, Burnett et al. 2011). En uso clínico para el tratamiento de CECC se encuentra el anticuerpo monodonal contra EGFR *cetuximab* en combinación con quimio y radioterapia (Specenier and Vermorken 2013). Y en distintas fases de ensayos clínicos, varios inhibidores específicos de distintos miembros de la vía como PI3K (Garlich, De et al. 2008), PDK1 y Akt (Amornphimoltham, Sriuranpong et al. 2004). Una de las dianas de las terapias dirigidas más ampliamente estudiadas es mTOR. Como se ha comentado, mTOR se presenta en la célula en forma de dos complejos: mTORC1, sensible a la droga rapamicina, y mTORC2 insensible al compuesto. La rapamicina y sus análogos, por tanto, bloquean las funciones de Akt dependientes de mTORC1 y han dado resultados esperanzadores en ensayos preclínicos para su uso como fármacos antitumorales (Cassell, Freilino et al. 2012, Bu and Ji 2013, Gnant 2013). Sin embargo, los resultados en ensayos clínicos en fase I y II han puesto de manifiesto la existencia de tumores con resistencia a la rapamicina (Meric-Bernstam and Gonzalez-Angulo 2009). La base de esa resistencia podría estar en el mecanismo de control negativo por el cual la inhibición de mTORC1 conduce a un aumento en la activación de Akt a través de la inactivación del bucle de retroalimentación negativa mediado por p70S6K (Wang, Yue et al. 2007) (Fig. 7). Así, en algunos tumores la rapamicina y sus análogos conducirían a una hiperactivación de Akt que contribuiría a la resistencia de las células tumorales al tratamiento. En la actualidad se está estudiando la segunda generación de inhibidores de mTOR, estos inhibidores afectan a la actividad tanto del complejo mTORC1 como a la de mTORC2, bloqueando a la vez la vía de hiperactivación de Akt mediada por el bloqueo de mTORC1 y la activación directa de Akt por mTORC2 (Fig. 7) y muestran una mayor capacidad antiproliferativa que la rapamicina (Fiedler, Giaccone et al. 2011).

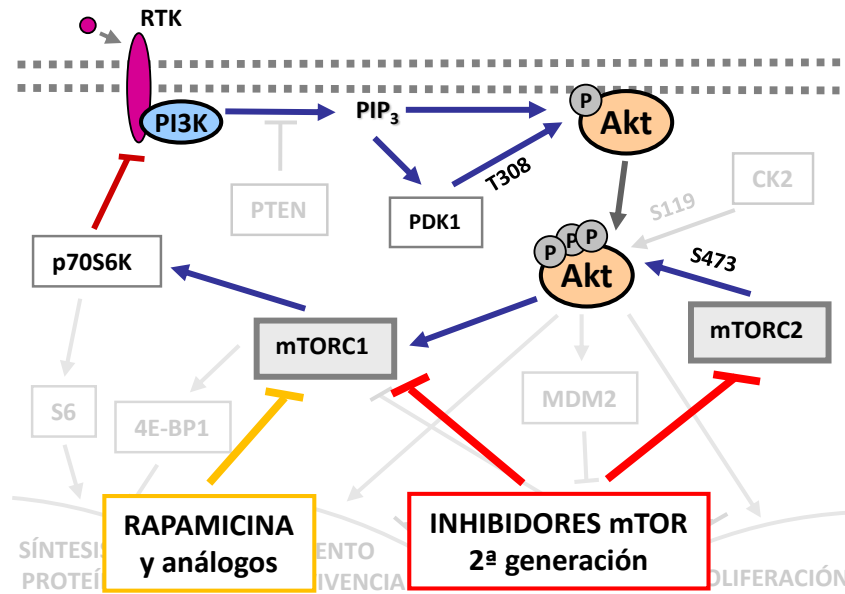


Figura 7.- Inhibidores de mTOR. La rapamicina y sus análogos inhiben al complejo mTORC1, bloqueando así las funciones de Akt dependientes del mismo. Sin embargo en algunos tumores puede darse resistencia a rapamicina debido a un aumento en la actividad de Akt que se produce por inactivación del bucle de retroalimentación negativa mediado por p70S6K. Los inhibidores de mTOR de segunda generación son capaces de bloquear la actividad de los complejos 1 y 2 de mTOR consiguiendo así una mejor inhibición de la vía.

1.2.3.3 Nuevos compuestos con actividad antitumoral

El compuesto EC70124 (desarrollado por EntreChem Biotechnology) es un derivado del antibiótico natural estaurosporina. Fue inicialmente identificado como un inhibidor de la quinasa IKK β (Sanchez, Salas et al. 2009), y ha demostrado también su capacidad para inhibir a otras quinasas relacionadas con tumorigénesis. Además, se ha observado en ensayos preclínicos que este inhibidor es capaz de inducir senescencia en células madre cancerosas de glioblastoma (Nogueira, Ruiz-Ontanon et al. 2011). La Prodigiosina pertenece a una familia de compuestos de origen bacteriano denominada prodigininas, las cuales poseen propiedades inmunosupresoras y anticancerosas (Williamson, Fineran et al. 2007). Se ha identificado a mTOR como una de las moléculas diana de las prodigininas, que son capaces de inhibir la activación de Akt mediada por mTORC1 y mTORC2 comportándose por lo tanto de modo similar a los inhibidores mTOR de segunda generación (Espona-Fiedler, Soto-Cerrato et al. 2012). Se ha observado además que la Prodigiosina es capaz de producir su efecto citotóxico independientemente del estado funcional de p53 (Soto-Cerrato, Vinals et al. 2007). Esta característica es una gran ventaja respecto a otros fármacos que necesitan de la actividad de p53 para llevar a cabo su función anticancerosa y que por lo tanto no resultan de utilidad para tratar los tumores en los que p53 está mutada o ausente. La Prodigiosina se encuentra en fase

de ensayos preclínicos (Smithen, Forrester et al. 2013) mientras que otro derivado sintético de la familia, el Obatoclax (desarrollado por GeminX Pharmaceuticals), se encuentra en fase II de ensayos clínicos (Paik, Rudin et al. 2011).

1.2.3.4 Modelos animales de CECC

El desarrollo de las tecnologías de manipulación genética en ratón ha permitido la generación de modelos animales de cáncer humano que están resultado claves a la hora de analizar los factores implicados en el inicio y desarrollo de estos tumores, ya sean espontáneos o inducidos. Así, conociendo la implicación de determinadas moléculas en la aparición y evolución del cáncer oral, se pueden desarrollar modelos animales que recapitulen alteraciones en dichas moléculas para así estudiar el papel que éstas juegan *in vivo*, resultando útiles como herramientas predínicas para el testado de nuevos fármacos. Hasta el momento existen pocos modelos murinos válidos para el estudio del CECC humano. Uno de los primeros en desarrollarse fue un modelo de displasias en lengua y esófago en el que se dirigió la expresión aumentada de ciclina D1 a epitelio orofaríngeo (Nakagawa, Wang et al. 1997). En estos ratones, era necesaria la pérdida de un alelo de p53 para que se desarrollen carcinomas invasivos (Opitz, Harada et al. 2002). Del mismo modo, era necesaria una mutación puntual en p53 para que los tumores benignos obtenidos en la cavidad oral de animales con el oncogén KrasG12 activado progresasen a carcinomas escamosos (Caulin, Nguyen et al. 2007). La expresión de forma inducible de este mismo oncogén en la capa proliferativa de los epitelios dio lugar a carcinomas escamosos metastáticos en la mucosa oral (Vitale-Cross, Amornphimoltham et al. 2004). Finalmente, existe un modelo de ratón en el que la delección de TGFβRII en combinación con la activación de los oncogenes Kras o Hras dio lugar a la aparición de CECC (Lu, Herrington et al. 2006).

Además de estos modelos, en nuestro laboratorio se han desarrollado dos modelos adicionales de tumores de cabeza y cuello. El modelo *BK5myrAkt* (en adelante: *myrAkt*) expresa una forma permanentemente activa de la quinasa Akt1 bajo el promotor de la queratina 5, por tanto su expresión se produce específicamente en la capa basal de epitelios estratificados. Estos animales desarrollaron lesiones orales benignas, principalmente leucoplasias y tricoepiteliomas, que rara vez progresaron a carcinomas agresivos (Segrelles, Lu et al. 2007). Esta evolución de lesiones a carcinomas se produjo con baja frecuencia, debido a la inducción de una senescencia prematura mediada por p53 (Moral, Segrelles et al. 2009) (Fig. 8). A raíz de estas observaciones, se desarrolló el modelo *BK5myrAkt;p53^{f/f};K14Cre* (en

adelante: $myrAkt;Trp53^{ACE}$) en el que a la activación permanente de Akt se le suma la inactivación de p53 por medio de la tecnología Cre-LoxP, también en la capa basal de epitelios estratificados. En estos animales, las lesiones orales sí progresaron con alta frecuencia a carcinomas agresivos en labio, epitelio oral, lengua o paladar. Esto se debe a que, en ausencia de p53, en las células con sobreactivación de Akt no se activa el programa de senescencia. Además estos tumores mostraron un aumento en la tasa de proliferación y en la angiogénesis, así como alteraciones moleculares similares a las encontradas en CECC humanos como activación de las vías de NF- κ B, Stat 3 y varios inductores de progresión del ciclo celular como ciclina D1, c-myc o β catenina (Moral, Segrelles et al. 2009). Estos estudios sugieren que el modelo $myrAkt;Trp53^{ACE}$ es una herramienta muy útil para el estudio de los tumores de cavidad oral y para ensayos preclínicos de terapias antitumorales.

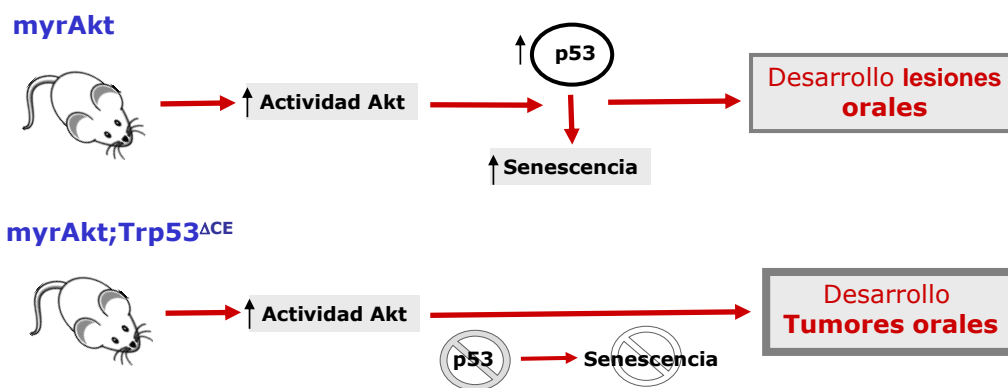


Figura 8.- Esquema de desarrollo tumoral de los modelos animales de CECC. Los animales transgénicos $myrAkt$ expresan una forma permanentemente activa de la quinasa Akt1 específicamente en la capa basal de epitelios estratificados. Esta alta actividad de Akt induce al desarrollo de lesiones orales que rara vez llegan a producir tumores. En el modelo $myrAkt;Trp53^{ACE}$, sin embargo, la falta de p53 en células con actividad permanente de Akt permite la malignización de esas lesiones orales.

Los modelos de animales modificados genéticamente permiten estudiar el efecto de mutaciones en genes concretos, pero el desarrollo de esos tumores en el animal suele ser lento y variable. Por otro lado los modelos de injertos o trasplantes de células o tejidos tumorales en ratones inmunodeficientes permiten un análisis rápido y reproducible de la respuesta al tratamiento con fármacos, si bien, el microambiente tumoral con un sistema inmune alterado puede no reflejar adecuadamente al de un tumor (Richmond and Su 2008).

1.3 CÉLULAS MADRE

Las células madre adultas son las responsables del mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Poseen un elevado potencial proliferativo y capacidad de autorrenovación,

generando otras células más comprometidas que darán lugar a una progenie diferenciada y manteniendo a su vez la propia población de células madre (Fig. 9). En la epidermis, son las principales responsables de su capacidad de continua regeneración y se localizan principalmente en una región de la zona inferior del folículo piloso denominada *bulge* (Cotsarelis, Kaur et al. 1999, Alonso and Fuchs 2003). Se encuentran también células madre adultas en la glándula sebácea (Horsley, O'Carroll et al. 2006) y en la epidermis interfolicular (Clayton, Doupe et al. 2007, Fuchs 2008, Kaur and Potten 2011). Existen marcadores moleculares que son capaces de identificar a estas células madre epidérmicas, entre los más importantes se encuentran CD34 y K15 (Cotsarelis 2006, Horsley, O'Carroll et al. 2006). Alguno de estos marcadores se ha relacionado con el desarrollo tumoral, es el caso de CD34 que se ha visto que es necesario para desarrollo de tumores de piel (Trempey, Morris et al. 2007). En algunos estudios, las células madre se identifican gracias a su carácter quiescente mediante las distintas técnicas de LRC (del inglés *label retaining cells*, células que retienen la marca) (Cotsarelis, Sun et al. 1990, Tumber, Guasch et al. 2004). La presencia de células madre en los epitelios orales no está tan ampliamente estudiada como en el caso de la epidermis. Varios trabajos apuntan a la existencia de células madre adultas repartidas por la capa basal del epitelio (Huang, Tao et al. 2009, Tang, Scognamiglio et al. 2013). Aunque no existen marcadores dados de célula madre adulta del epitelio oral, se han propuesto como útiles para su identificación la alta expresión de p63 y la mayor relación núcleo/citoplasma (Priya, Arpitha et al. 2011).

1.3.1 Células madre tumorales

Existen varias evidencias de que en varios tipos de cáncer reside una subpoblación de células madre que forman parte de su heterogénea población celular y que sería la responsable del desarrollo y mantenimiento tumoral. Estas células madre cancerosas tendrían capacidad tumorigénica, es decir, serían capaces de regenerar un nuevo tumor con las características del original al inyectar en un animal inmunodeficiente. Su origen podría estar en la acumulación de mutaciones en una célula madre adulta o en la adquisición de características de células madre en células progenitoras como consecuencia de las mutaciones. Estas mutaciones pueden provocar un aumento en las capacidades proliferativas o la evasión de las señales proapoptóticas de la célula madre adulta, todo ello sin perder su capacidad de autorrenovación (Dean, Fojo et al. 2005) (Fig. 9).

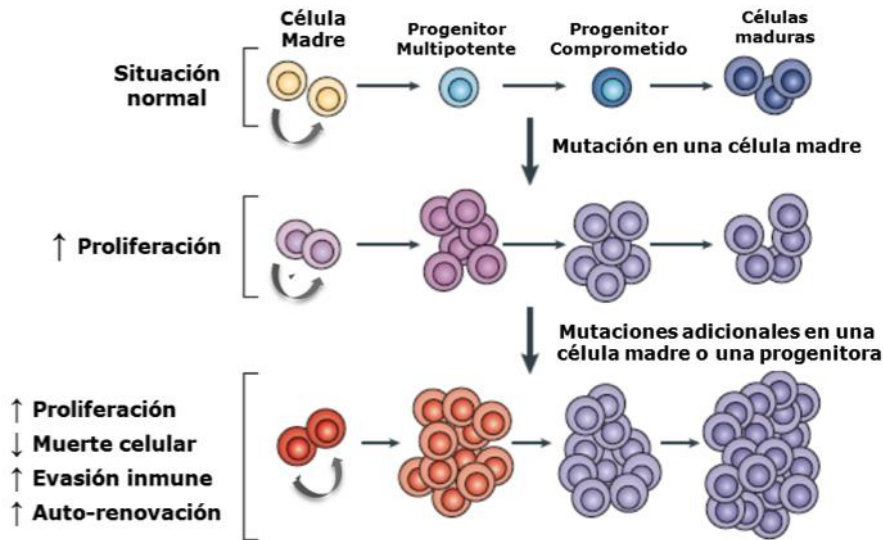


Figura 9.- Células madre tumorales. Las células madre normales dan lugar a progenitores multipotentes que a su vez darán lugar a progenitores comprometidos y células maduras diferenciadas. Mutaciones en estas células madre pueden producir un aumento de su proliferación favoreciendo la formación de lesiones premalignas. Mutaciones adicionales pueden aumentar aún más la capacidad proliferativa de estas células, disminuir su respuesta a señales proapoptóticas o capacitarlas para la evasión inmune, convirtiéndolas en células madre tumorales. Adaptado de (Dean, Fojo et al. 2005).

Normalmente se considera que las células madre tumorales son una pequeña parte de las células que componen el tumor. Esto se ha comprobado en tumores hematológicos (Bruce and Van Der Gaag 1963, Park, Bergsagel et al. 1971) y en diversos tumores sólidos como mama (Al-Hajj, Wicha et al. 2003), intestino (Zhu, Gibson et al. 2009), o en tumores cerebrales (Singh, Hawkins et al. 2004) por poner algunos ejemplos. Por el contrario, otros estudios han demostrado que las células madre tumorales podrían representar más del 25% de la población cancerosa, como es el caso del melanoma (Quintana, Shackleton et al. 2008).

Se han definido numerosos marcadores de superficie como posibles marcadores de célula madre cancerosa en diversos tumores sólidos humanos. Este es el caso de CD133 en tumores cerebrales (Singh, Hawkins et al. 2004), intestinales (Zhu, Gibson et al. 2009) y CECC (Zhang, Shi et al. 2010, Zhuang, Mo et al. 2013), CD44 para CECC (Prince, Sivanandan et al. 2007, Kidwai, Costea et al. 2013), o combinaciones de distintos marcadores que definen a la población de células madre tumorales, por ejemplo las células $CD44^+/CD24^-$ en el cáncer de mama (Al-Hajj, Wicha et al. 2003), o $CD34/CD133$ en modelos de CECC (Moral, Segrelles et al. 2009). También se conocen marcadores funcionales, como la enzima ALDH cuya niveles altos de expresión se asocian con una población de células madre cancerosas de CECC (Yu, Sim et al. 2013) entre otros tumores. Se sabe que las células madre adultas, así como las células

madre tumorales, poseen en su membrana plasmática, transportadores del tipo ABC capaces de excluir gran número de drogas del interior celular. La capacidad de las células madre tumorales de excluir algunos compuestos puede permitir también su identificación mediante citometría de flujo, se trata de la denominada *side population*, una subpoblación capaz de expulsar de su interior el colorante Hoechst 33342 (revisado en (Wu and Alman 2008)). Estas células se han identificado en varios tipos de tumores incluyendo CECC (Tabor, Clay et al. 2011) y cáncer de pulmón (Xia, Gou et al. 2013).

Las células madre cancerosas son responsables del mantenimiento del tumor y además están implicadas en los procesos metastáticos. Por otro lado, presentan una alta resistencia a terapias convencionales debido principalmente a su baja tasa proliferativa y a la expresión de genes MDR (del inglés *multidrug-resistance genes*, genes de multirresistencia a drogas) entre los que se encuentran los transportadores ABC (Visvader and Lindeman 2008, Tian, Zhang et al. 2012). Los marcadores de las células madre cancerosas permiten su identificación que es de vital importancia para la caracterización de estas poblaciones celulares y el desarrollo de estrategias terapéuticas novedosas dirigidas a su eliminación selectiva (Dean, Fojo et al. 2005).

1.4 BIOCHIPS DE EXPRESIÓN GÉNICA Y CÁNCER

Los biochips de ADN se basan en la propiedad que tienen los ácidos nucleicos para emparejarse (hibridar) entre secuencias complementarias. El ARN mensajero de una muestra biológica de interés se convierte a ADN copia mediante transcripción inversa. Se le añade una marca fluorescente y posteriormente se hibrida con un chip que contiene multitud de sondas compuestas por secuencias específicas de ADN que en su mayoría corresponden a genes concretos. Finalmente, la intensidad de la señal fluorescente de las sondas indica el nivel de expresión de cada gen.

Los biochips de expresión génica aportan una gran cantidad de información molecular a partir de una muestra biológica, susceptible de ser analizada, mediante la cuantificación de los niveles totales de ARN mensajero de su genoma completo (el transcriptoma). La información del transcriptoma de tumores humanos, en combinación con la historia clínica de los pacientes, permite una mejor clasificación de los subtipos tumorales y su diagnóstico, definir marcadores del desarrollo clínico de la enfermedad, la identificación de pacientes de

alto riesgo y la predicción de su respuesta clínica a determinados tratamientos (Han, Kioi et al. 2009, Burbelo, Bayat et al. 2012, Simons, Sikkema-Raddatz et al. 2012). En el caso de los CECC, el análisis de los patrones de expresión génica de muestras de pacientes con distinto comportamiento clínico permitió una nueva clasificación molecular de los mismos, mejorando tanto su diagnóstico como su tratamiento y posibilitando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (Chung, Parker et al. 2004). Este hito ha sido clave para la identificación de biomarcadores con relevancia clínica como son la señalización aberrante de las vías de MAPK o PI3K/Akt o la activación de la cascada de EGFR, consideradas hoy en día importantes dianas terapéuticas. Además, el análisis de patrones de expresión génica también permite una validación más precisa de los modelos murinos de cáncer como herramienta predinica para la terapia contra tumores humanos. (Garcia-Escudero and Paramio 2008).

2.- Objetivos

El objetivo global de la presente Tesis doctoral es caracterizar y evaluar el uso de un modelo de trasplante de queratinocitos orales procedentes de modelos murinos modificados genéticamente de CECC humanos para su uso como herramienta preclínica. Más específicamente, este objetivo global se puede dividir en seis objetivos concretos:

- Estudiar la capacidad tumorigénica *in vivo* de los queratinocitos orales de los modelos murinos wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}.
- Estudiar el efecto del tratamiento con los fármacos inhibidores EC70124 y Prodigiosina sobre la supervivencia y la vía de PI3K/Akt en los queratinocitos orales wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}.
- Estudiar la capacidad antitumoral *in vivo* de los fármacos EC70124 y Prodigiosina sobre tumores producidos por la inyección de células myrAkt;Trp53^{ΔCE} en ratones desnudos.
- Identificar marcadores de célula madre tumoral en los queratinocitos orales del modelo myrAkt;Trp53^{ΔCE}.
- Identificar mecanismos responsables de la tumorigenicidad de myrAkt;Trp53^{ΔCE}, así como del efecto de EC70124 y Prodigiosina sobre los queratinocitos orales tanto *in vitro* como *in vivo* mediante el análisis de su expresión génica.

3.- Materiales y métodos

3.1 MODELOS ANIMALES DE CECC

Los animales BK5myrAkt;Trp53^{ff};K14Cre (en adelante myrAkt;Trp53^{ACE}) se generaron en nuestro laboratorio cruzando ratones Trp53^{ff};K14Cre (en adelante Trp53^{ACE}) con ratones BK5myrAkt (en adelante myrAkt), obteniéndose los animales deseados en dos generaciones. Se realizaron subsiguientes retrocruces con ratones Trp53^{ACE} con el fin de enriquecer las líneas en el fondo genético FVB (Moral, Segrelles et al. 2009).

Los animales Trp53^{ACE} fueron generados en nuestro laboratorio (Martinez-Cruz et al., 2008) a partir de ratones Trp53^{ff} (cedidos por el Dr. Anton Berns, Netherlands Cancer Institute) que llevan insertadas secuencias loxP en los intrones 1 y 10 del gen Trp53 (Marino et al., 2000). El cruce de estos animales con ratones transgénicos que expresan la recombinasa Cre bajo la dirección del promotor de la queratina 14, K14Cre (Jonkers et al., 2001), da lugar a animales en los que se produce la delección de prácticamente todas las secuencias codificantes del gen *Trp53* en las células de la capa basal de los epitelios estratificados, donde la queratina 14 se expresa normalmente.

El ADN de myrAkt (Bellacosa et al., 1991), esto es el ADN copia del gen Akt1 acoplado a una secuencia de miristoilización del gen c-Src y precedido por la secuencia que codifica para el epítipo HA, fue insertado en un vector de expresión tras el promotor de la queratina 5 bovina, BK5 (Ramirez et al., 1994). La secuencia de miristoilización mencionada produce una forma permanentemente activa de la quinasa Akt1 (Segrelles et al., 2008). El promotor de K5 dirige la expresión de la proteína a la capa basal de epitelios estratificados. El transgén contiene también un intrón de la β -globina, el cual será utilizado para el genotipado de los animales.

3.1.1 Extracción de ADN genómico y genotipado

Se cortó el extremo final de la cola a ratones de 9-12 días, digiriéndose en 700 μ L tampón de lisis con proteinasa K (100 mM Tris-HCl pH 8,5, 5 mM EDTA, 0,2 % SDS, 200 mM NaCl y 100 mg/mL de proteinasa K) a 55 °C durante, como mínimo, 6 h con agitación. Una vez

digerido el tejido, se centrifugó a máxima velocidad para eliminar restos y se precipitó el ADN con un volumen igual de isopropanol. El ADN precipitado se lavó en etanol al 70 % para eliminar sales residuales y se resuspendió en 500 μ L de tampón TE (Tris-EDTA).

El genotipado de los animales se realizó por PCR a partir de 1 μ L de ADN genómico. Las condiciones fueron las siguientes:

- i) Mezcla de reacción: *GoTaq Hot Start Master Mix* 1x (Promega), oligonucleótidos 0,5 μ M (Tabla 1) y H₂O hasta un volumen total de reacción de 20 μ L.
- ii) Condiciones de reacción: 5 minutos a 94 °C, 29 ciclos de 30 s a 94 °C, 30 s a 58 °C, 50 s a 72 °C y 10 minutos a 72 °C.

Tabla 1.- Oligonucleótidos empleados para el genotipado de los animales *myrAkt;p53^{ACE}*.

Gen	Oligonucleótido	Secuencia (5' -> 3')	Gen del fragmento amplificado	Tamaño de banda (pb)
myrAkt	β -globina 1	TTCAGGGTCTTGTTTAGAATGG	β -globina	450
	β -globina 2	CCATAAGAATATTTCCACGCCA		
Cre	Cre 1	CGATGCAACGAGTGATGAGGTTTC	Cre	400
	Cre 2	GCACGTTCACCGGCATCAAC		
p53	p53 10F	AAGGGGTATGAGGGACAAGG	p53	431
	p53 10R	GAAGACAGAAAAGGGGAGGG		

Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa al 1,8 % en el tampón TBE 1X con 1 mg/mL de bromuro de etidio donde se corrieron a 100 V durante 20-30 min. La visualización de los fragmentos se realizó en un transiluminador de luz ultravioleta. Para determinar su tamaño se utilizó un marcador de bajo peso molecular (marcador IX, Roche).

3.2 CULTIVO DE QUERATINOCITOS ORALES

Los cultivos de queratinocitos se establecieron, tras varios pases, a partir de células aisladas de muestras de epitelio oral y paladar de animales adultos sanos de los genotipos salvaje (del término inglés wild type, en adelante wt), Trp53^{ACE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ACE}. Los tejidos orales se trataron con 1 U/mL de dispasa I (Roche) para separar dermis y epidermis. Esta última se disgregó mecánicamente y se trató con tripsina (Gibco) al 0,05 % para conseguir aislar los queratinocitos primarios. Las células se cultivaron en el medio CnT-24; un medio de cultivo específico para queratinocitos orales (CellNTec). De manera rutinaria, cuando la confluencia llegaba al 80 % se despegaban de la placa con tripsina al 0,05 % (Sigma) durante 10-12 minutos a 37 °C y se pasaban a una nueva placa con medio de plaqueo EMEM (Lonza)

con suero fetal quelado de iones calcio al 4 %, CaCl_2 a 0,2 mM y antibiótico/antimicótico (Gibco) al 1 %. Tras un mínimo de 6 h, para favorecer la adhesión de las células, se cambiaban de nuevo al medio de cultivo CnT-24. Todos los cultivos se mantuvieron a 37 °C en atmósfera con un 90 % humedad y CO_2 al 5 %.

3.2.1 Ensayos de supervivencia a inhibidores del desarrollo tumoral

3.2.1.1 XTT

Para realizar los ensayos de supervivencia se trataron queratinocitos orales en pases tempranos (alrededor de pase 20) de cada uno de los genotipos durante 24 y 48 h a distintas dosis de los inhibidores del desarrollo tumoral EC70124 y Prodigiosina. Las drogas fueron disueltas primero en DMSO y posteriormente en medio de cultivo CnT-24 a las distintas concentraciones. Como control se sembró siempre un cultivo en paralelo que se mantuvo con medio CnT-24 más el vehículo de la droga. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 40.000 queratinocitos por pocillo. Cuando llegaron a una confluencia de aproximadamente el 80 %, se sustituyó el medio de cultivo por concentraciones de 0, 0,5, 1, 1,5 y 2 μM de EC70124 y 0, 1, 5 y 10 μM de Prodigiosina a las que se expusieron durante 24 ó 48 h. La viabilidad celular se midió mediante ensayo colorimétrico usando un kit de proliferación y viabilidad celular (XTT, Cell proliferation kit II –Roche-). El método se basa en la adición en el medio de cultivo de una solución de sales de tetrazolio que son metabolizadas a formazán (un compuesto soluble y cuantificable a 450 nm). Este proceso solo ocurre en células viables y la cantidad de formazán en el medio correlaciona directamente con el número de células metabólicamente activas. A las 4 horas de incubación a 37 °C con esta solución, se midió la absorbancia a 450 nm. Cada concentración de droga se ensayó por sextuplicado y se hicieron tres réplicas del experimento.

3.2.1.2 Microscopía óptica

Para su estudio por microscopía óptica, las células se cultivaron en placas de 6 pocillos a una densidad de 150.000 células por pocillo y se trataron por duplicado y durante 24 h con EC70124 a 1 μM y Prodigiosina a 5 ó a 10 μM . Se tomaron fotografías del cultivo a las 2, a las 6 y a las 24 h. Además se hizo un ensayo de lavado de la droga, incubando las células con

EC70124 y Prodigiosina durante 2 h, lavando con PBS y dejando en medio de cultivo CnT-24 sin droga durante otras 22 h.

3.2.1.3 Inmunofluorescencia de células

Las células se cultivaron en portamuestras provistos de pocillos para el cultivo celular (*Chamber Slides* -BD Falcon-), a una concentración de 40.000 células por pocillo. Se trataron durante 6 h con 1 μ M de EC70124. Una vez semiconfluente el cultivo, se fijaron en paraformaldehído al 4 % en PBS y se permeabilizaron tratando durante 30 minutos con Triton X-100 (Sigma) al 0,2 % en PBS. Posteriormente se procedió a su marcaje incubándose con el anticuerpo primario anti-LC3b (Sigma) diluido a 1/1000 en PBS con BSA al 4 % durante toda la noche a 4 °C, se lavó 3 veces con PBS y se incubó con el anticuerpo secundario anti-rabbit-FITC (Jackson ImmunoResearch) diluido a 1/50 en PBS con BSA al 4 % durante 45 minutos a temperatura ambiente. Los cristales se montaron con *Mowiol* (Merck), al que se añadió DAPI a una concentración final de 10 μ g/ μ L para identificar los núcleos. La tinción se visualizó en un microscopio de fluorescencia (*Zeiss AxioPlan2 imaging*). La Prodigiosina, debido a su autofluorescencia en un amplio rango del espectro visible, no nos permitió analizar el marcador LC3 por este método.

3.2.1.4 Ciclo celular

El análisis de ciclo celular se realizó por citometría de flujo. Para ello, los queratinocitos orales de los genotipos wt, Trp53^{ACE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ACE} en pases tempranos se sembraron en placas de 6 pocillos a una densidad de 150.000 células por pocillo. Cuando las células llegaron a una confluencia de aproximadamente el 80 %, se añadieron las drogas a la concentración correspondiente o su vehículo. El compuesto EC70124 se ensayó a una concentración de 1 μ M y la Prodigiosina a 5 μ M. Las células se trataron durante 2 h, se lavaron con PBS y se las dejó en cultivo 22 h más con medio CnT-24 sin la droga. En un cultivo en paralelo, se trataron las células durante 6 h, se lavaron con PBS y se dejaron en cultivo sin droga durante 18 h más. En ambos casos, a las 24 h del inicio del tratamiento, se recogieron las células, tanto las adheridas al sustrato como las que estaban en suspensión. Se centrifugaron y se resuspendieron en etanol frío al 70 %, añadiéndolo gota a gota a la suspensión celular en agitación en *vortex*. Se fijaron durante un mínimo de 12 h a 4 °C. Posteriormente se centrifugaron y lavaron con PBS. Tras un segundo lavado, se resuspendieron en una solución

de DAPI a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y NP40 al 0,05 % en PBS. Para realizar el análisis se descartaron las células no viables, en base a su menor relación *Forward scatter/Side scatter* (en adelante FSC/SSC, el primero indica el tamaño de las células mientras que el segundo indica la complejidad celular) (Fig. 10a), así como las células agregadas midiendo el FSC frente al ancho de pulso (*Trigger Pulse Width*) (Fig. 10b). Finalmente se visualizó el perfil de ciclo de la población R1/R2, en base a la incorporación de DAPI, excitándolo a 405 nm y midiendo su fluorescencia a 450/50 nm (Fig. 10c) en un citómetro convencional (BD LSR™ Fortessa *cell analyzer*). El análisis del ciclo celular se realizó mediante el software *Cell cycle analysis tool*, *FlowJo 7.6*. Se realizaron dos ensayos con duplicados para cada muestra.

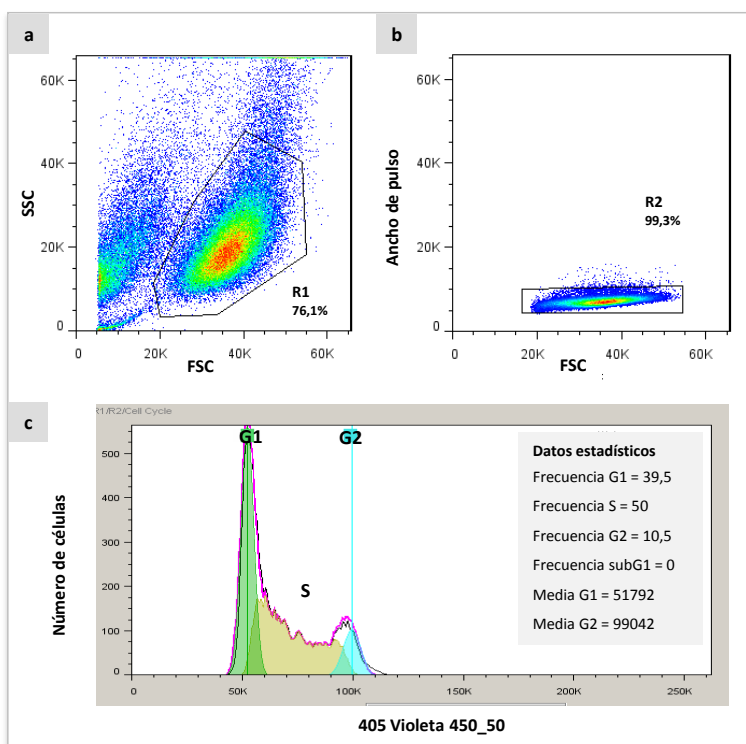


Fig. 10. Análisis de ciclo mediante citometría de flujo. (a) Selección de células viables por FSC/SSC. (b) Selección de células no agregadas por FSC/Ancho de pulso. (c) Modelo de análisis de ciclo celular de la población R1/R2 mediante histograma de fluorescencia a 450/50 nm frente al número de células. Datos de frecuencias en % y medias de intensidad de fluorescencia a 450/50 nm.

3.3 INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS ORALES EN RATONES INMUNODEFICIENTES.

Para los ensayos de tumorigénesis *in vivo* se emplearon queratinocitos orales de los genotipos wt, $\text{Trp53}^{\Delta\text{CE}}$, myrAkt y $\text{myrAkt};\text{Trp53}^{\Delta\text{CE}}$ en pasajes tempranos. Los queratinocitos en cultivo se tripsinizaron y resuspendieron en PBS a razón de 1×10^6 queratinocitos en un volumen de 100 μL . Ese volumen se mezcló a su vez con otros 50 μL de Matrigel (BD Biosciences) para un volumen total de inyección de 150 μL . Los ratones utilizados fueron hembras de cinco semanas de edad del genotipo Foxn1^{nu} (ratones desnudos o nu/nu). Estos ratones presentan una mutación en el gen *Foxn1* esencial para el desarrollo tímico, así como

del pelo, lo cual hace que carezcan de células T (Pelleitier and Montplaisir, 1975), (Charles River).

Para ensayar un posible efecto de los fibroblastos sobre el desarrollo tumoral, se inyectaron queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE}, junto con 10⁵ fibroblastos provenientes de animales wt en uno de los flancos, o las células sin fibroblastos en el otro flanco de cada ratón. Los fibroblastos se obtuvieron a partir de pieles de ratones wt recién nacidos. La piel se incubó con dispasa tipo II (Sigma) a 2 U/mL a 4 °C durante 18 h y posteriormente se separó la epidermis de la dermis con la ayuda de unas pinzas. La dermis se incubó en presencia de colagenasa (Sigma) al 0,25 % en DMEM a 37 °C durante 2 ó 3 h con agitación hasta su completa disgregación. Finalmente se centrifugó la muestra a 1.000 rpm durante 10 minutos y se recogió el *pellet* conteniendo los fibroblastos que fueron resuspendidos en DMEM con 10 % de suero fetal bovino para su cultivo.

El crecimiento de los tumores se siguió durante un periodo de 6 a 40 semanas según el ritmo de aparición y crecimiento, dependiente del genotipo de las células inyectadas. En ese tiempo se fueron sacrificando los animales atendiendo a criterios éticos y procesando los tumores como se describe en el apartado 3.3.2. La medida de los tumores se realizó con la ayuda de un calibre, tomando el diámetro de base (b) y altura (h) y calculando el volumen (V) según la fórmula simplificada: $V = b^2 \times h \times 0,5$ (Tomayko and Reynolds 1989).

3.3.1 Inhibidores de crecimiento tumoral

Usamos los ratones desnudos inyectados con queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE} para ensayar los inhibidores de crecimiento tumoral, estableciendo distintos protocolos de tratamiento para cada uno de ellos. Para estos estudios *in vivo* el compuesto EC70124 fue disuelto en primer lugar en una mezcla 1:1 de etanol 100 % y *Cremophor EL* (BASF) con sonicación y, una vez disuelto, se volvió a diluir al 30 % en H₂O con dextrosa al 5 %. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un tamaño aproximado de 50 mm³ y se prolongó durante 6 semanas. Se ensayaron dos vías de administración, en un primer abordaje se administró la droga intraperitonealmente cada 3 días a una dosis de 30 mg/Kg de peso del animal. Posteriormente se ensayó la vía intravenosa con inyecciones en vena de cola cada 3 días a la concentración recomendada de 10 mg de EC70124 por Kg de peso del ratón (Nogueira, Ruiz-Ontanon et al. 2011). Para el ensayo con Prodigiosina, la droga fue disuelta

primero en DMSO y posteriormente en suero salino a la concentración deseada. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen aproximado de 150 mm³. Se eligió un mayor tamaño tumoral por el menor tiempo de duración del ensayo y su mayor agresividad. Se realizaron inyecciones por vía peritumoral a diario y a una dosis de 1 mg/Kg de peso del animal (Yamamoto, Takemoto et al. 1999) durante un periodo de 2 semanas. En todos los casos el volumen de los tumores tratados y control se midió periódicamente a largo de todo el ensayo. Una vez finalizados los tratamientos se sacrificaron los animales y se tomaron muestras de los tumores para su posterior análisis histológico y bioquímico.

3.3.2 Recolección de muestras histológicas

Se sacrificaron los animales por inhalación de CO₂. Las muestras recogidas para análisis histológico se fijaron durante 24 h en paraformaldehído al 4 % en PBS o en etanol al 70 %, para ser posteriormente embebidas en parafina. Se realizaron cortes histológicos seriados de 4 µm de espesor en un microtomo (Leica) que posteriormente se desparafinaron y tiñeron con hematoxilina-eosina para el análisis rutinario histo-patológico, o se utilizaron para inmunohistoquímica.

3.3.3 Técnicas de inmunodetección

Los cortes histológicos fueron desparafinados mediante su incubación en estufa a 60 °C durante 15 minutos y el paso por xilol y alcohol, seguido de una hidratación en concentraciones decrecientes de alcohol. Posteriormente las muestras se incubaron en PBS con 5 % de suero fetal de caballo durante 1 h a temperatura ambiente, para bloquear las posibles uniones inespecíficas de los anticuerpos. A partir de este punto, el protocolo varió en función de la fijación de la muestra (etanol o paraformaldehído) y de la técnica de detección usada (fluorescencia o peroxidasa).

3.3.3.1 Inmunofluorescencia

Para la tinción de Laminina por fluorescencia se usaron cortes de tejidos que habían sido fijados en etanol. Tras el bloqueo, se incubaron con el anticuerpo primario Laminina (Sigma), diluido en PBS con 1 % de BSA a una concentración de 1/30, durante 14 a 16 h a 4 °C. Las muestras se lavaron en PBS y se incubaron con el anticuerpo secundario anti-IgG de conejo

unido al fluorocromo *Texas Red* (Jackson Immunoresearch) diluido a 1/500 en PBS con BSA al 4 % durante 1 h a temperatura ambiente. Los cristales se montaron con *Mowiol* (Sigma), al que se añadió DAPI a una concentración final de 10 µg/µL para identificar los núcleos. La visualización se realizó en un microscopio de fluorescencia (*Zeiss AxioPlan 2 imaging*).

3.3.3.2 Inmunohistoquímica

Los cortes histológicos de tejidos que habían sido fijados en paraformaldehído fueron sometidos a un proceso de desenmascaramiento antigénico mediante su tratamiento con tampón citrato 10 mM (pH 6) y microondas a una potencia de 900 W hasta su ebullición y 10 minutos a 150 W. Una vez enfriadas las muestras, se incubaron con los anticuerpos primarios de interés (Tabla 2) diluidos en PBS con 1 % de BSA, durante 14 a 16 horas a 4 °C. Las muestras se incubaron con el anticuerpo secundario correspondiente; un anti-conejo biotinilado (Jackson Immunoresearch) diluido a una concentración de 1/500 en PBS con 1 % de BSA. Posteriormente fueron incubados con un sistema avidina/streptavidina/peroxidasa (kit ABC - Vectastain-). La reacción de la peroxidasa unida a nuestra proteína de interés se visualizó mediante el kit DAB (Vector Laboratories) compuesto por H₂O₂ y diaminobencidina. Finalmente las muestras fueron contrateñidas con hematoxilina y montadas con ayuda de un montador automático (Leica).

Tabla 2.- Anticuerpos primarios usados para inmunohistoquímica.

<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>ORIGEN</u>	<u>CASA COMERCIAL</u>	<u>DILUCIÓN</u>
P-Akt (Ser473)	Monoclonal, conejo	Cell Signalling	1/100
P-S6 (S235/236)	Policlonal, conejo	Cell Signalling	1/100

3.4 CITOMETRÍA DE FLUJO

3.4.1 Actividad Aldehído Deshidrogenasa

El método de detección de células madre mediante la actividad de la enzima Aldehído Deshidrogenasa (en adelante ALDH) se basa en la observación de que estas poblaciones de células progenitoras o de células madre cancerosas han demostrado tener una actividad de la enzima ALDH superior al resto de células (Ma and Allan 2011). El kit empleado para la detección de estas células por citometría de flujo, *Aldefluor* (StemCell), se basa en la adición al

cultivo de un aldehído unido a un colorante (BIODIPY-aminoacetaldehído, BAAA) que difunde de manera pasiva a todas las células y que es convertido mediante la enzima ALDH a un aminoacetato fluorescente con carga negativa (BIODIPY-aminoacetato, BAA-) que es retenido en el citoplasma. Las células con alta actividad de ALDH, al analizarlas por citometría de flujo, aparecerían como una población aislada de células muy brillantes (ALDH⁺) para la fluorescencia en el canal verde (FL1: 520-540 nm). Como control negativo se trata otra muestra equivalente con DEAB, un inhibidor de la ALDH.

Los queratinocitos wt y myrAkt;Trp53^{ACE} se tripsinizaron y resuspendieron a una concentración de 1×10^6 células/mL en el tampón de marcaje (provisto en el kit) al que se añadió el compuesto BAAA incubándose a 37 °C durante 30 minutos. Como control negativo de la actividad de ALDH se marcó un cultivo en paralelo en presencia del inhibidor DEAB. Finalizado el marcaje todas las muestras se mantuvieron a 4 °C hasta su análisis seleccionando las células viables (R1) mediante FSC/SSC y midiendo la fluorescencia emitida por el BAA- en el canal verde (detector FL1) frente a SSC.

3.4.2 Side population (SP)

El método de detección de Side Population (en adelante SP) se basa en una tinción con Hoechst 33342, un colorante vital que se une al ADN, y que las células madre son capaces de expulsar de su citoplasma gracias a los transportadores de membrana ABC que expresan. Como control negativo se utilizan células que durante todo el tiempo de marcaje con Hoechst 33342 son expuestas también a Verapamilo, un inhibidor de los transportadores ABC. La identificación de la subpoblación SP se realiza en base a su posición en el diagrama de fluorescencia a 460/50 nm frente a 670/30 nm (la SP aparece como una población marginal en la zona inferior izquierda del gráfico) por la carencia de marcaje por Hoechst 33342. La posición y forma de esta población depende mucho del tipo celular, por tanto se usa siempre el control negativo para establecer la selección de la población.

Los queratinocitos wt y myrAkt;Trp53^{ACE} se tripsinizaron y resuspendieron a una concentración de 1×10^6 células/mL. Se incubaron en DMEM (Gibco) con 2 % de suero fetal bovino y 5 µg/mL de Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) a 37 °C durante 90 minutos con agitación. De cada muestra se incubó una réplica como control negativo en presencia de 50 µM de verapamilo. Las células una vez marcadas se centrifugaron a 4 °C y se resuspendieron en

DMEM 2 % a esa misma temperatura para su análisis en un citómetro provisto de laser UV (BD Influx™ cell sorter). Se excluyeron del análisis células no viables así como agregados celulares tal y como se ha explicado en el apartado 3.2.1.4. El colorante Hoechst 33342 se excitó con un láser UV a 351-364 nm y se midió su fluorescencia a 460/50 nm frente a 670/30 nm.

3.4.3 Separación celular e inyección de células SP en ratones desnudos

En el separador celular (BD Influx™ cell sorter) se obtuvieron las fracciones celulares SP y No SP, ambas con una pureza superior al 95 %, así como la población completa de células myrAkt;Trp53^{ACE} (población total) que también se hizo pasar por el separador seleccionando las células viables (R1) de modo que sufriera las mismas condiciones experimentales que las otras dos fracciones. Las células se centrifugaron y resuspendieron en PBS a razón de 10.000 queratinocitos en un volumen de 100 µL. Esa suspensión celular se mezcló a su vez con otros 50 µL de Matrigel (BD Biosciences) para un volumen total de inyección de 150 µL. Se utilizaron ratones desnudos hembras de cinco semanas de edad. Se realizaron inyecciones en uno de los flancos a 4 ratones con células SP, 6 ratones con células No SP y 6 ratones con la población total como control. Los animales se siguieron hasta la aparición de tumores cuyo volumen se midió semanalmente hasta las 9 semanas que duró el experimento completo.

3.5 WESTERN BLOT

Se trataron queratinocitos orales en pases tempranos de los genotipos wt y myrAkt;Trp53^{ACE} con concentraciones de 0, 0,5, 1 y 1,5 mM de EC70124 y 0, 1, 5 y 10 mM de Prodigiosina durante 6 h. Las células Trp53^{ACE} y myrAkt se expusieron a concentraciones de 0 y 1 µM de EC70124 ó 0 y 5 µM de Prodigiosina durante 6 h. Posteriormente, se obtuvieron extractos proteicos de las células mediante su lisis en un tampón compuesto por Tris HCl 62.5 mM, pH: 6.8, glicerol 10 % y SDS 2 %, y suplementado con inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP -Roche-) y de proteasas (Complete protease inhibitor -Roche-) a las concentraciones indicadas por el fabricante. La concentración total de proteínas se determinó mediante análisis colorimétrico por *microBCA* (Thermo Scientific) usando una curva estándar de rango 1 µg/µl a 25 µg/µl de BSA.

Los lisados de tumores se obtuvieron mediante un primer paso de disgregación mecánica del tejido, previamente congelado en N₂ líquido, en mortero; seguido de 3 ciclos de

congelación y descongelación en un tampón de lisis compuesto por Hepes 200 mM pH 7.9, glicerol 25 %, NaCl 0.4 M, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM y NP-40 1 % (Roche) y suplementado con los inhibidores de fosfatasas y de proteasas descritos en el párrafo anterior. Los lisados se centrifugaron a 12.000 rpm a 4 °C durante 10 minutos y los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos. La concentración de proteínas se determinó mediante el método colorimétrico de *Bradford* (BioRad) usando una curva estándar de rango 1 µg/µl a 25 µg/µl de BSA.

Para los western blot de lisados de células, se cargaron 50 µg de proteína total en geles de 10 pocillos, mientras que se cargaron 30 µg de proteína total de los lisados de tumores en geles de 15 pocillos. Los lisados se cargaron en geles de poliacrilamida a un porcentaje en gradiente del 4 al 12 % (*NuPAGE Bis-Tris Gel* –Life Technologies-), para la visualización de las proteínas de alto y medio peso molecular, que se corrieron con tampón MOPS (Invitrogen) a 150 mV. Para visualizar proteínas de bajo peso molecular, los lisado se resolvieron en geles NuPAGE Bis-Tris 10 % con tampón MES (Invitrogen), el cual permite la adecuada separación de proteínas en el rango de 55 – 3,5 KDa, a 150 mV. Se utilizó un marcador de peso molecular acorde con el rango de pesos moleculares a estudiar (*SeeBlue Plus2* -Life Technologies-). El contenido proteico del gel se transfirió a una membrana de nitrocelulosa (GE Healthcare) en cámara húmeda. Un vez finalizada la transferencia, se incubó la membrana con una solución de BSA al 5 % en TBS (Tris-HCl 20 mM, NaCl 137 mM, pH 7,6) Tween 0,5% durante al menos 1 hora para el bloqueo de uniones inespecíficas. Posteriormente se incubó con los correspondientes anticuerpos primarios (Tabla 3), diluidos en BSA al 5 % en TBS con Tween 0.5 %, que reconocen a las proteínas de interés. Se usaron anticuerpos secundarios conjugados a peroxidasa específicos para IgG de conejo (GE Healthcare, dilución 1/5000). Para visualizar la señal de nuestra proteína de interés se usó un kit de detección de luminiscencia basado en la reacción de la enzima peroxidasa (*Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate* -Temo Scientific- o *ECL Prime* -GE Healthcare-, según la mayor o menor intensidad de señal esperada).

Tabla 3.- Anticuerpos primarios usados para western blot.

<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>ORIGEN</u>	<u>CASA COMERCIAL</u>	<u>DILUCIÓN</u>
P-PDK1 (S241)	Policlonal, conejo	Cell Signalling	1/1000
P-Akt (Ser473)	Monoclonal, conejo	Epitomics	1/1000
P-Akt (T308)	Monoclonal, conejo	Cell Signalling	1/1000
P-S6 (S235/236)	Policlonal, conejo	Cell Signalling	1/1000
P-p65 (S536)	Monoclonal, conejo	Cell Signalling	1/1000
P-Stat3 (T705)	Policlonal, conejo	Cell Signalling	1/1000

Caspasa 3 activa	Policlonal, conejo	Cell Signalling	1/1000
LC3b	Monoclonal, conejo	Sigma	1/4000
GADPH	Policlonal, conejo	Santa Cruz	1/2000

3.6 ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA

3.6.1 Extracción de ARN total

Para realizar el análisis de expresión génica se extrajo el ARN total de células en fases tempranas de los genotipos wt no tratadas y *myrAkt;Trp53^{ACE}* estas últimas no tratadas o tratadas durante 6 h con EC70124 a 1 μ M y Prodigiosina a 5 μ M. Posteriormente, las células se lavaron con PBS y se levantaron de la placa con ayuda de un rascador, se pasaron a tubos y se centrifugaron. Una vez retirado el sobrenadante se usó el kit *miRNAeasy Mini* (Qiagen) para la extracción del ARN total. Para el análisis de expresión génica en tumores, se usaron muestras de tumores de animales no tratados y tratados con EC70124 y con Prodigiosina que habían sido recogidas y mantenidas a -20 °C en *RNA later* (Ambion), un agente capaz de preservar la integridad del ARN. Las muestras se disgregaron mecánicamente y se homogeneizaron mediante el sistema *Mixer Mill 301* (Retsch). Nuevamente, la purificación de ARN total se realizó con el kit *miRNAeasy Mini* (Qiagen). La integridad del ARN extraído de células y de tumores, se comprobó mediante el sistema *Bioanalyzer* (Agilent) en el Servicio de Genómica de la Universidad Complutense de Madrid, siguiendo el criterio de calidad de valores a partir de 8 del *RNA integrity number* (RIN).

3.6.2 Análisis de biochips de expresión génica

El ARN total aislado se envió a la Unidad de Genómica del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca para su hibridación con el biochip de ratón de Affymetrix Mouse Gene 1.0 ST Array que se compone de 765000 sondas. La intensidad de fluorescencia de cada sonda se midió mediante el programa informático GCOS (Affymetrix) el cual generó los archivos con la extensión “.cel” que contienen los datos del nivel de fluorescencia de cada sonda. A partir de ellos obtuvimos, ya en nuestro laboratorio, los valores de intensidad de señal mediante la normalización de los datos con el programa informático *Robust Multichip Analysis* (Bolstad, Irizarry et al. 2003, Irizarry, Hobbs et al. 2003). Como resultado se generó una tabla con datos de niveles de expresión para cada una de las sondas de Affymetrix del biochip. Posteriormente se realizaron los análisis estadísticos de los datos mediante el programa informático

Multiexperiment Viewer v4.8 (MeV) (Saeed, Sharov et al. 2003). Los análisis de enriquecimiento de procesos biológicos según la base de datos *Gene Ontology* se realizaron a partir de las herramientas provistas en la página web *DAVID Functional Annotation Tools* (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) (Dennis, Sherman et al. 2003) del NIH de EEUU.

3.7 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para las comparaciones entre dos conjuntos de datos de una sola variable se utilizó la prueba T de Student cuando los datos se ajustaban a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Para las comparaciones del crecimiento de los tumores y del efecto de las drogas sobre los queratinocitos orales de distintos genotipos se realizó un análisis de la varianza factorial (ANOVA 2 factores). La capacidad tumorigénica in vivo de los queratinocitos orales se analizó mediante el procedimiento Kaplan-Meier y el comportamiento de cada genotipo se comparó empleando la prueba de Mantel-Cox (estadístico de Log-rango). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas para valores de $p < 0,05$. Los datos se muestran como media \pm error estándar de la media (en adelante SEM, del término en inglés *standard error of the mean*).

4.- Resultados

4.1 CAPACIDAD TUMORIGÉNICA *IN VIVO* DE LOS QUERATINOCITOS ORALES wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} Y myrAkt;Trp53^{ΔCE}

4.1.1 Las células myrAkt;Trp53^{ΔCE}, Trp53^{ΔCE} y myrAkt generan tumores al ser inyectadas en los flancos de ratones inmunodeficientes

Con el objetivo de evaluar la posible capacidad tumorigénica de los queratinocitos orales procedentes de cada uno de nuestros modelos murinos, esto es: wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE}, se realizaron inyecciones subcutáneas de 10⁶ queratinocitos de cada genotipo en los flancos de ratones inmunodeficientes nu/nu.

Comprobamos que (Fig. 11) los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} produjeron tumores en el 100 % de los ratones inyectados entre las semanas 6 y 8 desde su inyección. Los queratinocitos Trp53^{ΔCE} también produjeron tumores en todos de los ratones inyectados pero su aparición se vio retrasada 2 semanas con respecto a los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Aunque el número de ratones inyectados con queratinocitos Trp53^{ΔCE} no era elevado, la diferencia entre la capacidad tumorigénica era estadísticamente muy significativa ($p = 8.02 \times 10^{-5}$). Un 60 % de inyecciones con queratinocitos orales myrAkt generaron tumores que comenzaron a aparecer en un periodo entre las 18 y las 25 semanas posteriores a su inyección. Los queratinocitos orales wt inyectados no produjeron tumores en las 40 semanas que se siguieron tras la inyección.

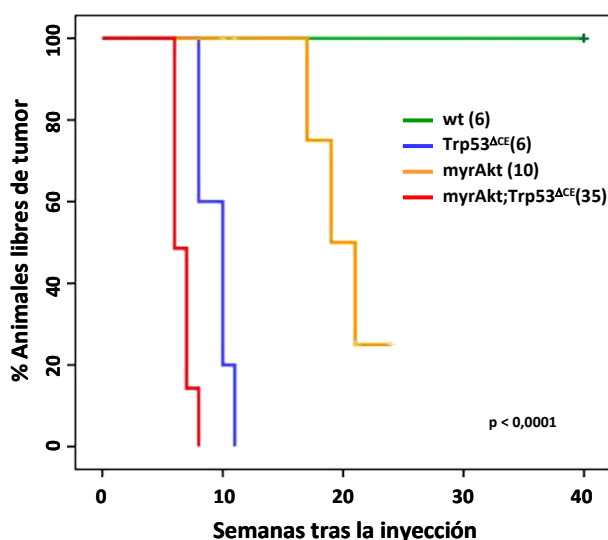


Figura 11.- Capacidad tumorigénica *in vivo* de los queratinocitos orales wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Representación gráfica de Kaplan-Meier que muestra el porcentaje de ratones libres de tumor desde la inyección de las células de cada genotipo. Las células wt no produjeron tumores en el periodo de tiempo estudiado. Entre paréntesis el número de ratones inyectados. Valor p de la prueba Mantel-Cox.

4.1.2 Las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} y Trp53^{ΔCE} producen tumores muy indiferenciados y agresivos

El volumen de los tumores generados por la inyección de los queratinocitos orales myrAkt, Trp53^{ΔCE}, y myrAkt;Trp53^{ΔCE} se midió semanalmente desde que fueron detectables a simple vista (Fig. 12). Los tumores generados por las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} se desarrollaron muy rápidamente, a las 12 semanas todos los ratones ya habían sido sacrificados debido al tamaño alcanzando por los tumores, alrededor de 2.000 mm³, incompatible con la vida del animal. Los tumores Trp53^{ΔCE} se desarrollaron menos y su crecimiento fue más lento. Los animales fueron sacrificados debido al necrosamiento de los tumores, los cuales no alcanzaron volúmenes tan grandes (media ± SEM: 580 ± 150 mm³). Las células myrAkt produjeron tumores de aparición y desarrollo muy retrasado, su tamaño tampoco alcanzó más de 600 mm³ antes de comenzar a necrosarse; momento en que los ratones fueron sacrificados.

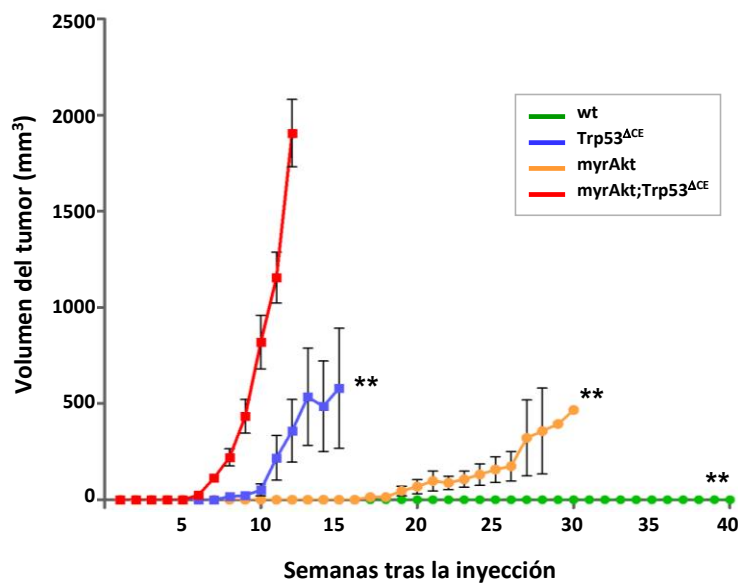


Figura 12.- Crecimiento in vivo de los tumores generados por la inyección de los queratinocitos orales wt, Trp53^{ΔCE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Representación gráfica que muestra el crecimiento de los tumores (media ± SEM del volumen del tumor en mm³) tras la inyección de los queratinocitos de los genotipos indicados. Las células wt no produjeron tumores en el periodo de tiempo estudiado. Comparación de cada genotipo frente a myrAkt;Trp53^{ΔCE}; (***) $p > 0,0001$.

Se comprobó que, histológicamente, los tumores Trp53^{ΔCE} (Fig. 13a) y los myrAkt;Trp53^{ΔCE} (Fig. 13b-13e) eran muy indiferenciados y agresivos. Contenían células fusiformes muy desorganizadas (Fig. 13e) y multitud de mitosis aberrantes. Los tumores myrAkt;Trp53^{ΔCE} se encontraban bien vascularizados (Fig. 13c) e invadían tejidos adyacentes como la dermis y el músculo (Fig. 13d). En cambio, los tumores myrAkt (Fig. 13f) eran moderadamente diferenciados. Sus células se organizaban en capas, recordando en parte al

epitelio del que provienen, presentando también perlas de queratinas (un indicador de diferenciación terminal).

Estos estudios muestran que, si bien las células fueron aisladas de epitelio oral de ratones wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE} previo a la aparición de tumores, los queratinocitos orales procedentes de los modelos Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE} presentaban alteraciones y/o subpoblaciones celulares que los hacían capaces de dar lugar al desarrollo tumoral agresivo.

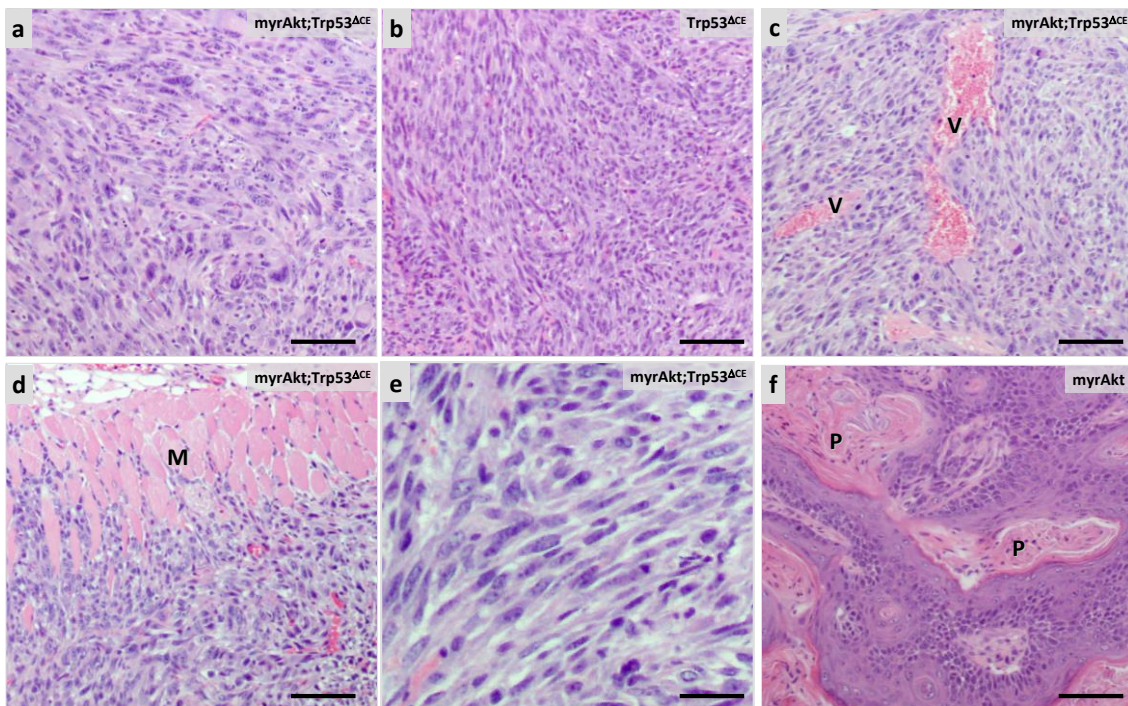


Figura 13.- Aspecto de los tumores originados tras la inyección de queratinocitos orales myrAkt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE} en ratones inmunodeficientes. Tinción de hematoxilina-eosina de cortes histológicos de los tumores generados por la inyección de queratinocitos Trp53^{ΔCE} (a) y myrAkt;Trp53^{ΔCE} (b-e). Detalle de la vascularización -V- (c) y de la invasión del músculo -M- (d) y de células "spindle" (e) en los tumores myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Tumor myrAkt mostrando perlas de queratina -P- (f). La barra indica un tamaño de 100 μm en las imágenes a, b, c, d y de 50 μm en la imagen e.

4.1.3 La capacidad tumorigénica *in vivo* de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE} es independiente de la presencia de fibroblastos

Existen evidencias en la literatura científica de que los fibroblastos favorecen el desarrollo de tumores cuando se inyectan junto con células tumorales en ratones inmunodeficientes (Camps, Chang et al. 1990). También se ha comprobado que estas células son importantes para el desarrollo y mantenimiento de carcinomas de cabeza y cuello

(Sweeny, Liu et al. 2012). Quisimos comprobar si, en nuestro modelo de tumores generados por la inyección de queratinocitos orales, los fibroblastos eran importantes para el injerto o el desarrollo de los mismos. Para ello se inyectaron en paralelo queratinocitos myrAkt;Trp53^{ACE} en uno de los flancos y en combinación con fibroblastos en el otro flanco de ratones inmunodeficientes. Se comprobó que no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) en el tiempo de aparición y crecimiento (Fig. 14) ni en las características histológicas de los tumores generados en presencia fibroblastos (no mostrado). Es decir, los fibroblastos no son necesarios para el crecimiento y el desarrollo tumoral en nuestro contexto experimental.

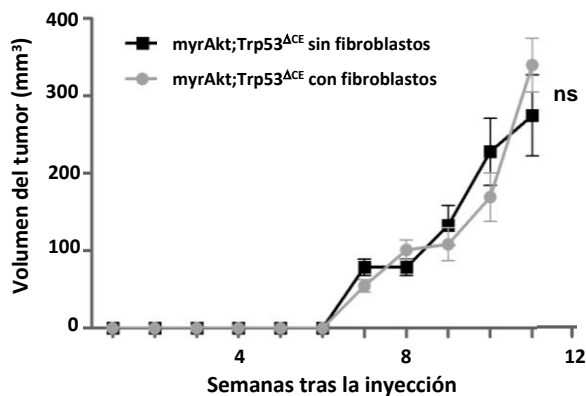


Figura 14.- Crecimiento in vivo de los tumores generados por la inyección de queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} en presencia y ausencia de fibroblastos. Representación gráfica que muestra el crecimiento de los tumores (media \pm SEM del volumen del tumor en mm³) tras la inyección de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} con y sin fibroblastos. No significativo (ns): $p > 0,05$.

4.2 EFECTO DE INHIBIDORES DE CRECIMIENTO TUMORAL EC70124 Y PRODIGIOSINA EN CULTIVOS DE QUERATINOCITOS ORALES

4.2.1 Efecto sobre la supervivencia celular

Con el objetivo de evaluar el efecto citotóxico de los compuestos EC70124 y Prodigiosina sobre los queratinocitos orales wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE}, y myrAkt;Trp53^{ΔCE}, se realizaron ensayos de viabilidad celular mediante el método de XTT. Se evaluó la respuesta a distintas dosis y tiempos de exposición a estos compuestos. Pudimos observar (Fig. 15a) que el compuesto EC70124 tras 24 h de tratamiento redujo específicamente la viabilidad de las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} frente al wt y a los otros genotipos, y solo a la concentración más alta (2 μM) afectó también a las células myrAkt. Tras 48 h de tratamiento (Fig. 15b), el efecto fue más agudo en myrAkt;Trp53^{ΔCE} pero también disminuyó la viabilidad del resto de genotipos respecto al wt. La Prodigiosina, tanto a las 24 como a las 48 h de incubación (Fig. 15c y 15d), tuvo un efecto selectivo sobre la disminución de viabilidad de las células myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}.

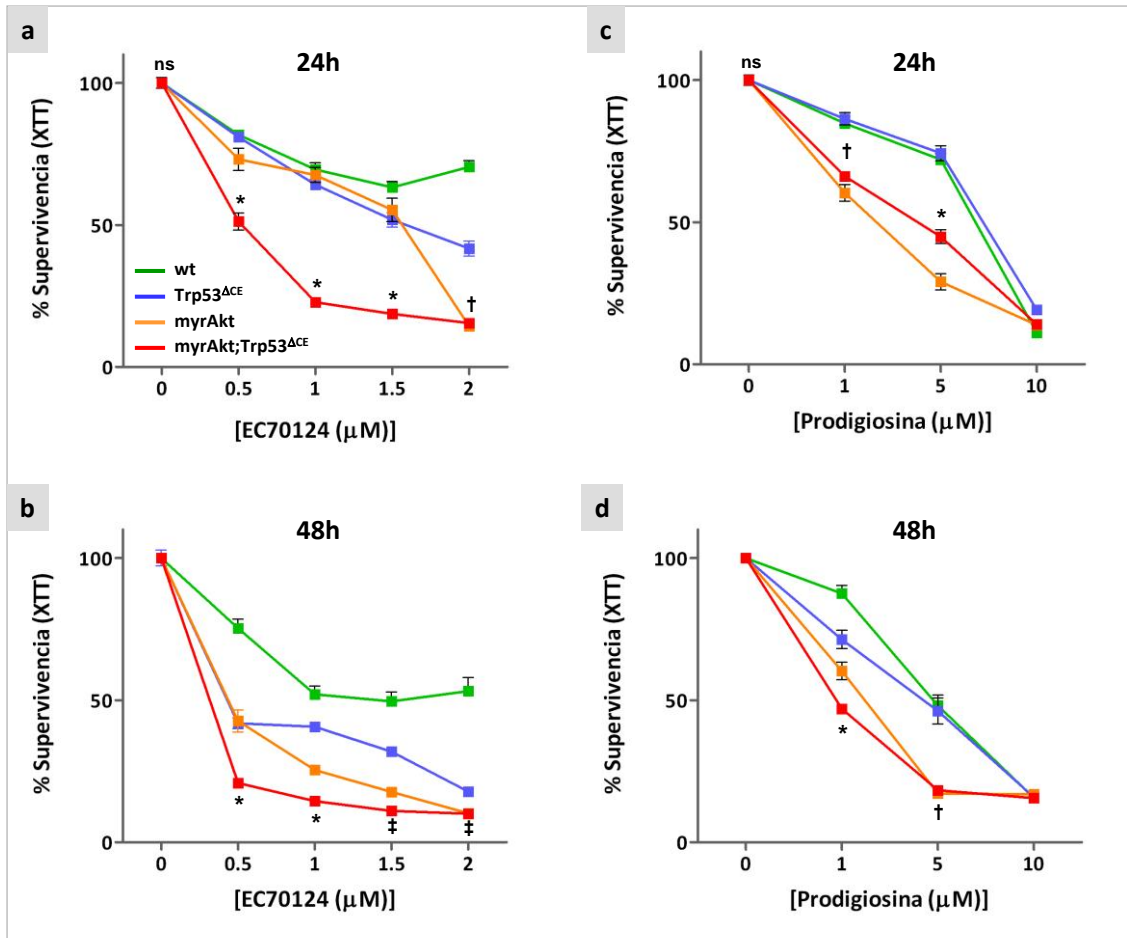


Figura 15.- Ensayos de supervivencia de los queratinocitos orales wt, myrAkt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt;Trp53^{ΔCE} a 24 h (a y c) y 48 h (b y d) de tratamiento con EC70124 (a y b) y Prodigiosina (c y d). Representación gráfica que muestra la supervivencia celular de los cuatro genotipos frente a la concentración de droga. Los datos son media \pm SEM de 3 experimentos en los que cada punto se realizó por sextuplicado $p < 0,001$ para la comparación de myrAkt;Trp53^{ΔCE} frente a wt, Trp53^{ΔCE} y myrAkt (*), wt y Trp53^{ΔCE} (†) o wt (‡).

Estudiamos por microscopía óptica los cultivos celulares de los cuatro genotipos tras distintos tiempos de incubación con EC70124 a 1 μ M (dosis a la que muestra un efecto específico sobre las células myrAkt;Trp53^{ΔCE}) y con Prodigiosina a 5 μ M (efecto específico sobre las células myrAkt y myrAkt;p53^{ΔCE}) (Fig. 16). El efecto de estos compuestos sobre la viabilidad celular se refleja en el aspecto del cultivo y en la morfología de las células, los cultivos detienen su crecimiento y aparecen múltiples vesículas en el citoplasma de las células cuyo tamaño varía con el genotipo y el compuesto. En algunos casos las células acaban redondeándose y despegándose del sustrato. En estos cultivos, evaluamos el tiempo mínimo de exposición a EC70124 y Prodigiosina, y observamos que, el efecto sobre las células fue similar cuando se habían cultivado en presencia de las drogas durante 24 h o cuando tras solo 2 h de exposición las células se lavaron y se cultivaron durante 22 h más en medio de cultivo con vehículo (Figs. 16a y 16b, imágenes de las dos últimas columnas de cada panel).

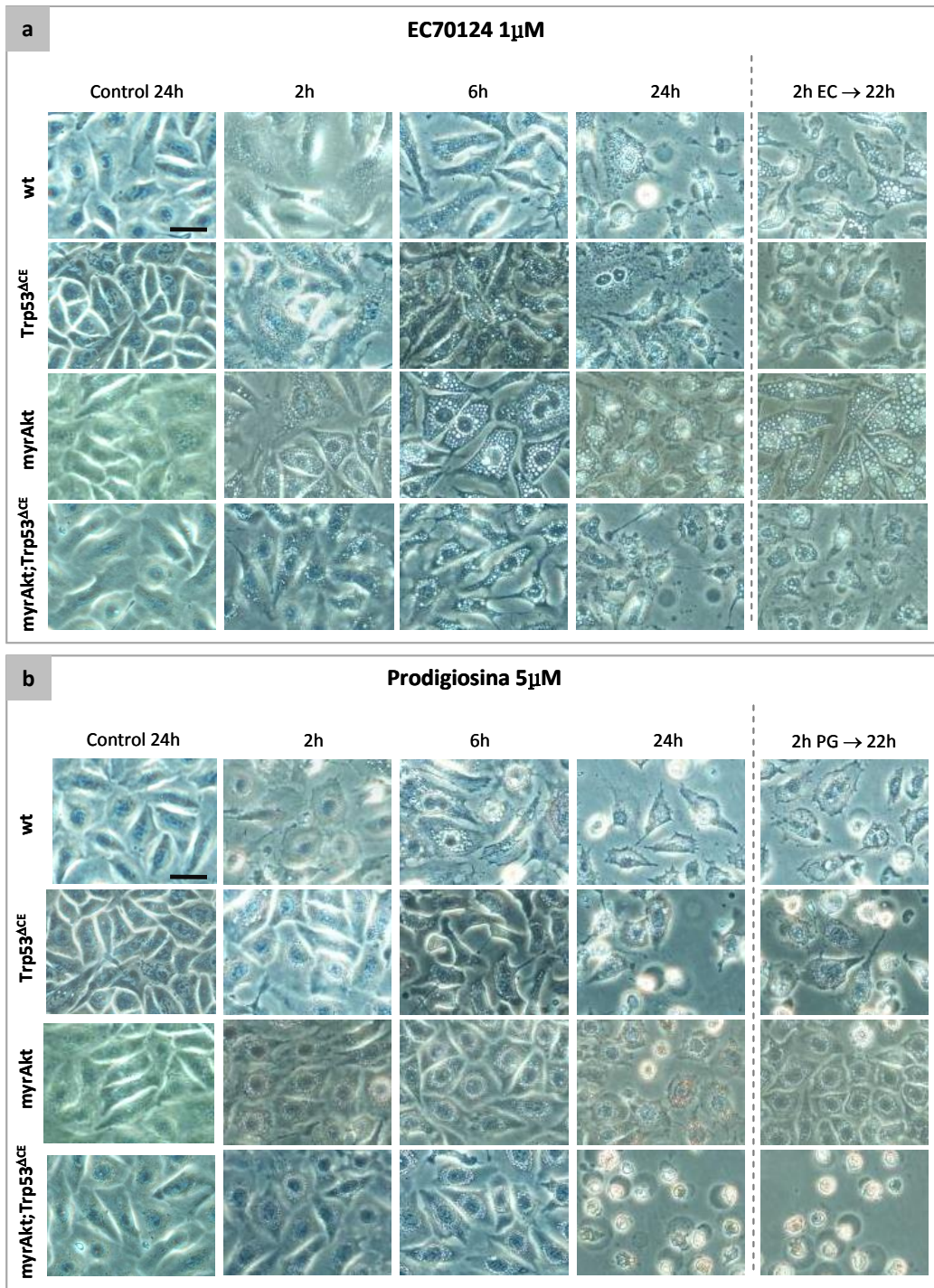


Figura 16.- Aspecto de los cultivos de queratinocitos orales wt, myrAkt, Trp53^{ACE} y myrAkt;Trp53^{ACE} tras el tratamiento con EC70124 a 1 µM (a) y Prodigiosina a 5 µM (b). En la primera columna, "Control 24h", se muestran imágenes de microscopía óptica de los cultivos tras 24 h en medio de cultivo con vehículo. Las tres columnas centrales corresponden a tratamientos durante 2, 6 y 24 h. La última columna corresponde a 2 h de tratamiento, lavado de la droga y posterior cambio a medio de cultivo durante 22 h más. La barra indica un tamaño de 20 µm. Todas las imágenes se tomaron al mismo aumento.

Para profundizar en el mecanismo de acción de estos compuestos, se realizó un análisis del ciclo celular por citometría de flujo de células de los cuatro genotipos que habían sido tratadas con EC70124 y Prodigiosina durante 2 ó 6 h, tras las cuales se lavaron y se

cultivaron hasta las 24 h en medio de cultivo sin droga (Figs. 17 y 18). En general, pudimos observar, que el tratamiento con EC70124 durante 2h (Fig. 17) fue suficiente para alterar de forma importante el ciclo celular de los queratinocitos orales de los cuatro genotipos. Este compuesto indujo una parada del ciclo celular en fase G2/M a las células myrAkt. En los genotipos wt, Trp53^{ACE} y myrAkt;Trp53^{ACE} no tuvo lugar esta parada en G2/M pero se detectó, en cambio, un aumento de las células con un contenido de ADN subdiploide (sub G1) característico de células apoptóticas. Estas células apoptóticas son especialmente numerosas en el genotipo myrAkt;Trp53^{ACE}, lo que concuerda con los datos de supervivencia celular que muestran una mayor citotoxicidad de EC70124 sobre este genotipo. El tratamiento con Prodigiosina (Fig. 18) no indujo cambios significativos en el ciclo de ninguno de los genotipos, tan solo destaca un pequeño aumento de células apoptóticas en los queratinocitos wt, Trp53^{ACE} y myrAkt;Trp53^{ACE}. De nuevo no se observa apoptosis en las células myrAkt.

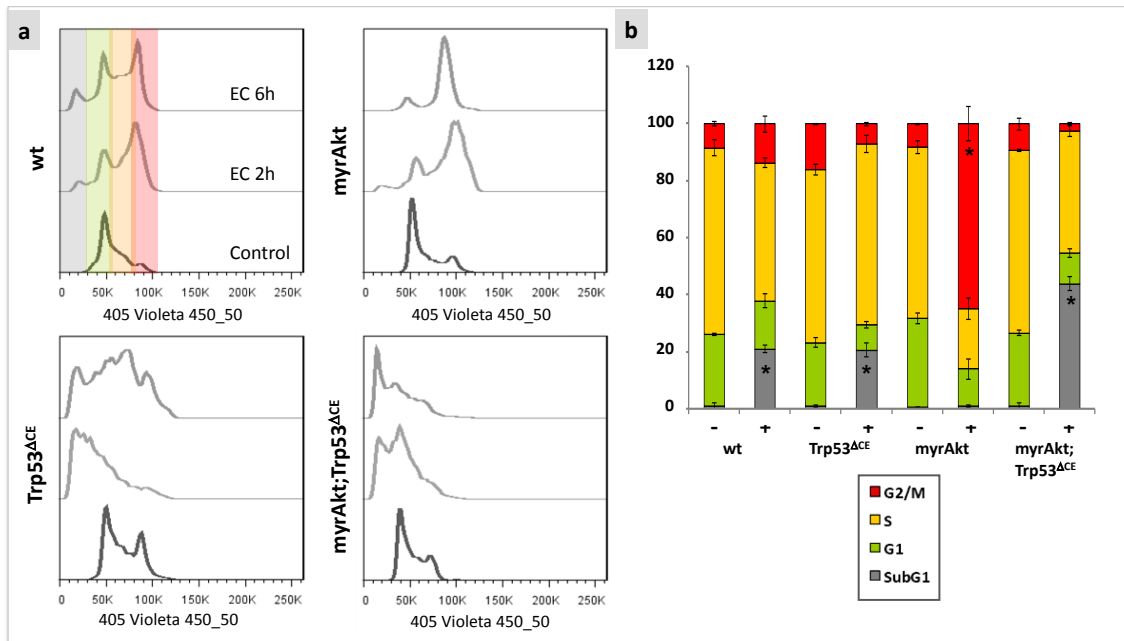


Figura 17.- Análisis del ciclo celular por citometría de queratinocitos orales de los genotipos indicados tras el tratamiento con EC70124 a 1 μ M. Histogramas representativos del perfil de ciclo de cada genotipo. (a) Se analizó la fluorescencia emitida por el DAPI (medida a 450/50 nm) frente al número de células en los queratinocitos no tratados, tratados durante 2 h y durante 6 h, medido a las 24 h del inicio del tratamiento. (b) Representación gráfica de la media \pm SEM del porcentaje de células de cada genotipo en cada una de las fases del ciclo así como el de las células apoptóticas (sub G1) medidas mediante el programa informático de análisis de ciclo celular "Cell cycle analysis tool, FlowJo 7.6". Comparación de la muestra tratada con el correspondiente genotipo sin tratar: (*) $p < 0,05$.

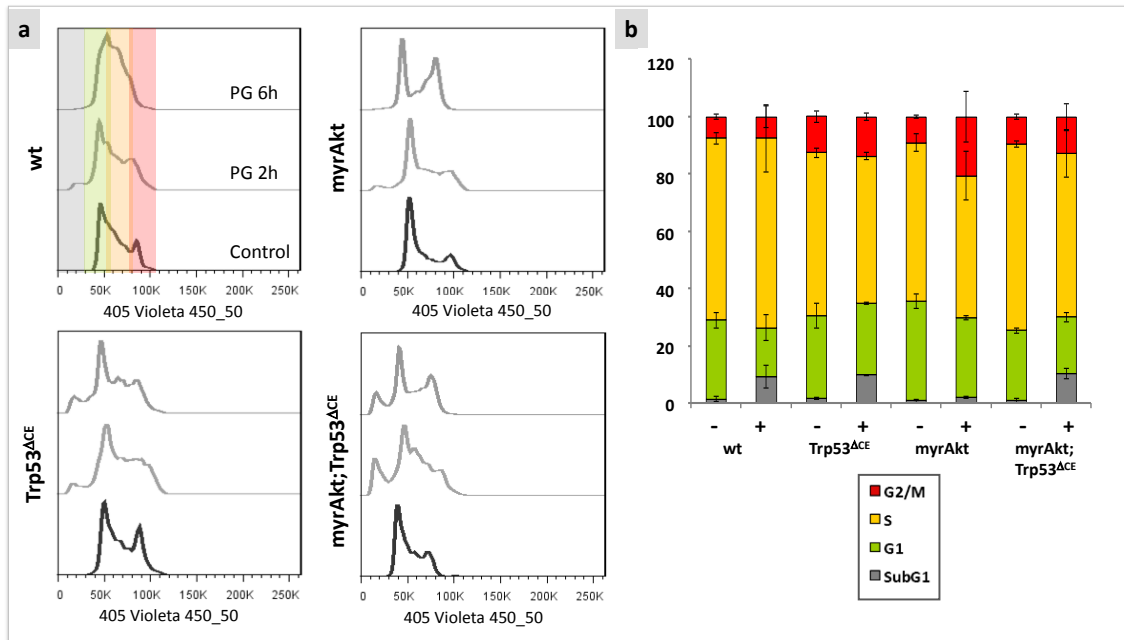


Figura 18.- Análisis del ciclo celular por citometría de queratinocitos orales de los genotipos indicados tras el tratamiento con Prodigiosina a 5 μ M. Histogramas representativos del perfil de ciclo de cada genotipo. (a) Se analizó la fluorescencia emitida por el DAPI (medida a 450/50 nm) frente al número de células en los queratinocitos no tratados, tratados durante 2 h y durante 6 h, medido a las 24 h del inicio del tratamiento. (b) Representación gráfica de la media \pm SEM del porcentaje de células de cada genotipo en cada una de las fases del ciclo así como el de las células apoptóticas (sub G1) medidas mediante el programa informático de análisis de ciclo celular "Cell cycle analysis tool, FlowJo 7.6".

Según habíamos observado, el tratamiento con EC70124 a 1 μ M y Prodigiosina a 5 μ M provocaba la formación de vesículas celulares en los cuatro genotipos, pero de forma más acusada en células myrAkt (Fig. 16). Estas observaciones nos llevaron a pensar en que los compuestos EC70124 y Prodigiosina podrían estar induciendo en nuestros cultivos muerte celular mediante un mecanismo de autofagia. Para comprobarlo, analizamos el estado de la proteína LC3 por inmunofluorescencia en los cultivos tratados con EC70124. La proteína LC3, y en concreto la forma lipidada LC3II, está asociada a los autofagosomas y se considera un marcador de autofagia. Empleando un anticuerpo que reconoce preferentemente a la forma lipidada de LC3, pudimos observar cómo la exposición a la droga durante 6 h inducía la formación y acumulación en el citoplasma de autofagosomas (Fig. 19). Este efecto se producía en los genotipos Trp53^{ΔCE}, myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}.

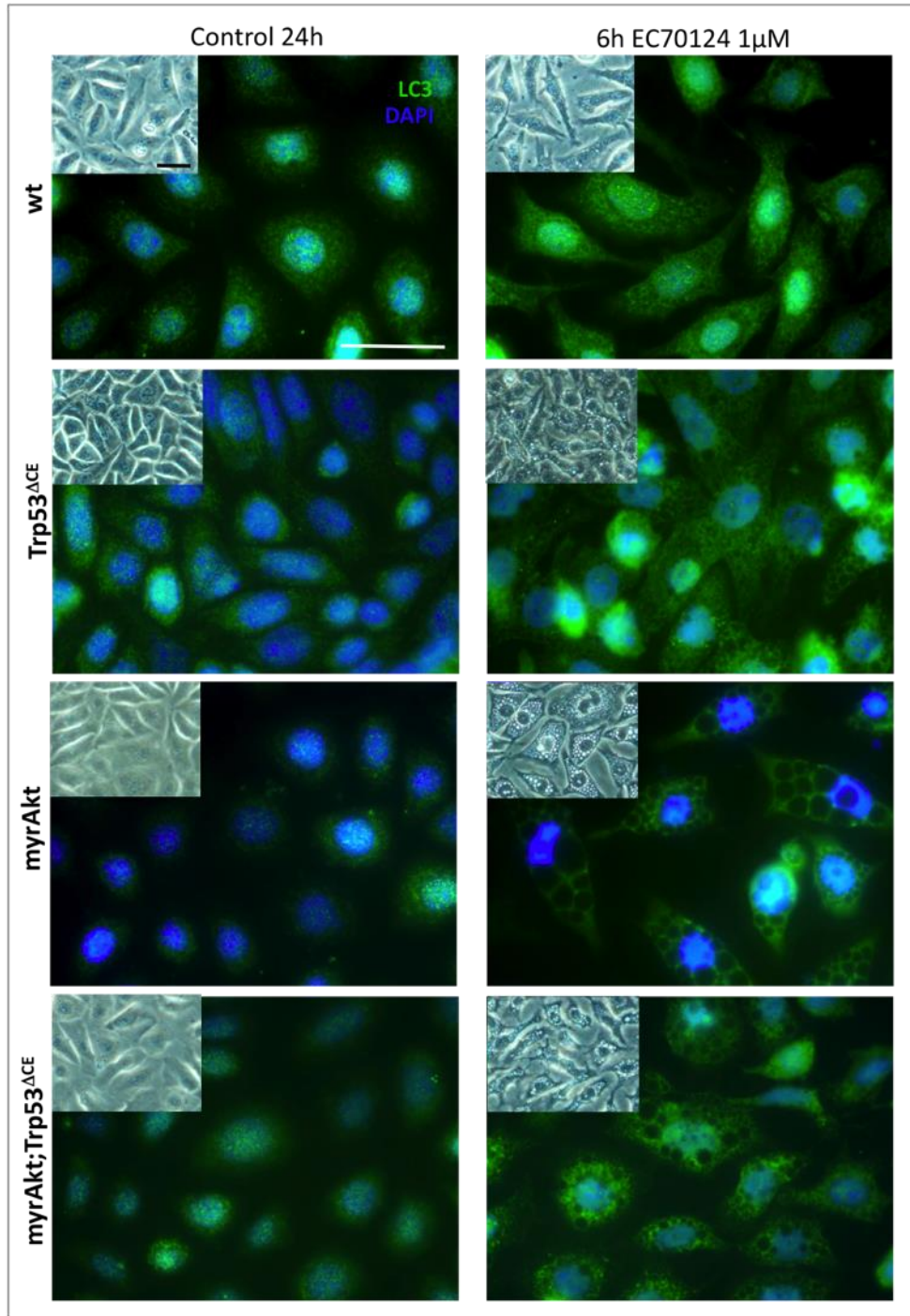


Figura 19.- Acumulación de la proteína LC3 en cultivos de queratinocitos orales tratados con EC70124. En el panel izquierdo, "Control 24h", observamos una inmunofluorescencia para LC3 (en verde) y DAPI (núcleos teñidos en azul) de un cultivo sin tratar. En el panel derecho vemos cultivos tratados durante 6 h con EC70124 a 1 μ M. Dentro de cada imagen se muestra el detalle del mismo cultivo por microscopía óptica. La barra indica un tamaño de 20 μ m.

La autofluorescencia de la Prodigiosina no nos permitió analizar el mecanismo de autofagia por este método. Por ello decidimos analizar por *western blot* el estado de las proteínas implicadas en los mecanismos de autofagia (LC3) y apoptosis (Caspasa 3) tras los tratamientos de los queratinocitos orales con EC70124 y Prodigiosina. Así, pudimos comprobar que EC70124 inducía la acumulación de la forma lipidada LC3II en todos los genotipos excepto en células wt (Fig. 20a) y de forma más marcada en el myrAkt, en consonancia con los datos de inmunofluorescencia. El tratamiento con Prodigiosina (Fig. 20b) indujo un aumento de LC3II en queratinocitos myrAkt. La exposición de los queratinocitos a 1 μ M de EC70124 y 5 μ M de Prodigiosina no indujo activación de Caspasa 3 en ninguno de los genotipos. Solo observamos la doble banda correspondiente a la forma activa de Caspasa 3 en células wt a las concentraciones más altas de las drogas (Fig. 21). Este hecho contrastaba con el pico sub G1 que observábamos en los estudios de ciclo celular presente en células Trp53^{ACE} y myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con ambas drogas (Figs. 17a y 18a), lo que podría estar indicando que la inducción de apoptosis es independiente de la activación de Caspasa 3 en los queratinocitos myrAkt;p53^{ACE}.

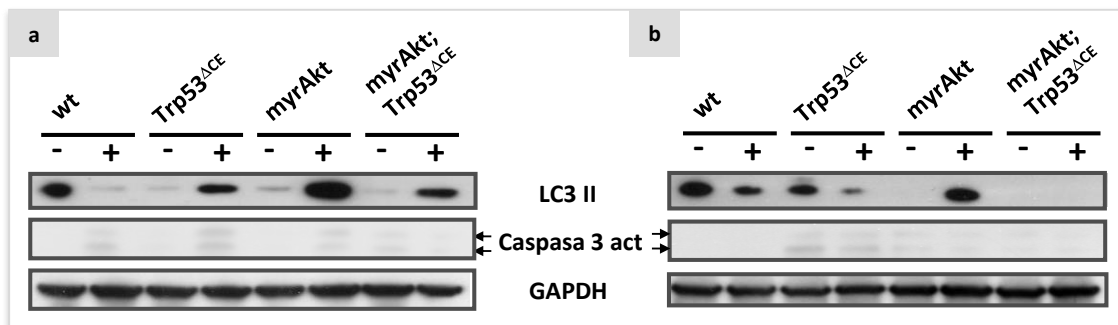


Figura 20.- Estudio de las proteínas relacionadas con muerte celular LC3II y Caspasa 3 activa por western blot de queratinocitos orales tratados con EC70124 y Prodigiosina. Células de los cuatro genotipos tratadas (+) y sin tratar (-) con EC70124 a 1 μ M (a) y con Prodigiosina a 5 μ M (b).

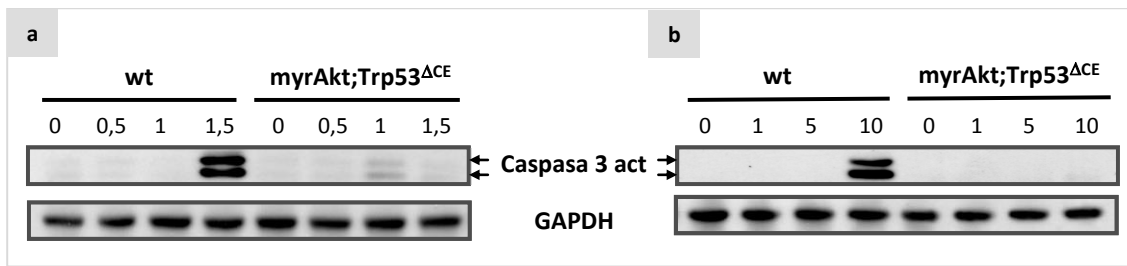


Figura 21.- Estudio de la activación de Caspasa 3 por western blot de queratinocitos orales tratados con EC70124 y Prodigiosina. Células de los genotipos wt y myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con distintas concentraciones de EC70124 (a) y Prodigiosina (b).

4.2.2 Efecto sobre la vía de PI3K/Akt

Nos propusimos analizar los posibles efectos de los tratamientos con EC70124 y Prodigiosina sobre la vía de PI3K/Akt, implicada de forma importante en el desarrollo de CECC. Para ello realizamos *western blot* a partir de extractos proteicos de queratinocitos orales de los cuatro genotipos que habían sido expuestos a distintas concentraciones de ambas drogas. Nos centramos en las células wt y en los queratinocitos procedentes de nuestro modelo de cáncer de cabeza y cuello *myrAkt;p53^{ΔCE}*, que se incubaron durante 6 h con concentraciones de 0,5, 1 y 1,5 μM de EC70124 ó 1, 5 y 10 μM de Prodigiosina. Además se estudió en las células *Trp53^{ΔCE}* y *myrAkt* el efecto de 1 μM de EC70124 y 5 μM de Prodigiosina. En general, el tratamiento con EC70124 (Fig. 22a) fue más efectivo que con Prodigiosina (Fig. 23a) inhibiendo la vía de PI3K/Akt en las células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*, en las que reducía la fosforilación de Akt en ambos residuos (P-Akt S473 y T308) así como la activación de las proteínas PDK1 (P-PDK1 S241) y S6 (P-S6 S235/236). Además se observaba una disminución de las formas activas de p65 (P-p65 S536) y Stat3 (P-Stat3 Y705), ambas reguladas de manera indirecta por la vía de PI3K/Akt. En los queratinocitos wt (Fig. 23), al igual que en *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*, ambos tratamientos inhibieron la actividad de los complejos mTORC1 y mTORC2, como se refleja en la reducción de la fosforilación de S6 y de Akt en S473, respectivamente. Sin embargo, en estas células se produjo la inactivación del bucle de regulación negativa mediado por mTORC1, lo que condujo a un aumento de la activación de PDK1 con la consiguiente fosforilación de Akt en T308. Esto podría explicar la mayor supervivencia que muestran los queratinocitos wt al tratamiento con ambas drogas. Las células *Trp53^{ΔCE}* (Fig. 22b) mostraron tener una sensibilidad a la droga similar a las *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*.

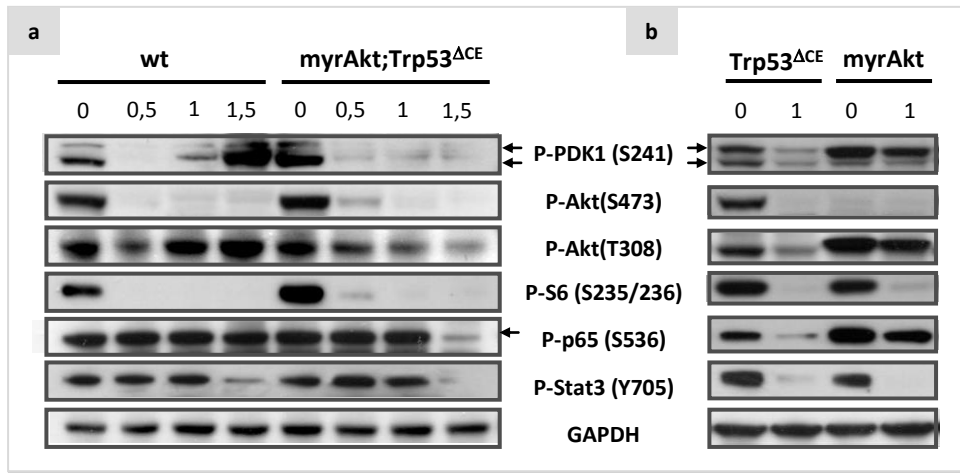


Figura 22.- Estudio de proteínas de las vías moleculares de PI3K/Akt por western blot tras la exposición al compuesto EC70124. Efecto en la fosforilación de las proteínas indicadas en células (a) wt y myrAkt/p53^{ΔCE} tratadas con concentraciones de 0, 0,5, 1 y 1,5 μM y Trp53^{ΔCE} y myrAkt (b) con 1 μM de EC70124 durante 6 h. Se usó la proteína GAPDH como control de carga.

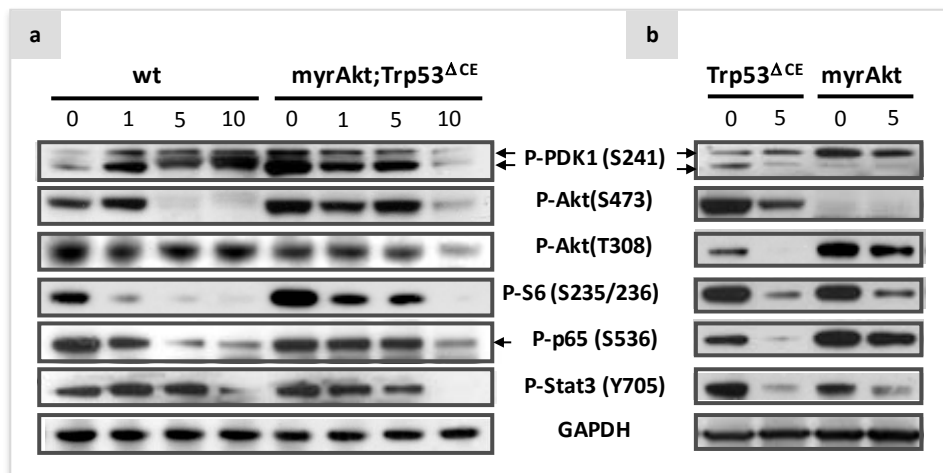


Figura 23.- Estudio de la actividad de proteínas de las vías moleculares de PI3K/Akt por western blot tras la exposición al compuesto Prodigiosina. Efecto en la fosforilación de las proteínas indicadas en células (a) wt y myrAkt/p53^{ΔCE} tratadas con concentraciones de 0, 1, 5 y 10 μM y Trp53^{ΔCE} y myrAkt (b) con 5 μM de Prodigiosina durante 6 h. Se usó la proteína GAPDH como control de carga.

4.3 EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE CRECIMIENTO TUMORAL EC70124 Y PRODIGIOSINA EN TUMORES GENERADOS POR LA INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS ORALES myrAkt;Trp53^{ΔCE} EN RATONES INMUNODEFICIENTES

4.3.1 Los compuestos EC70124 y Prodigiosina inhiben el crecimiento tumoral

Una vez comprobada la elevada capacidad tumorigénica de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} así como los efectos inhibitorios *in vitro* de los compuestos EC70124 y Prodigiosina sobre la supervivencia de las células y la activación de proteínas de la vía de PI3K/Akt, decidimos investigar la capacidad antitumoral *in vivo* de ambas drogas. Para ello empleamos el modelo de inyección de queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE} en el flanco de ratones nu/nu que, como vimos en el capítulo 4.1, desarrollaban tumores altamente indiferenciados y agresivos. Cuando los tumores llegaron a un determinado volumen se establecieron distintos protocolos de tratamiento para cada una de las drogas a estudiar. El volumen de los tumores tratados y control se midió semanalmente a largo de todo el ensayo.

El tratamiento con EC70124 se inició cuando los tumores alcanzaron un tamaño aproximado de 50 mm³ y se prolongó durante 5 semanas. Se ensayaron dos vías de administración, en un primer abordaje se administró la droga intraperitonealmente cada 3 días a una dosis de 30 mg/Kg de peso del animal. El tratamiento con EC70124 redujo el tamaño de los tumores de manera significativa (volumen medio al final del tratamiento 1.969 ± 154 mm³ vehículo frente a 342 ± 159 mm³ EC70124), (Fig. 24a). Una vez comprobada su efectividad y con el objetivo de un posible uso clínico futuro, se optó por la administración por vía intravenosa, una vía usada de forma regular para la administración de fármacos antitumorales en pacientes. Se realizaron inyecciones en vena de cola cada 3 días a razón de 10 mg de EC70124 por Kg de peso del ratón, la dosis recomendada para la vía de aplicación intravenosa. Se produjo una inhibición significativa del crecimiento tumoral en los animales tratados por vía intravenosa (volumen medio al final del experimento de 2.123 ± 274 mm³ vehículo frente a 1.091 ± 221 mm³ EC70124), (Fig. 24b), sin embargo, el efecto fue mucho menos potente que con la administración intraperitoneal del fármaco (reducción del volumen medio al finalizar el tratamiento del 83 % administración intraperitoneal frente al 49 % administración intravenosa).

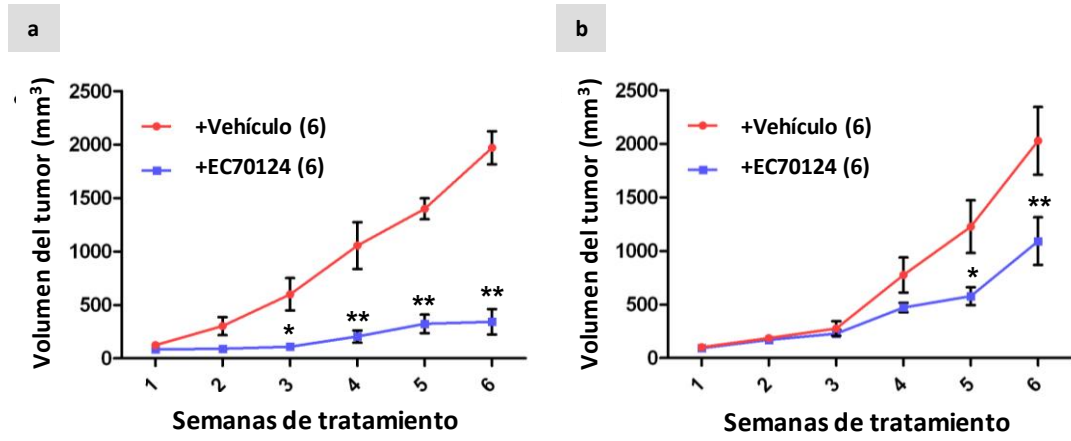


Figura 24.- Inhibición del crecimiento tumoral mediada por la administración de EC70124 por vía intraperitoneal (a) o por vía intravenosa (b). Representación gráfica que muestra el crecimiento tumoral (media \pm SEM del volumen del tumor en mm³) en ratones nu/nu inyectados con células myrAkt;Trp53^{ACE} y tratados con EC70124 (línea azul) y con el vehículo de la droga (línea roja). Entre paréntesis el número de animales en cada grupo de tratamiento. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.0001$.

Para el tratamiento con Prodigiosina se eligió una vía de administración peritumoral ya que este compuesto se encuentra en una etapa más inicial de su desarrollo para uso clínico y presenta problemas de solubilidad. Se realizaron inyecciones diarias a una dosis de 1 mg/Kg de peso del animal. Además, debido a la mayor agresividad del método de administración, se redujo el tiempo de tratamiento a dos semanas, comenzando el tratamiento cuando los tumores presentaban un volumen aproximado de 150 mm³. Este compuesto era capaz de inhibir el crecimiento tumoral de manera significativa (volumen medio de los tumores al final del tratamiento de 723 \pm 184 mm³ tratados frente a 1.826 \pm 119 mm³ de los no tratados, una reducción del 60 %) (Fig. 25).

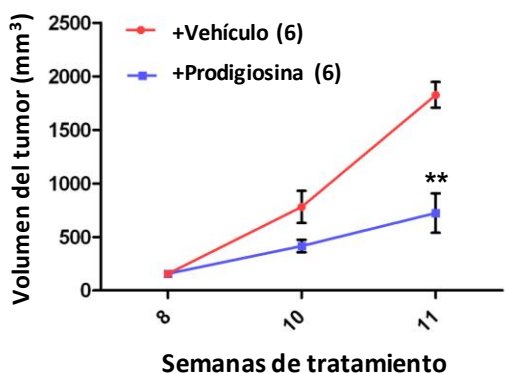


Figura 25.- Inhibición del crecimiento tumoral mediada por la administración de Prodigiosina por vía peritumoral. Representación gráfica que muestra el crecimiento tumoral (media \pm SEM del volumen del tumor en mm³) en ratones nu/nu inyectados con células myrAkt;Trp53^{ACE} y tratados con Prodigiosina (línea azul) y con el vehículo de la droga (línea roja). Entre paréntesis el número de animales en cada grupo de tratamiento. (**) $p < 0.0001$.

4.3.2 Efecto sobre la vía de PI3K/Akt

Quisimos analizar si la reducción del crecimiento tumoral producida tanto por Prodigiosina como por EC70124, podría estar relacionada con una inhibición de la actividad de alguna de las proteínas de la vía de PI3K/Akt. Observamos que los tratamientos con EC70124 (Fig. 26a), tanto por vía intraperitoneal como por vía intravenosa, y con Prodigiosina (Fig. 26b) no tenían un efecto claro sobre la activación o inhibición de las proteínas estudiadas. Este hecho contrastaba con el efecto *in vitro* que tenían ambas drogas sobre los queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*.

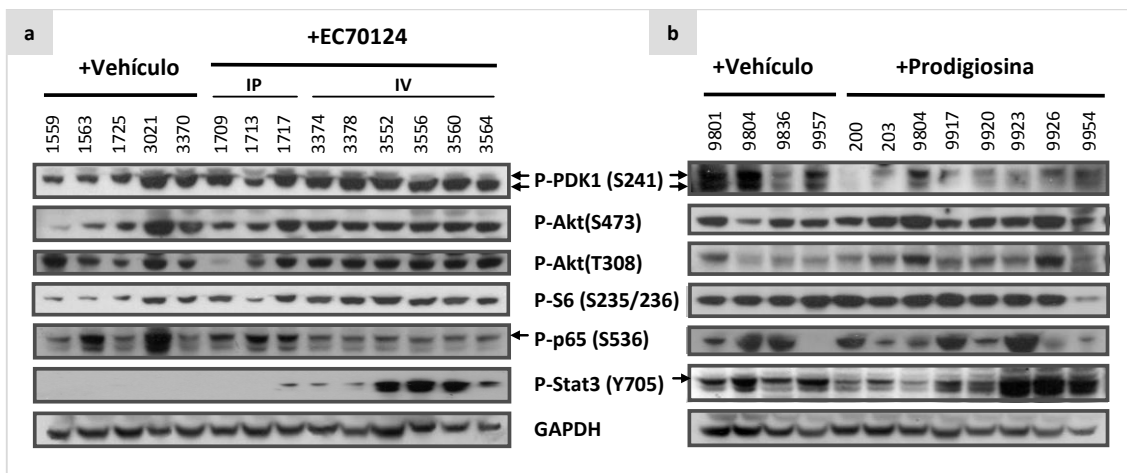


Figura 26.- Caracterización de la actividad de proteínas de las vías moleculares de PI3K/Akt por western blot en los tumores *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* tras el tratamiento con (a) el compuesto EC70124 o (b) con Prodigiosina. (a) Tumores no tratados (+vehículo) y tratados con EC70124 por las vías intraperitoneal (IP) e intravenosa (IV). (b) Tumores no tratados y tratados con Prodigiosina por vía peritumoral.

Además analizamos por inmunohistoquímica el efecto de las drogas EC70124 y Prodigiosina sobre la activación de la quinasa Akt (P-Akt S473) y de la proteína ribosomal S6 (P-S6 S235/236). Valoramos mediante observación por microscopía óptica de muestras histológicas el marcaje para P-Akt y P-S6 (Fig. 27a). Mediante esta técnica sí pudimos constatar una reducción significativa ($p < 0,05$) en la fosforilación de S6 en los tumores de animales tratados con EC70124 a diferencia de lo que observamos en animales tratados con Prodigiosina ($p > 0,5$). En cambio, para la fosforilación de Akt no pudimos observar ninguna diferencia consistente entre los tumores de los ratones no tratados y tratados con EC70124 ($p > 0,1$) o con Prodigiosina ($p > 0,2$) (Fig. 27b).

a	Muestra	P-Akt	P-S6	Media \pm SEM		Muestra	P-Akt	P-S6	Media \pm SEM
	Vehículo	1569	2	4		P-Akt 2 \pm 0	Vehículo	203	4
1563		2	4	9801	4			5	
1713		2	6	9833	4	3			
3021		2	4	P-S6 4.6 \pm 0.40	9836	6		5	
3370		2	5		9957	4		5	
EC70124	1709	2	2	P-Akt 3.8 \pm 1.02	Prodigiosina	9904	4	6	P-Akt 5.2 \pm 0.49
	1729	6	4			9917	6	5	
	1733	6	3	9920		6	4		
	3552	1	2	P-S6 3 \pm 0.45		9923	4	6	
	3560	4	4			9926	6	4	

b	+Vehículo			+EC70124			+Vehículo			+Prodigiosina		
	P-Akt											
P-S6												

Figura 27.- Inmunohistoquímica para Akt-P y S6-P de tumores no tratados y tratados con EC70124 o Prodigiosina. Tabla con valoración del marcaje en una escala de 1 a 6 (a) e imágenes representativas por microscopía óptica de la tinción en cada grupo de muestras (b). La barra indica un tamaño de 50 μ m.

4.3.3 Los compuestos EC70124 y Prodigiosina reducen la vascularización de los tumores

Como otro posible mecanismo por el que las drogas podrían estar reduciendo el desarrollo tumoral, decidimos investigar la angiogénesis en estos tumores, y en concreto cómo podían estar afectando ambas drogas a su vascularización. Mediante inmunofluorescencia para la proteína Laminina, que marca el endotelio de los vasos, observamos que los tumores no tratados contenían numerosos vasos dilatados y de morfología sacular (Fig. 28a) típicos de carcinomas agresivos (Goel, Duda et al. 2011). Los tratamientos con EC70124 (Fig. 28b) y con Prodigiosina (Fig. 28c) reducían de forma muy significativa ($p < 0,0005$) la vascularización tumoral (medida como la superficie de los vasos sanguíneos del tumor (Fig. 28d), así como el porcentaje del área del tumor ocupada por los vasos (Fig. 28e)), con respecto a los tumores no tratados. Estas observaciones podrían explicar, al menos en parte, la inhibición del crecimiento de los tumores mediada por ambas drogas debido al efecto que tendrían de normalización de la vasculatura tumoral (Goel, Duda et al. 2011).

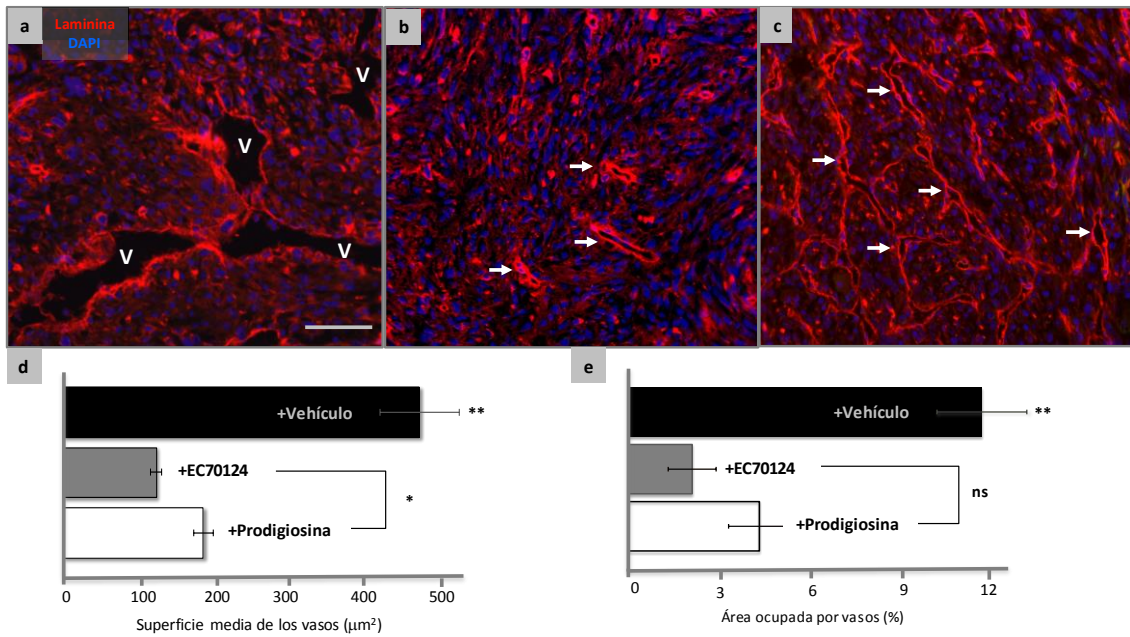


Figura 28.- Efecto del tratamiento con EC70124 y Prodigiosina sobre la superficie media de los vasos sanguíneos así como el área que ocupan en los tumores. Imágenes representativas de inmunofluorescencias para Laminina (en rojo) que marca el endotelio de los vasos, y DAPI (en azul) de tumores de animales no tratados (a), tratados con EC70124 (b) y con Prodigiosina (c). La barra indica un tamaño de $50 \mu\text{m}$. (d) Cuantificación de la superficie media \pm SEM de los vasos sanguíneos. (e) Cuantificación del porcentaje, media \pm SEM, del área del tumor ocupada por vasos. Se midieron al menos tres campos de tumores distintos de cada uno de los tratamientos. (**) $p < 0.0001$, (*) $p < 0.01$, (ns) no significativo.

4.4 IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES DE CÉLULA MADRE TUMORAL EN LOS QUERATINOCITOS $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$

4.4.1 Los queratinocitos wt y $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$ contienen una subpoblación de células con características de *side population* (SP)

Existen múltiples evidencias en la literatura científica de que tan solo una parte de la heterogénea población celular de un tumor es responsable del desarrollo y mantenimiento del mismo. Previamente en nuestro laboratorio se había identificado un aumento en la población de células positivas para marcadores de célula madre adulta (CD34) y tumoral (CD133) en los queratinocitos del modelo $myrAkt;p53^{\Delta CE}$ frente a los wt (Moral, Segrelles et al. 2009). Nos propusimos comprobar si en nuestras células tanto wt como $myrAkt,Trp53^{\Delta CE}$ existían poblaciones positivas para otros marcadores de célula madre normal y/o tumoral como la actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa (en adelante ALDH) o la *side population* (en adelante SP).

Se ha caracterizado, en varios tipos celulares, que las células madre tienen un actividad muy alta de la enzima ALDH. Existe un método para la identificación de estas células por citometría de flujo, *Aldefluor* (Stemcell), consistente en la adición de un aldehído unido a un colorante (BAAA) que difunde de manera pasiva a todas las células y que en presencia de la enzima ALDH es convertido a un aminoacetato fluorescente con carga negativa (BAA-) que queda retenido en el citoplasma. Las células con alta actividad de ALDH aparecerían al analizarlas por citometría de flujo como una población de células muy brillantes (ALDH⁺) para la fluorescencia en el canal verde (FL1: 520-540 nm). Como control negativo se utilizaron células que durante el marcaje se mantuvieron en presencia de DEAB, un inhibidor de la ALDH. Marcamos queratinocitos wt y $myrAkt,Trp53^{\Delta CE}$ mediante el kit *Aldefluor* y observamos que no aparecía una subpoblación con alta actividad de ALDH en ninguno de los genotipos estudiados (Fig. 29).

Otra de las propiedades conocida de las células madre es su capacidad para expulsar activamente de su interior distintos compuestos gracias a los transportadores de membrana ABC. Al mantener las células en presencia del colorante Hoechst 33342, un intercalante del ADN, y analizarlas por citometría de flujo, las células madre, de tejido normal y/o tumoral, aparecerían como un subpoblación no marcada al ser capaces de expulsar el colorante de su citoplasma. Realizamos un marcaje de los queratinocitos orales wt y $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$ con

Hoechst 33342. Como control negativo se utilizaron células que durante el marcaje se mantuvieron en presencia de verapamilo, un inhibidor de los transportadores ABC. Observamos como en ambos tipos celulares existía una subpoblación de células que se podían identificar como SP (Fig. 30), y que el porcentaje de esa población era significativamente superior ($p < 0,05$) en células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* (media \pm SEM: $2,7 \pm 0,8$ %) con respecto a células wt (media \pm SEM: $0,43 \pm 0,1$ %).

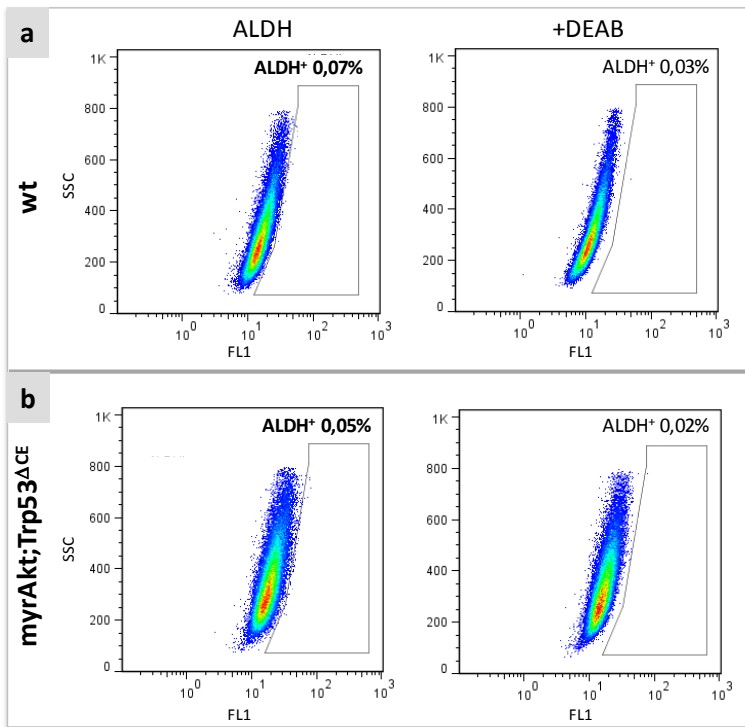


Figura 29.- Análisis por citometría de flujo de actividad ALDH en queratinocitos wt (a) y *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* (b). Aspecto de los queratinocitos por citometría de flujo para el marcador BAA- en base a su fluorescencia en el canal verde (FL1) frente a SSC. En la columna izquierda queratinocitos marcados mediante Aldefluor, en la columna derecha queratinocitos tratados con DEAB (+DEAB), inhibidor de la ALDH que impide la conversión de BAAA en BAA- (verde fluorescente).

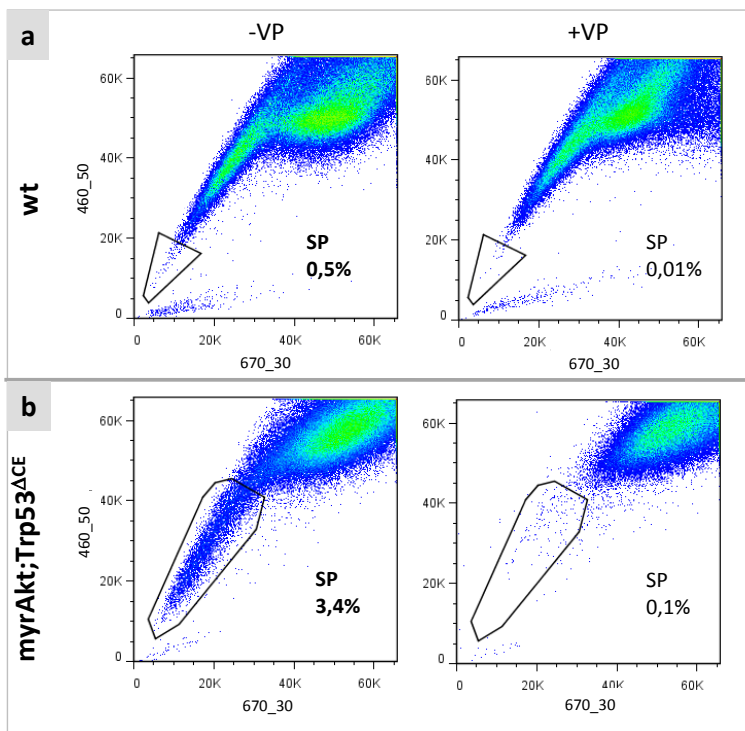


Figura 30.- Análisis por citometría de flujo de SP en queratinocitos wt (a) y *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* (b). Imágenes representativas del aspecto de los queratinocitos por citometría de flujo para el marcador Hoechst 33342 en base a su fluorescencia a 460/50 nm frente a 670/30 nm. En la columna izquierda queratinocitos marcados para SP, en la columna derecha queratinocitos tratados con verapamilo (+VP), inhibidor de los transportadores ABC que impide la expulsión del Hoechst de las células.

4.4.2 Las células identificadas como SP tienen una mayor capacidad tumorigénica

Quisimos estudiar si en nuestros queratinocitos *myrAkt;p53^{ΔCE}* las células de la SP podían ser las responsables de su alta tumorigenicidad. Para ello marcamos las células con Hoechst 33342 (Fig. 31a) y realizamos una separación celular de tres fracciones (Fig. 31b): (i) las células de la SP, (ii) la población celular “no SP”, ambas con una pureza superior al 95%, y (iii) las células viables (R1) de la población original *myrAkt;p53^{ΔCE}* (población total). Seguidamente llevamos a cabo un ensayo de tumorigénesis *in vivo* en el que inyectamos 10.000 células de cada población separada por citometría en ratones desnudos. Observamos que (Fig. 31c) las células de la SP generaron tumores que aparecieron una semana antes que los producidos por el resto de fracciones celulares inyectadas y que esos tumores crecieron significativamente más rápido que los generados por las células “no SP” o por la población celular total de queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*, estas dos últimas poblaciones sin diferencias significativas entre sí.

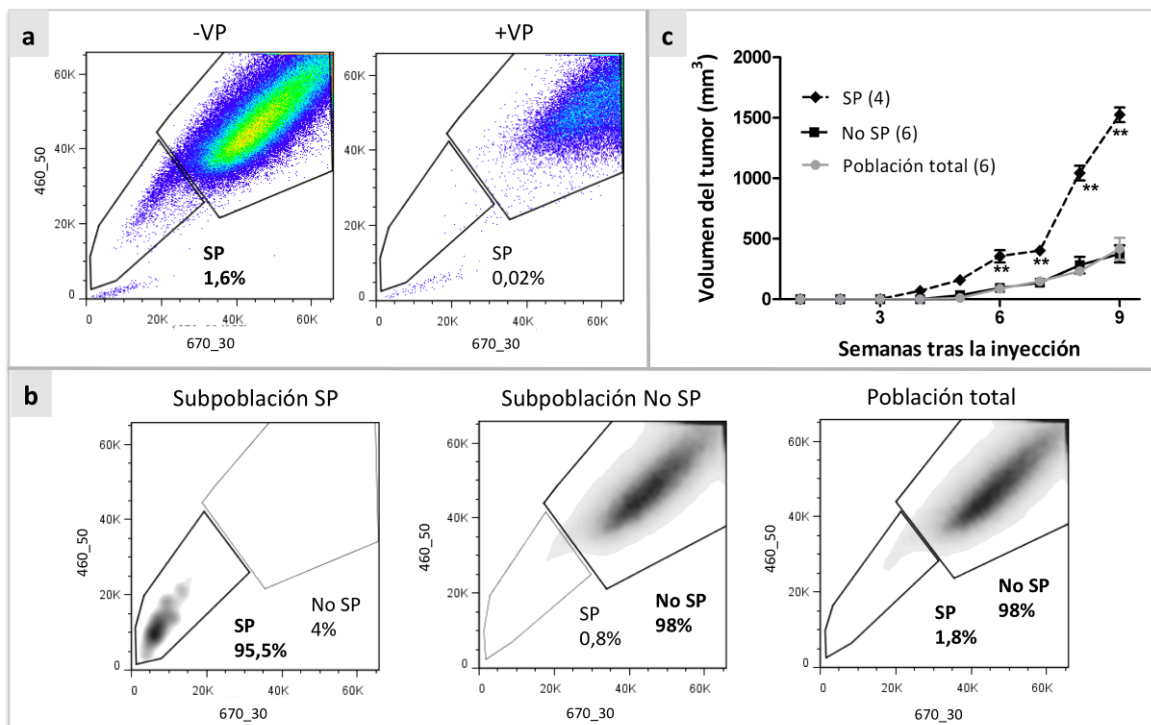


Figura 31.- Separación de células SP y ensayo de tumorigénesis. (a) Marcaje para citometría de flujo de queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* con Hoechst. (b) Separación de las fracciones celulares SP, no SP, y de la población total. (c) Representación gráfica que muestra el crecimiento tumoral (media \pm SEM del volumen del tumor en mm³) en ratones *nu/nu* inyectados con la población total (línea gris), con las células identificadas como SP (línea negra discontinua) y con la población “no SP” (línea negra). Entre paréntesis el número de animales inyectados por cada una de las fracciones celulares. (**) $p < 0.0001$.

4.4.3 Efecto de las drogas EC70124 y Prodigiosina sobre la SP

La resistencia a drogas antitumorales es una característica típica de células madre cancerosas y es responsable, en muchos tipos de cancer, de recidiva tras una remisión del tumor primario. Además hemos observado que las células SP de nuestro modelo *myrAkt;Trp53^{ACE}* tienen una mayor capacidad tumorigénica que la población total y que las células no SP. Estos hechos nos llevaron a estudiar si la población SP de las células *myrAkt;Trp53^{ACE}* podía ser sensible a EC70124 o Prodigiosina. Para ello tratamos a los queratinocitos orales wt y *myrAkt;Trp53^{ACE}* en cultivo durante 6 h con EC70124 a 1 μM y Prodigiosina a 5 μM . Tras la incubación con cada droga, procedimos al marcaje de las células tratadas y no tratadas con Hoechst 33342 para citometría de flujo. Vimos que el tratamiento con EC70124 inducía la desaparición de la población SP tanto en células wt (Fig. 32a) como en *myrAkt;Trp53^{ACE}* (Fig. 32b). Indicando que estas poblaciones eran sensibles a la droga. La Prodigiosina provocaba importantes cambios en el perfil de FSC/SSC de los queratinocitos, lo cual hacía inviable el análisis de la SP una vez que las células habían sido expuestas al compuesto.

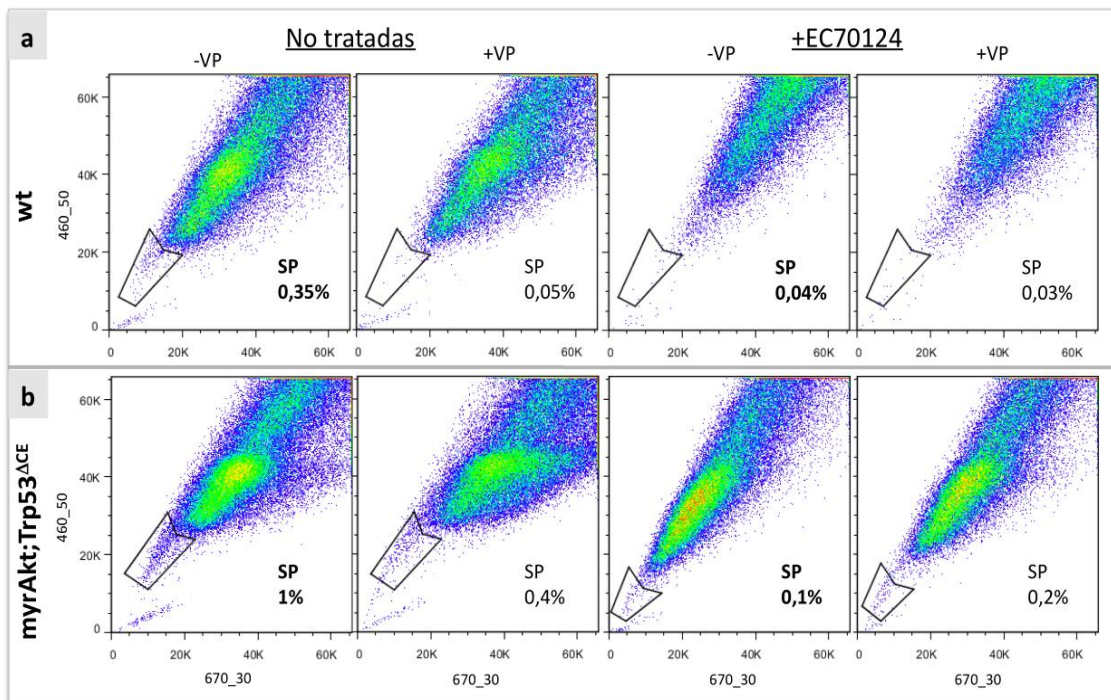


Figura 32.- Efecto del tratamiento con EC70124 sobre la SP de células wt (a) y *myrAkt;Trp53^{ACE}* (b). Aspecto de los queratinocitos por citometría de flujo para el marcador Hoechst 33342 en base a su fluorescencia a 460/50 nm frente a 670/30 nm. El grupo de cuatro imágenes a la izquierda muestra células no tratadas de ambos genotipos, el de la derecha muestra células tratadas con 5 μM de EC70124 durante 6 h. Células marcadas para SP (-VP) y control negativo (+VP) con verapamilo.

4.5 ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE QUERATINOCITOS ORALES wt Y myrAkt;Trp53^{ΔCE}

Con el objetivo de estudiar de una manera más amplia las vías de señalización y los procesos moleculares que podían ser responsables de las diferencias biológicas entre las células wt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}, así como de la respuesta de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE} al tratamiento con inhibidores de crecimiento tumoral, nos propusimos realizar un análisis del transcriptoma completo de las células mediante el uso de biochips de expresión génica. Partimos para estos análisis de ARN de células wt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}, estas últimas, sin tratar o tratadas durante 6 h con EC70124 a 1 μ M o con Prodigiosina a 5 μ M. Como una primera aproximación, realizamos una agrupación jerárquica no supervisada de todas las muestras mediante el software de análisis MeV. Este análisis busca similitudes entre los niveles de expresión de cada muestra y las agrupa en base a su semejanza. Observamos que (Fig. 33) la expresión génica era característica de cada genotipo ya que las tres réplicas biológicas de células wt así como las de myrAkt;Trp53^{ΔCE} (la nomenclatura se ha simplificado en las figuras como Akt;p53) se separaban muy claramente en dos grupos principales. Por otro lado, el tratamiento de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} con cada uno de los inhibidores genera cambios en su transcriptoma que resultan en un segundo nivel de separación de estas células en tres subgrupos: no tratadas, tratadas con EC70124 y tratadas con Prodigiosina.

4.5.1 Diferencias de expresión génica entre células wt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}

Con el propósito de profundizar en las bases moleculares de la tumorigenicidad de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} realizamos una comparación frente a células wt mediante una prueba T con un valor $p < 0,005$. Encontramos 3.227 sondas expresadas diferencialmente (Tabla Suplementaria 1): 1.647 con expresión aumentada y 1.580 con una expresión disminuida en células myrAkt;Trp53^{ΔCE} (Fig. 34a). Analizamos el enriquecimiento en genes implicados en procesos biológicos concretos de *Gene Ontology* (en adelante GO) y encontramos que (Fig. 34b) en las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} con respecto a las wt estaban aumentados genes relacionados con los procesos correspondientes a ciclo mitótico, ciclo celular y división celular. Entre los genes más representativos asociados con estos procesos se encuentra aumentada la expresión de las ciclinas A2 y B1 (Ccna2 y Ccnb1), las quinasas Bub1 y Aurkb (Fig. 34c), y disminuida la de inhibidores del ciclo celular como Cdkn1b (o p27). Además estas células presentaban muy elevada la expresión de dos genes asociados con malignidad

como son Cd34, N-Cadherina (Cdh2) y vimentina (Vim). Dentro del grupo de genes con expresión disminuida, encontramos un enriquecimiento en genes relacionados con los procesos biológicos de diferenciación del epitelio (diferenciación de células epiteliales, desarrollo epitelial y queratinización) (Fig. 34c). Entre los genes relevantes para estos procesos con una mayor disminución de expresión encontramos al gen de la proteína asociada con la diferenciación de queratinocitos (Krdap) y diversas queratinas (Krt20, Krt19 y Krt7) incluyendo marcadores de capa basal de epitelios estratificados (Krt5 y Krt14). Estos resultados contribuyen a elucidar las bases moleculares de la malignidad de las células *myrAkt;Trp53^{ΔE}*, así como su mayor capacidad tumorigénica.

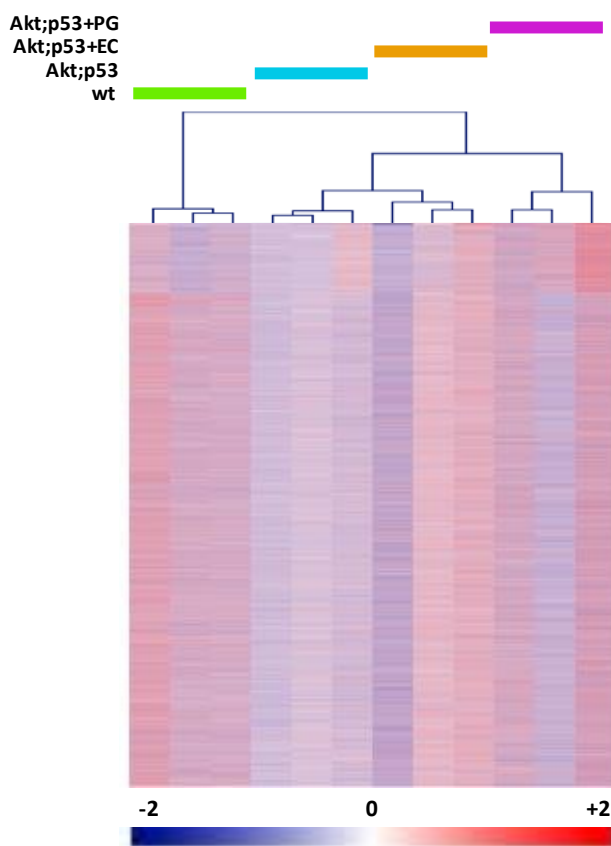


Figura 33.- Agrupación jerárquica no supervisada de las células wt y *myrAkt;Trp53^{ΔE}* sin tratar o tratadas con EC70124 o con Prodigiosina, en base a su transcriptoma. Mapa de los niveles de expresión génica de las células y agrupación de las muestras en base a la misma. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo).

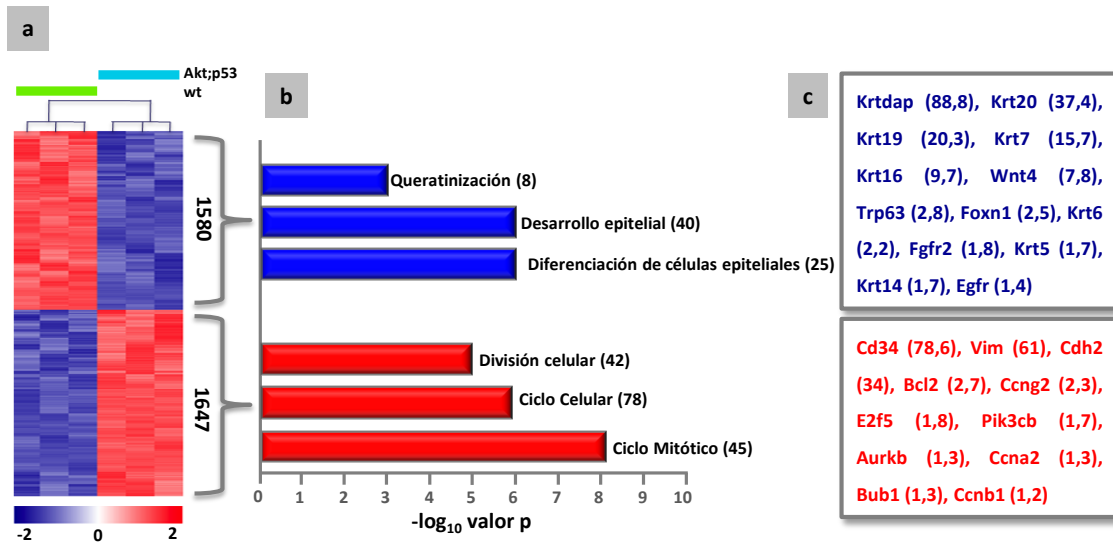


Figura 34.- Comparación del transcriptoma de células myrAkt;Trp53^{ΔCE} frente a wt. a) Mapa de los niveles de expresión génica de las sondas expresadas diferencialmente entre los dos genotipos (prueba T con $p < 0,005$). Dentro de la llave se indica el número de sondas con expresión disminuida (1.580) y aumentada (1.647) en células myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo). b) Procesos biológicos de GO con enriquecimiento en genes de la comparación. Entre paréntesis se indica el número de genes en cada categoría. c) Algunos de los genes más representativos con cambios de expresión entre ambos tipos celulares. Entre paréntesis se indica el cambio en la expresión de cada gen. En azul genes con expresión disminuida y en rojo genes con expresión aumentada.

4.5.2 Diferencias de expresión génica en células myrAkt;Trp53^{ΔCE} tras el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina

Para analizar los cambios de expresión génica de las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} tras el tratamiento con EC70124 y con Prodigiosina realizamos una comparación mediante Prueba T con valor $p < 0,005$ de las células sin tratar frente a las mismas células tratadas con cada una de las drogas. El tratamiento con EC70124 afectó a la expresión de 997 sondas y el tratamiento con Prodigiosina a la expresión de 1.669 sondas (Tablas Suplementarias 2 y 3). Cuando estudiamos el solapamiento entre los genes regulados por cada una de las drogas (Fig. 35a) vimos que los genes comunes, 151, representaban aproximadamente un 15% del total de genes regulados por EC70124 y un 10% de los regulados por Prodigiosina. De hecho, la agrupación jerárquica no supervisada de las muestras en base a la expresión de los genes de ambas comparaciones separó claramente a las muestras en los tres grupos de tratamiento (Fig. 35b). Por tanto, es posible que los mecanismos moleculares por los que ambas drogas disminuyen la malignidad de las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} sean distintos.

A continuación analizamos el enriquecimiento de los procesos biológicos de GO relacionados con los genes de cada comparación. Como se indica anteriormente, el tratamiento con EC70124 afectó a la expresión de 997 sondas, de las cuales, 690 tenían una expresión aumentada y 307 se encontraban disminuidas debido al tratamiento (Tabla Suplementaria 2). Entre los genes de expresión aumentada destacan los relacionados con el ciclo celular, comprobamos que muchos de ellos eran represores del mismo, como por ejemplo: la ciclina G2 (CcnG2), p21 (Cdkn1a), Chek1 y Gadd45a; aunque también aparecían algunos promotores de ciclo como la ciclinas A2 y B1 o la quinasa Aurka. El análisis de GO para los genes que reducen su expresión con el tratamiento mostró como proceso biológico más afectado la regulación de la actividad de GTPasas, incluyendo los factores intercambiadores de guanina Vav1 y Vav3, ambos relacionados con procesos tumorales (Mejia 2013, Menacho-Marquez, Garcia-Escudero et al. 2013) y otros genes como los de las integrinas $\alpha 2$ y $\alpha 6$ (Itga2 e Itga6) relacionadas con procesos de malignización celular (Ganguly, Pal et al. 2013), y la integrina αv (Itgav) relacionada con procesos de angiogénesis (Bader, Rayburn et al. 1998) (Figura 35b). Estos resultados sugieren que el tratamiento con EC70124 sería capaz de reducir la malignidad de las células myrAkt;Trp53^{ACE} a través de varios mecanismos moleculares incluyendo el ciclo celular y posiblemente otras vías protumorigénicas como las controladas por los factores Vav.

El tratamiento con Prodigiosina afectó a la expresión de 1.669 sondas, de las cuales, 962 tenían una expresión aumentada y 707 se encontraban disminuidas debido al tratamiento (Tabla Suplementaria 3). El análisis de enriquecimiento en procesos biológicos de GO de los genes que aumentan su expresión mostraba un enriquecimiento en genes relacionados con muerte celular como Foxo1, las caspasas 4 y 3 (Casp4 y Casp3), y p21. Por otro lado, entre los genes que disminuyen su expresión por el tratamiento con Prodigiosina destacaron los relacionados con la respuesta a daño en el ADN, genes implicados en desarrollo de la epidermis y en ciertos tipos de tumores de origen epidérmico como Smoothed (Smo), Patched (Ptch1) y genes de la vía de señalización de Wnt. Nuestros datos sugieren que la Prodigiosina estaría disminuyendo la respuesta al daño en el DNA a la vez que promueve mecanismos de apoptosis y también disminuiría la activación de vías específicas del desarrollo tumoral epitelial.

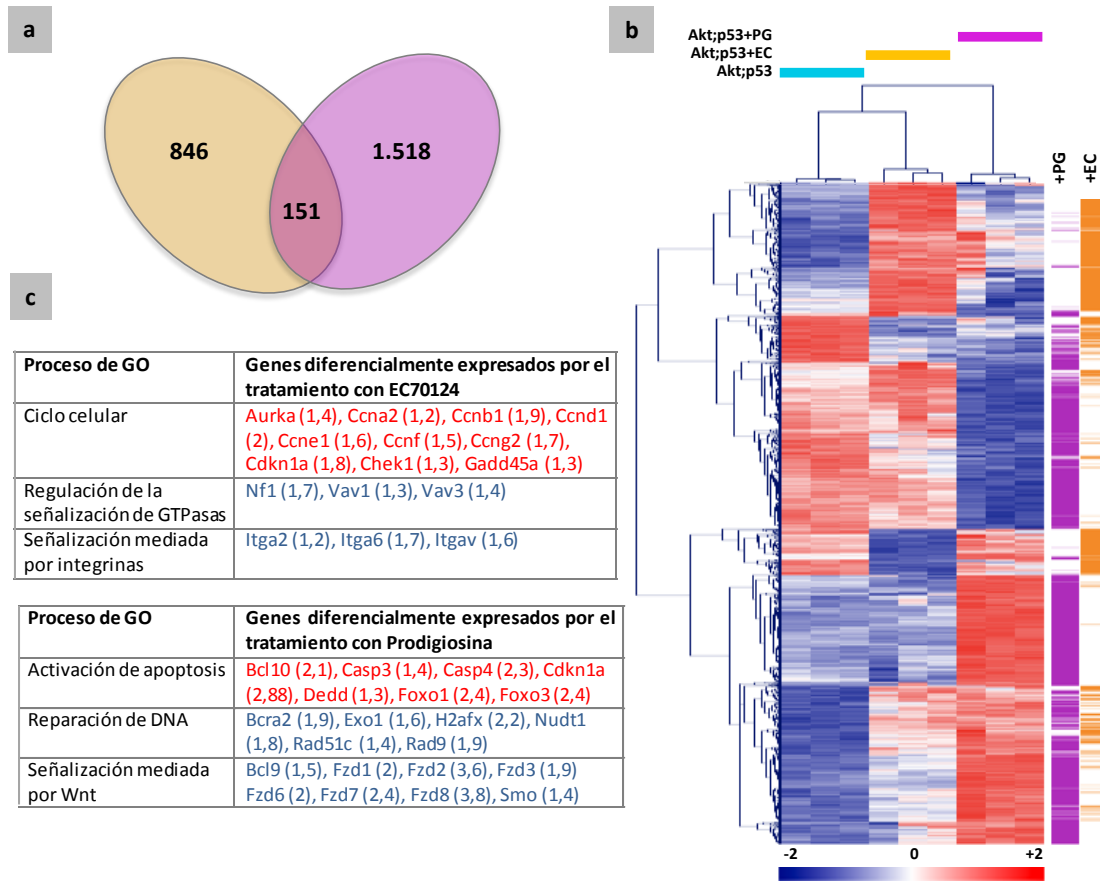


Figura 35.- Comparación del transcriptoma de células *myrAkt;Trp53^{ACE}* sin tratar y tratadas con EC70124 o Prodigiosina. a) Diagrama de Venn mostrando el número de genes desregulado por cada droga de manera independiente (EC70124 en naranja, Prodigiosina en morado) y el número de genes en que se solapan los tratamientos. b) Mapa de los niveles de expresión génica de las sondas diferencialmente expresadas entre las células *myrAkt;Trp53^{ACE}* tratadas con EC70124 o con Prodigiosina frente a las mismas células sin tratar (prueba T con $p < 0.005$). Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo). A la derecha del mapa se indican los genes regulados por cada una de las drogas (EC70124 en naranja, Prodigiosina en morado). c) Genes relevantes de los procesos biológicos de GO más representativos. Entre paréntesis se indica el cambio en la expresión de cada gen. En azul genes con expresión disminuida y en rojo genes con expresión aumentada.

4.5.3 Estudio de la transición epitelio-mesénquima

La transición epitelio-mesénquima (en adelante TEM) es un proceso asociado al desarrollo de metástasis, así, las células cancerosas pierden las uniones adherentes y la polaridad típica de las células epiteliales y ganan capacidad migratoria e invasiva. Además se ha propuesto que el proceso de TEM confiere a las células cancerosas capacidades propias de célula madre tumoral (Mani, Guo et al. 2008). Por todo ello, podemos considerar la TEM como un característica típica de malignidad celular (Chaffer and Weinberg 2011). Quisimos estudiar si nuestras células *myrAkt;Trp53^{ACE}* presentaban un perfil con características de TEM que contribuyera a explicar su mayor tumorigenicidad y si el tratamiento con los inhibidores podía actuar revirtiendo la expresión de estos genes a los valores que encontramos en las células wt.

Para este estudio hicimos uso de una firma génica de TEM obtenida a partir del análisis del transcriptoma de células de epitelio mamario humano en las que se había inducido TEM mediante la expresión de varios de los factores de transcripción que regulan el proceso (Taube, Herschkowitz et al. 2010). Los genes con expresión aumentada en la firma de TEM se corresponden en nuestro biochip con 91 genes, mientras que 134 corresponden a genes con expresión disminuida (Tablas suplementarias 4a y 4b). Se analizó el comportamiento de nuestras muestras según la expresión de estos genes de TEM mediante una agrupación jerárquica no supervisada. Observamos que las muestras, en un primer nivel jerárquico, se separan en dos grupos: células wt y *myrAkt;Trp53^{ACE}*, y estas últimas a su vez se subdividían en tres grupos: células sin tratar y tratadas con EC70124 y con Prodigiosina, tanto para los genes de expresión aumentada como para los de expresión disminuida en la firma de TEM (Fig. 36). Las células wt presentaron un patrón de expresión génica opuesto al de la firma de TEM, es decir la mayoría de los genes que se caracterizan por un aumento de expresión están disminuidos en wt y lo contrario para los genes disminuidos en la firma (Fig. 36a y 36b). Las células *myrAkt;Trp53^{ACE}*, al contrario que las células wt, tenían una expresión que mayoritariamente se correspondería con el desarrollo de TEM (Fig. 36a y 36b). Estos patrones de expresión génica se corresponden con la distinta capacidad de desarrollo tumoral que estas células mostraron en los ensayos in vivo.

A partir de estas observaciones nos propusimos estudiar si los tratamientos, tanto con el compuesto EC70124 como con Prodigiosina, podrían revertir a las células *myrAkt;Trp53^{ACE}* a los valores de expresión génica correspondientes a células wt. Para ello realizamos un análisis de ajuste a patrones de expresión mediante el método de PTM (*Pavlidis Template Matching*) con una $p \leq 0,05$ probabilidad de 0,05 (Tabla Suplementaria 5). El patrón que denominamos 1 corresponde a genes aumentados en la firma TEM y en las células *myrAkt;Trp53^{ACE}* y que disminuyen su expresión a niveles wt (Fig. 36a) tras el tratamiento con EC70124 (Patrón 1-EC) o con Prodigiosina (Patrón 1-PG)). Para los genes de expresión disminuida en TEM, el patrón sería el contrario al anterior (Patrón 2): genes disminuidos en la firma TEM y en las células *myrAkt;Trp53^{ACE}* y que aumentan su expresión a niveles wt (Fig. 36b) tras el tratamiento con EC70124 (Patrón 2-EC) o con Prodigiosina (Patrón 2-PG). Los genes cuya expresión se ajustaba a los parámetros descritos se muestran en la Tabla suplementaria 5. De entre los genes que se ajustaban al Patrón 1 para ambas drogas cabe destacar a *Wnt5a*, que se encuentra sobreexpresado en carcinomas orales (Xavier, Rodini et al. 2009, Fracalossi, Silva Mde et al.

2010), Pdgfc, que se ha relacionado con inducción de angiogénesis en situaciones patológicas (Hou, Kumar et al. 2010) y resistencia a quimioterapia en CECC (Yamano, Uzawa et al. 2010) y Tbx3, con una posible función oncogénica en CECC (Burgucu, Guney et al. 2012) y considerado un marcador de progresión tumoral (Humtsoe, Koya et al. 2012). De los genes que se ajustaban al Patrón 2 para ambas drogas, Ndr1 se ha relacionado con mayor supervivencia y supresión de metástasis en pacientes de CECC (Dos Santos, da Cunha Mercante et al. 2012); y tanto S100a14 como Cst6 son capaces de inhibir la proliferación e invasión de células derivadas de carcinomas orales (Vigneswaran, Wu et al. 2006, Sapkota, Costea et al. 2012). Los análisis a partir de la firma TEM revelaron que las células myrAkt;Trp53^{ACE} mostraban un patrón génico propio de células que habían sufrido un proceso de TEM y que, tanto EC70124 como Prodigiosina eran capaces de normalizar la expresión de algunos marcadores moleculares daves para este proceso. Este efecto podría contribuir a la actividad antitumoral de ambas drogas.

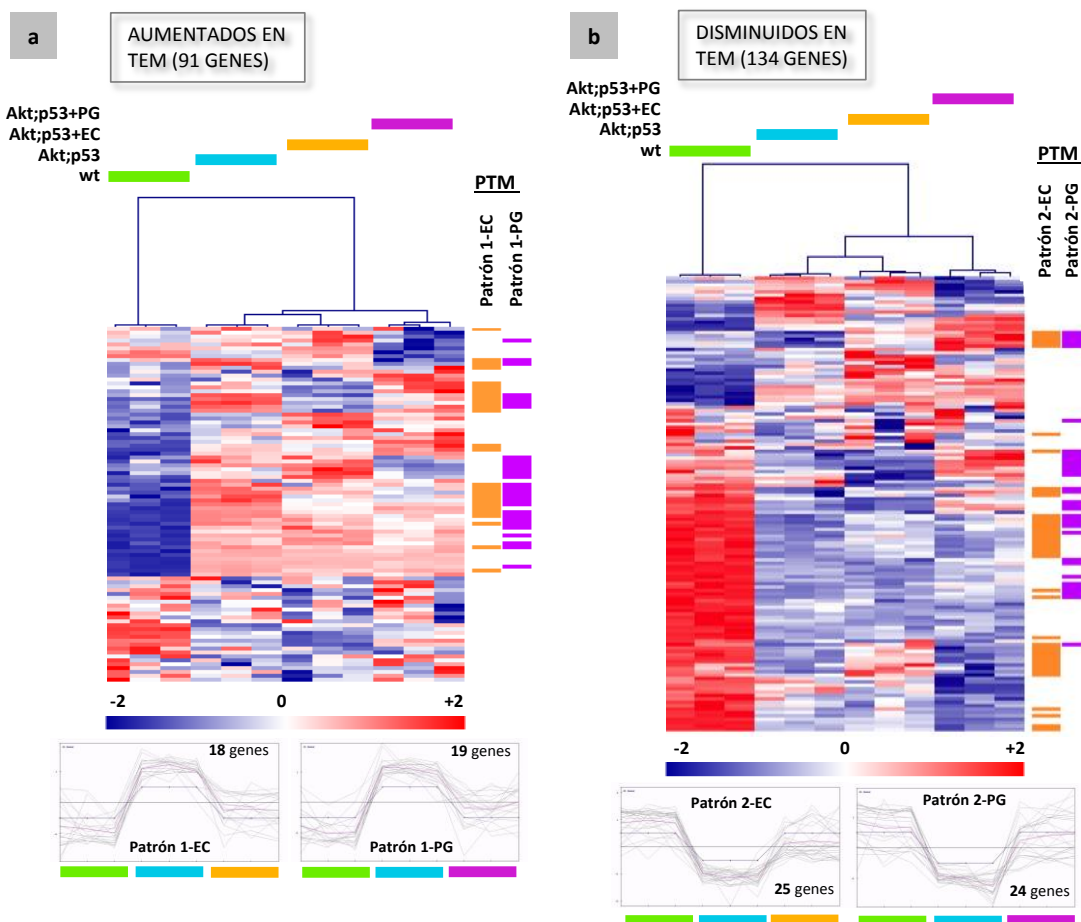


Figura 36.- Estudio de la expresión de genes de TEM en queratinocitos orales. Mapa de los niveles de expresión génica a) de los 91 genes sobreexpresadas en la firma TEM y b) de los 134 genes con expresión disminuida en la firma TEM. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo). En la columna a la derecha de cada mapa de expresión, se representan las sondas cuya expresión se ve normalizada por el tratamiento con EC70124 (en naranja) y con Prodigiosina (en morado). Debajo de cada mapa, se muestra la gráfica del nivel de expresión de cada uno de los genes con expresión normalizada.

4.5.4 Estudio de la angiogénesis

Los tumores producidos por la inyección de células myrAkt;Trp53^{ACE} mostraban una vascularización anormal, con vasos dilatados y en forma de saco típica de carcinomas agresivos. Los tratamientos con EC70124 y con Prodigiosina tuvieron un efecto normalizador sobre la vasculatura tumoral. A partir de estas observaciones decidimos estudiar si nuestras células myrAkt;Trp53^{ACE} podrían estar promoviendo de algún modo el proceso de angiogénesis y si los tratamientos con estos compuestos eran capaces de normalizar su expresión génica.

Para el estudio de la angiogénesis creamos una firma compuesta por 198 genes (que se corresponden con 237 sondas en nuestros biochips, firma de Angiogénesis) (Tabla suplementaria 6), obtenida a partir de la combinación de cuatro firmas relacionadas con este proceso: (i) firma de 48 genes que componen el proceso biológico de GO de “angiogénesis” (<http://goo.gl/fr5ZFQ>) obtenida a partir de la base de datos *Molecular Signatures Database* (MSigDB) empleando el software de análisis *Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)*; (ii) firma de 29 genes que componen la vía de “VEGF, hipoxia y angiogénesis” de Biocarta obtenida a través de GSEA-MSigDB (<http://goo.gl/qg6lkx>); (iii) firma de 81 genes inducidos por hipoxia (Harris 2002) obtenida a través de GSEA-MSigDB (<http://goo.gl/3ghlYL>), y (iv) firma con 50 genes relacionados con angiogénesis que presentan mayor regulación al comparar su expresión (25 con expresión aumentada y 25 con expresión disminuida) en tejido sano con más de diez tipos distintos de cáncer (Anders, Fehlker et al. 2013). Se analizó el comportamiento de las células myrAkt;Trp53^{ACE} y wt en base a la expresión de los genes de la firma de Angiogénesis mediante agrupación jerárquica no supervisada, que separó claramente los genotipos en dos grupos (Fig. 37a). Cuando analizamos la expresión de los genes de esta firma empleando una prueba T con un valor de $p \leq 0,05$, observamos que casi la mitad de los genes (107 de las 237 sondas de la firma de Angiogénesis, Tabla suplementaria 7) estaban expresados diferencialmente entre ambos tipos celulares (Fig. 37a). Destacó la inducción de genes promotores de la angiogénesis en las células myrAkt;Trp53^{ACE} como Vim, implicado también en el proceso de TEM, Fgf7, denominado factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, *keratin growth factor*) y que estimula el crecimiento de este tipo celular, al igual que el Hgf, entre otros (Fig. 37b). Este resultado concuerda con la mayor capacidad tumorigénica de las células myrAkt;Trp53^{ACE}. La expresión de varios de los genes inducidos por hipoxia y de algunos relacionados con el metabolismo en estas condiciones (como por ejemplo Vegfa, Hif1a, Egf, Gapdh, Hk, Pfk1 o Pfkfb3) apenas varia, es posible que esto sea debido a que, si bien las células myrAkt;Trp53^{ACE}

son más agresivas que las wt en ensayos *in vivo*, el cultivo se realizó en condiciones normales de oxígeno, lo que podría explicar los escasos cambios en la expresión de estos genes.

A partir de estas observaciones nos propusimos estudiar si los tratamientos, tanto con el compuesto EC70124 como con Prodigiosina, podrían revertir a las células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* a los valores de expresión génica correspondientes a células wt. Para ello realizamos un análisis de PTM con una $p \leq 0,05$ (Tabla Suplementaria 8). El patrón analizado corresponde a genes de nuestra firma de angiogénesis aumentados en las células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* y que el tratamiento con EC70124 (Fig. 37c) o con Prodigiosina (Fig. 37d) disminuye su expresión a niveles wt. Los genes cuya expresión se ajustaba a los parámetros descritos se muestran en la Tabla suplementaria 8. EC70124 normaliza la expresión de un mayor número de genes que Prodigiosina (23 frente a 14). De entre los genes normalizados por EC70124 (Patrón-EC) caben destacar *Fgf7* y *Hgf*, y también *Angptl4* (*angiopoietin like 4*), que está implicado en la permeabilidad vascular y en angiogénesis (Guo, Li et al. 2013) y cuya expresión es normalizada por ambos compuestos (Patrón-EC y Patrón-PG). Los cambios en la expresión de estos genes estarían relacionados con los cambios en la vasculatura tumoral que observábamos en las muestras histológicas de los tumores *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* tratados tanto con EC70124 como con Prodigiosina.

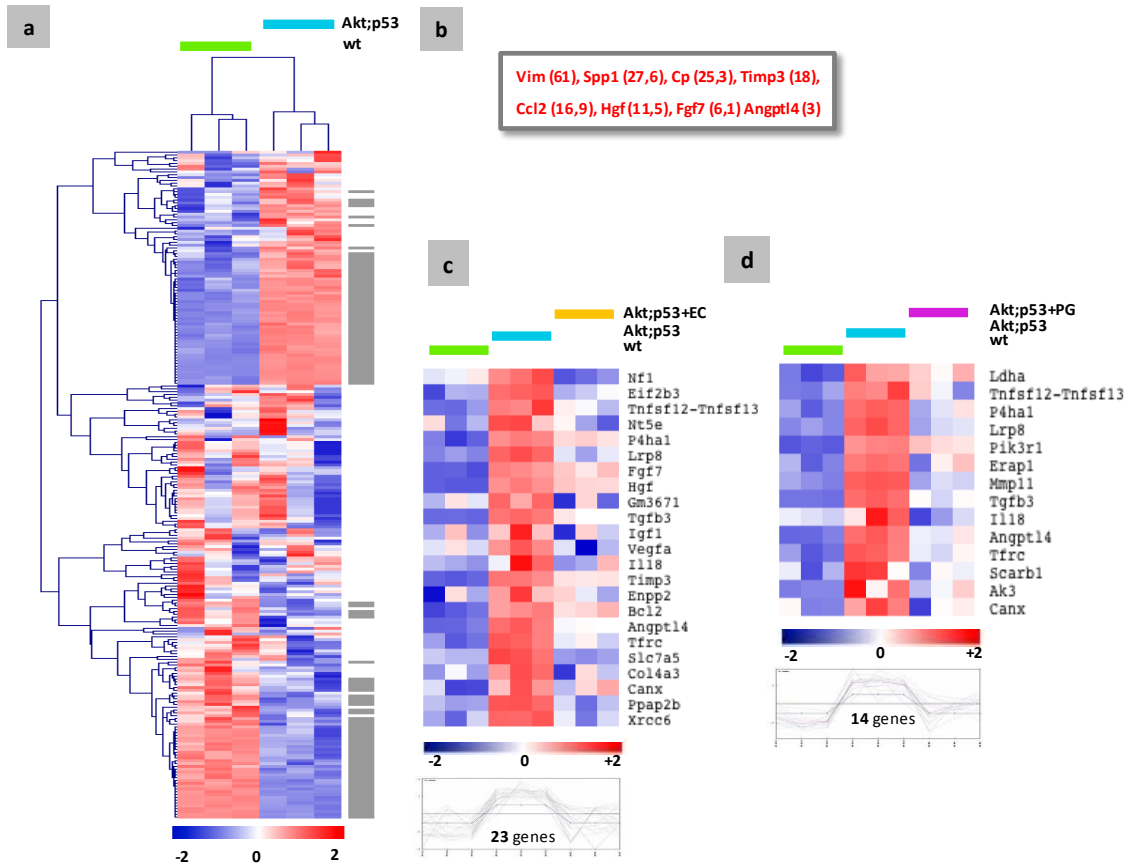


Figura 37.- Estudio de la expresión de genes de angiogénesis en queratinocitos orales. a) Mapa de los niveles de expresión génica de las sondas correspondientes a la firma de Angiogénesis. En la columna a la derecha del mapa de expresión, se representan en gris los genes expresados diferencialmente entre los genotipos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* y *wt* (prueba T con $p < 0,05$). b) Algunos de los genes más representativos que están sobreexpresados en células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*. Entre paréntesis se indica el cambio en la expresión de cada gen. c) Mapa de los niveles de expresión de genes que recuperan valores similares a las células *wt* por el tratamiento con EC70124 o d) con Prodigiosina. En la columna a la derecha de cada mapa de expresión, aparecen los símbolos de cada gen. Debajo de cada mapa, se muestra la gráfica del nivel de expresión de cada uno de los genes con expresión normalizada. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo).

4.6 ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE TUMORES GENERADOS TRAS LA INYECCIÓN DE QUERATINOCITOS $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$

Con el propósito de profundizar en los mecanismos moleculares implicados en la inhibición del crecimiento tumoral mediada por el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina, decidimos estudiar la expresión génica de los tumores generados por la inyección de queratinocitos orales $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$ sin tratar y tratados con cada una de las drogas. Se incluyeron en el estudio cuatro muestras de tumores de animales no tratados, cuatro tumores de animales tratados con EC70124, y tres de animales tratados con Prodigiosina.

En una primera aproximación realizamos una agrupación jerárquica no supervisada de todas las muestras (Fig. 38). Observamos que se separaban dos grupos principales, por un lado tres de las cuatro muestras de tumores sin tratar (nombrados como NT) junto con dos de las tres muestras de tumores tratados con Prodigiosina (+PG). Por otro lado se agrupaban las cuatro muestras de tumores tratados con EC70124 (+EC) junto con una muestra de tumor sin tratar y la tercera muestra de tumor tratado con Prodigiosina. Esta agrupación indica que el tratamiento con EC70124, no así el tratamiento con Prodigiosina, era capaz de modificar la expresión génica de manera significativa con respecto a los tumores no tratados.

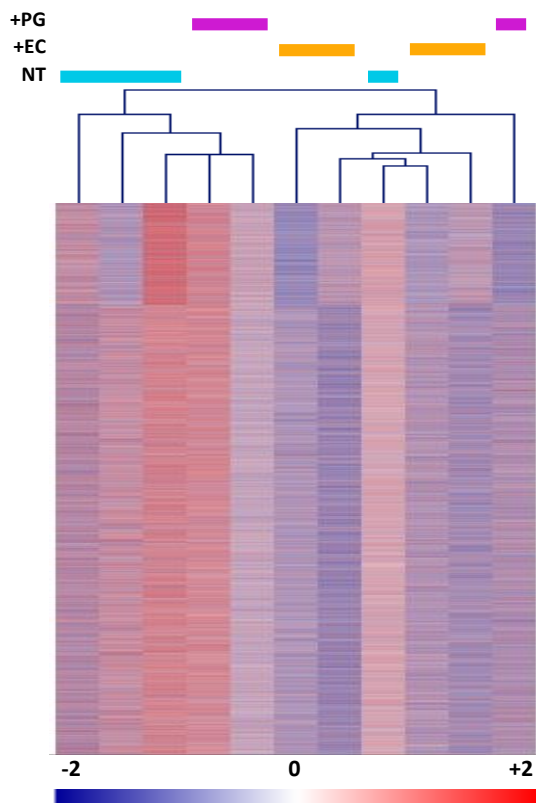


Figura 38.- Agrupación jerárquica no supervisada de los tumores no tratados y tratados con EC70124 y Prodigiosina. Mapa de los niveles de expresión génica de los tumores generados por la inyección de células $myrAkt;Trp53^{\Delta CE}$ y agrupación de las muestras en base a la misma. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo).

4.6.1 Diferencias de expresión génica en tumores tras el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina

Para estudiar cómo los tratamientos con EC70124 o con Prodigiosina estarían modulando la expresión génica, realizamos dos comparaciones mediante prueba T con un valor $p < 0,01$, por un lado de los tumores no tratados frente a los tumores tratados con EC70124, y por otro tumores no tratados frente a tratados Prodigiosina. Para los genes diferencialmente expresados entre ambas comparaciones, realizamos también una agrupación jerárquica no supervisada de las muestras, así como un análisis de los procesos biológicos de GO más representados de entre los genes que resultan de cada comparación.

En la comparación de tumores no tratados frente a tumores tratados con EC70124 encontramos 933 sondas expresadas diferencialmente, mientras que la Prodigiosina afectaba a la expresión de 135 sondas (Tablas Suplementarias 9 y 10). Estudiando el solapamiento entre los genes regulados por ambas drogas (Fig. 39a) vimos que los genes comunes, 15, representaban aproximadamente un 2% del total de genes regulados por EC70124 y un 12% de los regulados por Prodigiosina. De hecho, la agrupación jerárquica no supervisada de las muestras en base a los genes diferencialmente expresados por los tratamientos con ambas drogas (Fig. 39b) separaba a las muestras de células no tratadas en un grupo y tratadas con EC70124 en otro grupo. Sin embargo, las células tratadas con Prodigiosina aparecían en ambos grupos, indicando que probablemente la respuesta a la droga entre los distintos tumores no fue homogénea.

De entre los procesos biológicos regulados por EC70124 destacaba una reducción muy significativa en la expresión de genes de receptores acoplados a proteínas G (proceso de GO: señalización de receptores acoplados a proteínas G, 82 genes, valor $p: 5,8 \times 10^{-14}$). Se han relacionado las alteraciones de miembros de esta familia de proteínas con el desarrollo tumorigénico en diversos cánceres inducidos los CECC (Thomas, Bholá et al. 2006, O'Hayre, Vazquez-Prado et al. 2013). El bajo número de sondas reguladas por Prodigiosina no permitió hacer un estudio amplio sobre los procesos biológicos afectados por la droga, sin embargo, cabe destacar entre los genes que aumentaban su expresión por el tratamiento, *Socs6* y *Ddit4* (o *Redd1*), ambos relacionados con inhibición de carcinogénesis (Schneider, Younis et al. 2008, Jin, Seo et al. 2011, Sriram, Larsen et al. 2012), y entre los genes más disminuidos encontramos

a Klf12, al que se le atribuye una función oncogénica (Giefing, Wierzbicka et al. 2008, Nakamura, Migita et al. 2009).

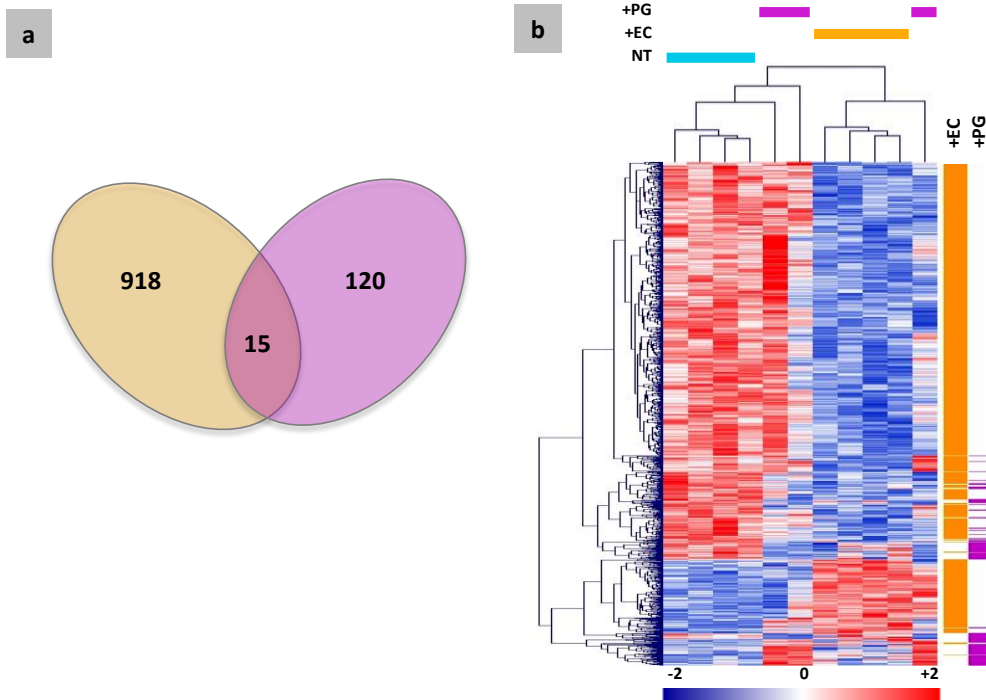


Figura 39.- Comparación del transcriptoma de tumores no tratados frente a tumores tratados con EC70124 y con Prodigiosina. a) Diagrama de Venn mostrando el número de genes desregulado por cada droga de manera independiente (EC70124 en naranja, Prodigiosina en morado) y el número de genes en que se solapan los tratamientos. b) Mapa de los niveles de expresión génica de las sondas diferencialmente expresadas entre los tumores tratados con EC70124 o con Prodigiosina frente a los tumores de animales sin tratar (prueba T con $p < 0.005$). Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo). A la derecha del mapa se indican los genes regulados por cada una de las drogas (EC70124 en naranja, Prodigiosina en morado).

4.6.2 Estudio de la transición epitelio-mesénquima

Nos propusimos analizar si los tratamientos con cada uno de los inhibidores serían capaces de revertir la expresión de alguno de los genes implicados en TEM. Para realizar estos análisis nos basamos en la firma génica de TEM descrita en el apartado 4.5.3. Por un lado realizamos una agrupación jerárquica no supervisada de todas las muestras en base a la firma de TEM comprobando que las muestras no se organizaban en grupos claros de tratamiento (Fig. 40). Por otro lado, llevamos a cabo un análisis de PTM con un valor $p \leq 0,05$ (Tabla Suplementaria 11). El patrón que denominamos 1 corresponde a genes sobreexpresados en la firma de TEM y en los tumores no tratados y cuya expresión se vería disminuida por el tratamiento con EC70124 (Patrón 1-EC) o con Prodigiosina (Patrón 1-PG) (Fig. 40a). Para los genes de expresión disminuida en TEM, el patrón sería el contrario al anterior (Patrón 2): su expresión estaría disminuida en tumores no tratados y aumentaría por los tratamientos con

EC70124 (Patrón 2-EC) y Prodigiosina (Patrón 2-PG) (Fig. 40b). Los genes cuya expresión se ajustaba a los parámetros descritos se muestran en la Tabla Suplementaria 8. Varios de los genes con expresión normalizada por el tratamiento con EC70124 en los tumores son coincidentes con los encontrados en células, entre ellos cabe destacar *Wnt5a* que se ha relacionado con el proceso de TEM en cáncer oral humano (Taki, Kamata et al. 2003). Los análisis a partir de la firma de TEM pusieron de manifiesto que el tratamiento con EC70124 era capaz de normalizar la expresión de algunos de los marcadores moleculares de este proceso. Este efecto podría contribuir a la actividad antitumoral que esta droga mostraba *in vivo*, recapitulando en parte el efecto que observamos por el tratamiento *in vitro*. Prodigiosina, sin embargo, no tiene un efecto normalizador sobre la expresión de genes claves para la TEM *in vivo*.

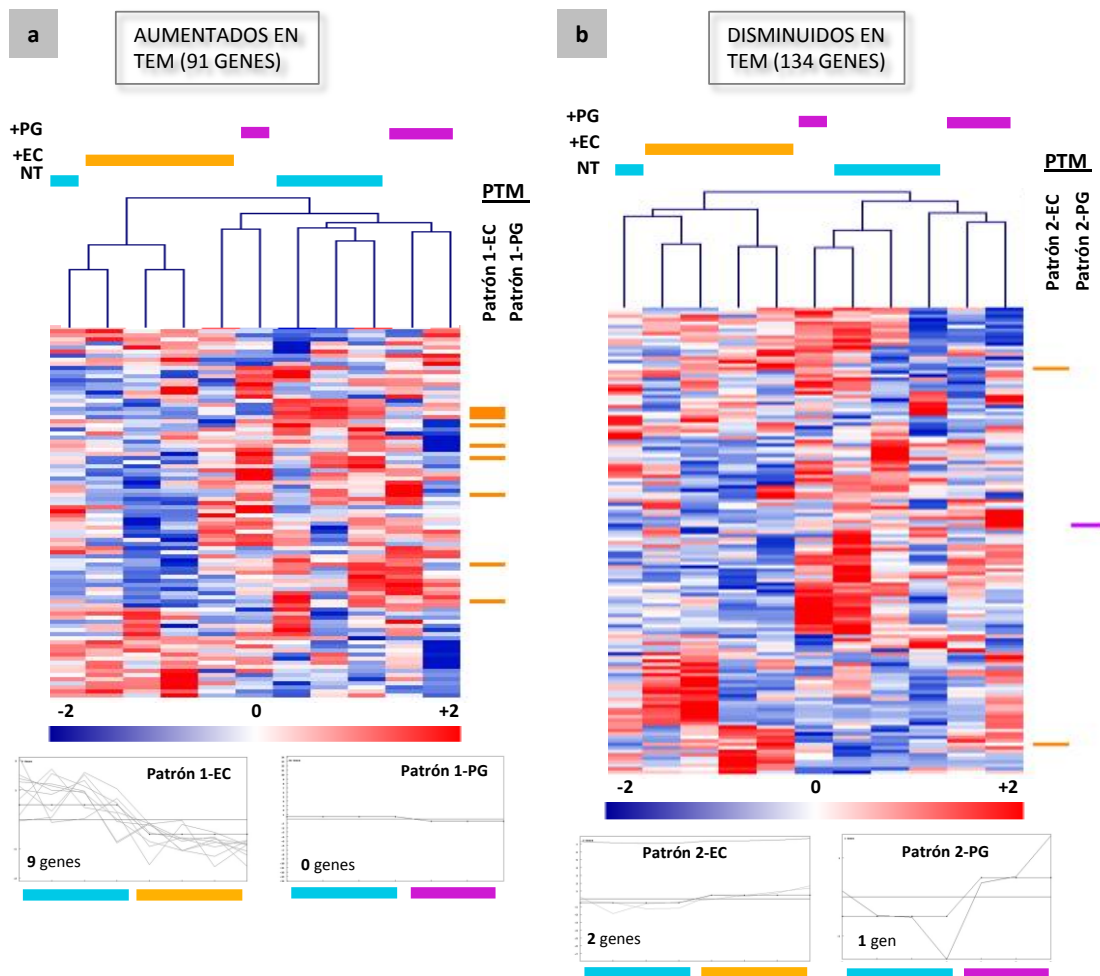


Figura 40.- Estudio de la expresión de genes de TEM en tumores generados tras la inyección de queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ACE}*. Mapa de los niveles de expresión génica a) de los 91 genes sobreexpresadas en TEM y b) de los 134 genes con expresión disminuida en TEM. En la columna a la derecha de cada mapa de expresión, se representa las sondas que se ajustan al patrón de PTM indicado para el tratamiento con EC70124 (en color naranja) y con Prodigiosina (en color morado) y debajo la gráfica del nivel de expresión de cada uno de esos genes. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo).

4.6.3 Estudio de la angiogénesis

Por último quisimos analizar si los tratamientos con cada uno de los inhibidores serían capaces de revertir la expresión de alguno de los genes implicados en angiogénesis. Para realizar estos análisis nos basamos en la firma génica de Angiogénesis descrita en el apartado 4.5.4. Llevamos a cabo un análisis de PTM con un valor $p \leq 0,05$ (Tabla Suplementaria 12) para buscar genes cuya expresión se vería disminuida por ambos tratamientos, tanto con EC70124 como con Prodigiosina (Fig. 41). Entre estos genes cabe destacar a Fgf7, que también disminuye su expresión en células tratadas con EC70124, al gen del receptor de las angiopoyetinas 1 y 2, Tek (Tie-2), considerado un predictor de mala prognosis en diversos tipos de cáncer incluidos los CECC (Homer, Greenman et al. 2002, Seker, Sancaktar et al. 2013), a Cxcl12, con un importante papel en la malignidad de los CECC y considerado un marcador para su diagnóstico (Albert, Riveiro et al. 2013, Chung, Park et al. 2013) y al gen de la nucleolina, Ncl, propuesta como molécula diana para el tratamiento de varios tipos de cáncer (Pichiorri, Palmieri et al. 2013, Qiu, Zhou et al. 2013). Los análisis a partir de la firma de Angiogénesis pusieron de manifiesto que los tratamientos tanto con EC70124 como con Prodigiosina, eran capaces de disminuir la expresión de algunos de los marcadores moleculares del proceso, lo que se correspondería con su actividad normalizadora de la vasculatura tumoral que estaría contribuyendo a la capacidad antitumoral de ambos compuestos.

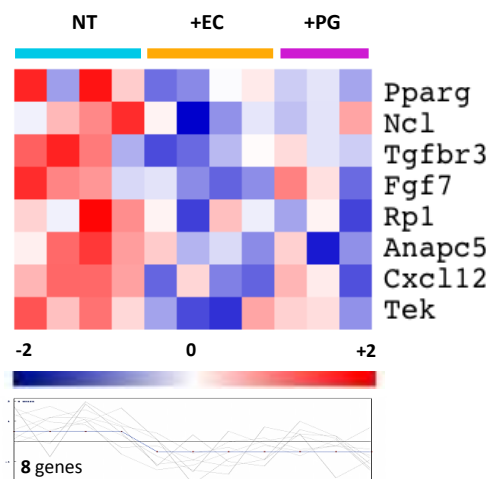


Figura 41.- Estudio de la expresión de genes de angiogénesis en tumores myrAkt;Trp53^{ΔE}. Mapa de los niveles de expresión de los genes que disminuyen por el tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina. Los niveles de expresión se representan normalizados en una escala del -2 (azul) al 2 (rojo). En la columna a la derecha del mapa de expresión, aparecen los símbolos de cada gen. Debajo del mapa, se muestra la gráfica del nivel de expresión de cada uno de los genes con expresión normalizada.

5.- Discusión

Los CECC son el sexto tipo de cáncer a nivel mundial, con 634.760 nuevos casos en 2008 (datos de Globocan, *Internacional Agency for Research on Cancer*, OMS). En ese año se diagnosticaron en España 10.786 casos y para el 2020 se estima un incremento del 21%. Los tumores en fases tempranas se tratan con cirugía y/o radioterapia y son de buena prognosis, sin embargo constituyen solo un tercio de los tumores que se diagnostican y, sin duda, la detección precoz mejoraría la tasa de supervivencia de esta enfermedad. La mayoría de los CECC se diagnostican en fases más avanzadas y, en estos casos, la terapia habitual consiste en cirugía y radioterapia combinada con quimioterapia de fármacos basados en el cisplatino. En general, la presencia de recidivas (tumores secundarios y metástasis) es frecuente, lo que lleva a una elevada mortalidad en este tipo de cáncer (37% en España y 56% a nivel mundial, Globocan 2008). La calidad de vida de los pacientes ha mejorado en los últimos años con el avance de las técnicas quirúrgicas y de radioterapia, pero se han llegado a unos límites máximos de toxicidad y tolerabilidad con las estrategias terapéuticas actuales, por lo que no se espera en los próximos años una mejora en la supervivencia global de los pacientes (datos Globocan para 2020). Recientemente se están evaluando terapias específicas contra moléculas diana que podrían ser efectivas para este tipo de tumores. La única terapia de este tipo cuyo uso está aprobado por la FDA para los CECC es el tratamiento con cetuximab, un anticuerpo específico para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) capaz de inhibir la fosforilación y activación de las quinasas dependientes del mismo (Specenier and Vermorken 2013). Lo que da idea de la importancia de las investigaciones encaminadas a descifrar los mecanismos moleculares responsables del desarrollo del CECC (Bozec, Peyrade et al. 2013). Además de las alteraciones en EGFR, otras vías moleculares importantes implicadas en el desarrollo de este tipo de tumores son la de PI3K/Akt/mTOR, con varios de sus miembros alterados frecuentemente en los CECC; y la de p53, que está mutado en el 60-80% de los casos (Leemans, Braakhuis et al. 2011).

5.1.- MyrAkt;Trp53^{ΔCE} como modelo de CECC

El uso de modelos animales de cáncer es de gran utilidad tanto para la búsqueda y validación de nuevas moléculas diana como para el ensayo de nuevas estrategias terapéuticas. Los animales myrAkt y myrAkt;Trp53^{ΔCE} desarrollados en nuestro laboratorio

han demostrado ser un buen modelo de cáncer oral por la similitud de las características histopatológicas de los tumores que desarrollan en comparación con los que se observan en pacientes (Moral, Segrelles et al. 2009). Además, son un buen reflejo del modelo de carcinogénesis molecular propuesto para el desarrollo de los CECC (Leemans, Braakhuis et al. 2011). Según este modelo la mutación o inactivación (por infección con HPV) de p53 sería uno de los primeros eventos genéticos que tendría lugar en el desarrollo de los CECC, al que seguirían otras alteraciones genéticas que conducirían a la transformación tumoral, como es el caso del aumento en la señalización mediada por las vías de EGFR o por PI3K/Akt. En este trabajo hemos comprobado que los queratinocitos orales procedentes del modelo *myrAkt;Trp53^{ACE}* son altamente tumorigénicos cuando se inyectan subcutáneamente en los flancos de ratones inmunodeficientes, generando carcinomas indiferenciados y agresivos; y que su capacidad tumorigénica es independiente del cotrasplante de fibroblastos. Las células procedentes del modelo *myrAkt* también tienen la capacidad de desarrollar tumores, aunque estos aparecieron mucho después y se desarrollaron lentamente en comparación con los originados por las células *myrAkt;Trp53^{ACE}*. Además, histológicamente los tumores *myrAkt* están muy diferenciados, lo que da idea de su menor malignidad. El comportamiento de los queratinocitos de ambos genotipos en nuestros ensayos de trasplantes en animales inmunodeficientes se corresponde con la tumorigenicidad espontánea que se observa en los modelos animales *myrAkt* y *myrAkt;Trp53^{ACE}* (Segrelles, Lu et al. 2007, Moral, Segrelles et al. 2009). Por otro lado, los queratinocitos *Trp53^{ACE}* generan tumores que son histológicamente tan agresivos como los de las células *myrAkt;Trp53^{ACE}*, si bien tienen un desarrollo algo más lento. Este retraso en el desarrollo podría estar relacionado con el papel propuesto para la vía de PI3K/Akt en el desarrollo de los CECC, en el sentido de que las células necesitan acumular una o varias nuevas alteraciones oncogénicas que, unidas a la deficiencia en p53, disparan la tumorigénesis.

Es interesante recordar en este punto que en nuestros experimentos hemos trabajado con queratinocitos aislados del epitelio oral de los modelos animales *myrAkt* y *myrAkt;Trp53^{ACE}* antes de que se hubiesen producido alteraciones aparentes indicativas de desarrollo tumoral, y que en los ensayos de trasplantes dieron lugar a tumores con características similares a los de los modelos animales de los que proceden, lo que sugiere que las células ya presentaban alteraciones y/o subpoblaciones celulares que las hacían capaces de dar lugar al desarrollo de tumores agresivos. Este hecho está en consonancia con el modelo de cancerización del campo y de recurrencia local propuesta para los CECC

(Leemans, Braakhuis et al. 2011), según el cual gran parte de las recurrencias o nuevos tumores primarios que aparecen en pacientes que han sufrido cirugías provendrían de las zonas adyacentes al tumor que no presentan alteraciones evidentes y que frecuentemente escapan a la intervención.

En el modelo $myrAkt;Trp53^{ACE}$ se había observado una expansión en el número de células con características de célula madre adulta (CD34) y cancerosa (CD44 y CD133), tanto en los tumores espontáneos desarrollados por los animales como en los queratinocitos orales en cultivo (Moral et al., 2009). Aquí hemos continuado con los trabajos de identificación de marcadores de células madre en los cultivos de queratinocitos orales. En células procedentes de tumores primarios de CECC humanos se había comprobado la existencia de una población celular positiva para el marcador ALDH, que está implicado en la resistencia a drogas, y que al inyectarse en ratones mostraba una capacidad tumorigénica mayor que las células del tumor negativas para este marcador (Clay, Tabor et al. 2010, Krishnamurthy, Dong et al. 2010). Nosotros no hemos encontrado esta población ALDH positiva en los queratinocitos orales procedentes del modelo $myrAkt;Trp53^{ACE}$. Cabe la posibilidad de que bien este marcador no sea característico de células madre de CECC en ratones, o bien de que no lo sea de nuestro modelo de desarrollo tumoral basado en la delección de p53 y la activación de Akt. Si hallamos una subpoblación celular positiva para SP, que se caracteriza por poseer transportadores de membrana que permiten la salida de fármacos de la célula, tanto en los queratinocitos orales wt como en los $myrAkt;Trp53^{ACE}$. Esta población se ha caracterizado en cultivos de células procedentes de CECC humanos y se ha comprobado que se comporta como células madre cancerosas (Lim, Oh et al. 2011, Tabor, Clay et al. 2011, Wu, Zhou et al. 2013). El hecho de que las células wt no produjeran tumores en ningún caso al ser inyectadas en ratones inmunodeficientes sería indicativo de que las células SP de los queratinocitos wt, si bien podrían representar una población de células madre, no tendrían capacidad tumorigénica, al menos en nuestras condiciones experimentales. A diferencia de los queratinocitos orales wt, los procedentes del modelo $myrAkt;Trp53^{ACE}$ presentan un aumento en el porcentaje de la población SP y, en ensayos de aislamiento y trasplante de las poblaciones $myrAkt;Trp53^{ACE}$ SP positiva y negativa, ha demostrado ser más tumorigénica, induciendo un desarrollo tumoral significativamente más rápido que la población SP negativa y que los queratinocitos $myrAkt;Trp53^{ACE}$ sin separar. Este hecho está en línea con la hipótesis de que las células madre cancerosas serían las responsables de la malignidad, y constata la necesidad de buscar nuevos marcadores de

célula madre tumoral que permitan su identificación y el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas dirigidas a su eliminación selectiva.

Para profundizar en los procesos moleculares responsables de la malignidad de las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} realizamos un estudio comparativo de la expresión génica de los queratinocitos orales wt y myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Estos análisis nos han permitido identificar que, en las células myrAkt;Trp53^{ΔCE}, tienen lugar cambios en la expresión génica encaminados a una promoción del ciclo celular y una disminución de la diferenciación epidérmica. En este sentido, también hemos observado que estas células tienen cambios característicos del proceso de TEM, que incluyen pérdida de marcadores epiteliales como Krt14 y Krt5 (expresados en la capa basal de los epitelios estratificados) y expresión de marcadores de célula mesenquimal como Vimentina y N-cadherina. La TEM es uno de los pilares básicos de la malignización tumoral, por el que las células epiteliales adquieren un fenotipo mesenquimal caracterizado por una mayor motilidad e invasividad. Además, las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} expresan diversos mediadores de angiogénesis, otro de los procesos importantes para el desarrollo tumoral. Así pues, los cambios en los procesos biológicos de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} están íntimamente relacionados con la malignidad que muestran estas células y, que junto con una posible expansión en el compartimento de células madre, serían los responsables de la mayor susceptibilidad de los animales myrAkt;Trp53^{ΔCE} al desarrollo de CECC espontáneos, así como de la mayor tumorigenicidad que estas células presentan en ensayos de trasplantes.

5.2.- Efecto de EC70124 y Prodigiosina sobre la supervivencia y la vía de PI3K/Akt en queratinocitos orales.

Como hemos comentado anteriormente, el tratamiento estándar para pacientes de CECC se basa en cirugía combinada con radioterapia. La mejora en la prognosis de estos pacientes depende del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a moléculas diana específicas de este tipo de tumores. En este trabajo hemos ensayado el efecto de dos compuestos con actividad antitumoral, EC70124 y Prodigiosina, en los queratinocitos orales derivados de nuestros modelos animales de CECC. Nuestros resultados muestran que el EC70124 es capaz de inhibir específicamente el crecimiento de las células más tumorigénicas, myrAkt;Trp53^{ΔCE}, probablemente induciendo la muerte celular a través de apoptosis. La inducción de apoptosis mediada por EC70124 en estas células se llevaría a

cabo por una vía molecular independiente de la activación de caspasa 3 ya que se detecta un aumento de células con contenido de ADN subdiploide pero no la activación de esta caspasa. Sin embargo, a dosis altas, EC70124 induce muerte celular con activación de caspasa 3 en los queratinocitos wt, lo que sugiere que la falta de activación de caspasa 3 en las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} tratadas con EC70124 no es una característica del tipo celular sino más bien consecuencia de las alteraciones moleculares debidas a su genotipo. En este sentido, hemos comprobado que EC70124 induce apoptosis en todos los genotipos excepto en células myrAkt (en las que induce una parada del ciclo celular en G2/M). Además, EC70124 es capaz de inducir autofagia. En las células myrAkt;Trp53^{ΔCE}, el mecanismo de autofagia podría ser un paso previo y necesario para facilitar un proceso de apoptosis posterior (revisado en (Maiuri, Zalckvar et al. 2007)); mientras que en los queratinocitos myrAkt podría representar el mecanismo principal de muerte celular. La Prodigiosina, por otro lado, inhibe específicamente el crecimiento de células que contienen el transgén de myrAkt, independientemente del estado de p53. Esta es una característica interesante, ya que en muchos CECC p53 se encuentra alterado y, según estos resultados, la Prodigiosina se comportaría favorablemente con independencia del estatus de p53 en el tumor. Aunque en menor medida que el EC70124, el tratamiento con Prodigiosina induce apoptosis en células myrAkt;Trp53^{ΔCE} sin activación de la caspasa 3, lo que apoyaría el concepto de que esta es una característica de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE}. Aunque la autofagia podría ser el principal mecanismo de muerte celular en las células myrAkt tratadas con Prodigiosina no parece que esté implicada en la toxicidad en las células myrAkt;Trp53^{ΔCE}.

Otra característica de estos dos compuestos es que su acción citotóxica es irreversible, es decir, tras un periodo de incubación determinado (que para los queratinocitos orales en cultivo hemos establecido en menos de 6 horas), no se puede revertir el efecto eliminando estos compuestos del medio. Esto tiene importantes implicaciones a nivel terapéutico, puesto que la actividad de los fármacos de este tipo no se va a ver tan afectada por la caída tras su pico máximo/óptimo en plasma, pudiendo ser administrados a los pacientes en dosis intermitentes (Towle, Salvato et al. 2011).

La vía de PI3K/Akt está implicada en el desarrollo del CECC humano (Freudlsperger, Burnett et al. 2011) y en nuestros modelos animales de cáncer oral (Segrelles, Lu et al. 2007, Moral, Segrelles et al. 2009). En este sentido, la Prodigiosina ha demostrado en células de melanoma su capacidad de actuar como un inhibidor dual mTORC1 y mTORC2 de esta vía

(Espona-Fiedler, Soto-Cerrato et al. 2012). Esta es una característica que se considera de gran interés para los inhibidores antitumorales de la vía PI3K/Akt. La inhibición de ambos complejos mTOR impediría la activación de Akt (mediada por p70S6K/PI3K/PDK1) que se produce en respuesta a la inhibición de mTORC1 (Figura 7), y que constituye la base de la resistencia de algunas células tumorales a ciertos tratamientos quimioterapéuticos como la rapamicina y análogos. Observamos que el tratamiento de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} con EC70124 o con Prodigiosina inhibe la activación de varias proteínas clave de la vía de PI3K/Akt, induciendo la activación de Akt mediada por mTORC2 y por PDK1 (P-Akt (S473) y P-Akt (T308), respectivamente), y de p65 y Stat3, ambas reguladas de manera indirecta por PI3K/Akt, y cuya actividad podría estar implicada en la malignidad de estas células. Sin embargo, en los queratinocitos orales wt, la inactivación del bucle de regulación negativa mediado por mTORC1, conduce a una activación de la vía PDK1/Akt (P-Akt (T308)) lo cual podría explicar la mayor supervivencia de estas células al tratamiento con ambos inhibidores. Esta especificidad de EC70124 y Prodigiosina sobre los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} frente a los wt es importante de cara a su posible uso futuro como terapia antitumoral. En este sentido, la resistencia de las células madre cancerosas a agentes quimioterapéuticos es uno de los problemas más importantes a los que se enfrentan este tipo de terapias. Hemos comprobado que EC70124 además es capaz de reducir la población de células madre tumorales myrAkt;Trp53^{ACE} con características de SP y hemos demostrado que, en nuestro modelo, estas células tienen una mayor capacidad tumorigénica.

Mediante el estudio de la expresión génica hemos profundizado a nivel molecular en la respuesta de los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} al tratamiento con EC70124 y con Prodigiosina. La comparación del transcriptoma de estas células revela que el mecanismo de acción de ambos compuestos es en general bastante diferente. Así, hemos observado que el tratamiento con EC70124 promueve la expresión de varios represores del ciclo celular mientras que reduce la expresión de genes reguladores de la actividad de GTPasas y que están relacionados con cáncer de epitelial (Mejia 2013). Además, el tratamiento normaliza la expresión de algunos de los genes clave del mecanismo de TEM y de angiogénesis. Por otro lado, la Prodigiosina promueve la inducción de muerte celular por apoptosis mientras que disminuye la respuesta al daño en el ADN así como vías específicas del desarrollo tumoral en epitelio. Este compuesto también es capaz de normalizar la expresión de varios genes importantes para la TEM. En resumen, todos estos cambios en la expresión génica de las

células indican que tanto EC70124 como Prodigiosina están interfiriendo con varias de las vías que contribuyen a la malignidad de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ACE}.

5.3.- EC70124 y Prodigiosina como inhibidores tumorales *in vivo*

El descubrimiento de que líneas celulares derivadas de tumores, e incluso biopsias de tumores, eran capaces de crecer cuando se trasplantaban en cepas de ratones inmunodeficientes (Nude, NOD-SCID, otros), dando lugar a tumores que recapitulaban la histología del tumor de origen, dio un giro a la estrategia de los estudios preclínicos de fármacos antitumorales. Este abordaje es, en nuestros días, un paso esencial en la evaluación preclínica de estos compuestos. Se ha comprobado que cuando se emplean drogas cuya farmacología está bien caracterizada en humanos, o se estudian tumores humanos trasplantados en ratones, el valor predictivo de este tipo de ensayos de respuesta y resistencia a drogas puede superar el 90% (Sausville and Burger 2006). Otras ventajas de los modelos de trasplantes, que los hacen apropiados para su uso como herramienta para ensayos preclínicos, son que la aparición de tumores es rápida y permite obtener el número de animales necesarios para cada ensayo sincronizados con un mismo nivel de desarrollo tumoral y, además, la medida del crecimiento tumoral y, en su caso, de reducción de su desarrollo es mucho más exacta y fácil de evaluar. Se trata, por tanto, de ensayos altamente reproducibles de la respuesta tumoral al tratamiento con fármacos antineoplásicos. Sin embargo, una de las desventajas de los ensayos con células humanas tumorales trasplantadas es que frecuentemente la genética y la histología de los tumores que se desarrollan no se corresponden adecuadamente con la de los tumores humanos. Por el contrario, los modelos de animales modificados genéticamente poseen un sistema inmune no alterado, permiten el desarrollo del tumor en unas más condiciones más fisiológicas, y pueden ser modelos genética e histológicamente más fidedignos de cáncer humano. Además, al ser modelos genéticamente definidos, serían adecuados para la evaluación de fármacos dirigidos a vías moleculares específicas. Sus mayores desventajas son la variedad de tipos de tumor que suelen desarrollar, la dificultad para sincronizar su aparición y tratamiento así como la medida, tanto de su desarrollo, como de la efectividad de la terapia administrada (Becher and Holland 2006).

En esta Tesis hemos combinado ambos abordajes experimentales mediante el uso de células procedentes de un modelo animal genéticamente modificado trasplantadas en

animales inmunodeficientes. Los queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ACE}* presentan alteraciones en p53 y Akt, ambas, vías moleculares clave en el desarrollo del CECC humano (Leemans, Braakhuis et al. 2011), y proceden de un modelo animal en el que la modificación específica de estos dos genes en la capa basal de los epitelios estratificados conduce a la aparición de tumores orales malignos con características histológicas similares a los CECC humanos (Moral, Segrelles et al. 2009). El trasplante de estas células en animales inmunodeficientes conduce al desarrollo de tumores indiferenciados, similares a los del modelo animal, con una cinética de aparición y de desarrollo altamente reproducibles. Hemos empleado este modelo para estudiar la efectividad de dos compuestos con actividad antitumoral, el EC70124 y la Prodigiosina, y para evaluar la capacidad tumorigénica de la población positiva para el marcador de célula madre tumoral SP (discutido en el apartado anterior 5.2.- Efecto de EC70124 y Prodigiosina sobre la supervivencia y la vía de PI3K/Akt en queratinocitos orales). En un futuro, la utilización de sistemas de expresión inducibles K14creERT2 (Costa, Santos et al. 2013) que permitan el desarrollo tumoral más sincronizado, así como sistemas apropiados de imagen *in vivo* (Moral, Segrelles et al. 2009, Bornachea, Santos et al. 2012), nos permitirán analizar la eficacia de estos compuestos u otros similares en un contexto *in vivo*. Estos estudios vienen refrendados por los hallazgos del presente trabajo.

Empleando células primarias derivadas del modelo transgénico hemos comprobado que el compuesto EC70124 administrado tanto por vía intraperitoneal como por vía intravenosa, reduce de forma muy significativa el crecimiento de los tumores originados por inyección de queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ACE}* en ratones desnudos. Si bien la administración intravenosa podría ser más adecuada para su uso clínico, la administración intraperitoneal en estos ensayos resultó ser más efectiva. Este efecto es posible que sea debido a que la dosis recomendada por vía intravenosa, al ser inferior a la empleada en la vía intraperitoneal, estuviera resultando en una menor biodisponibilidad del compuesto y, por lo tanto, en una menor respuesta. Se necesitarán ensayos de farmacocinética y farmacodinámica para aclarar este punto. Por otro lado la Prodigiosina, también se mostró capaz de reducir el crecimiento de los tumores de forma muy significativa. A pesar de la respuesta favorable de los tumores de animales tratados con este compuesto, la vía de administración peritumoral no es la más adecuada de cara a su uso clínico y, en nuestro modelo, dificulta la realización de tratamientos más prolongados que los que hemos llevado a cabo. Serán necesarios nuevos avances en la formulación de la Prodigiosina que mejoren

su solubilidad, haciéndola más apropiada para su ensayo preclínico, y que eviten interferencias (como su autofluorescencia) en algunos métodos de análisis

Los estudios bioquímicos de las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} tratadas con EC70124 o con Prodigiosina pusieron de manifiesto que ambos compuestos tienen la capacidad *in vitro* de actuar como inhibidores de la vía de PI3K/Akt. Sin embargo, cuando estudiamos esta vía en los tumores generados por la inyección de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} en ratones inmunodeficientes tratados con EC70124 o con Prodigiosina no se observan diferencias consistentes en el estado de activación (fosforilación) de diversas proteínas, a excepción de S6 (activado por mTORC1/p70S6K) que presenta, en los estudios de inmunohistoquímica, una modesta disminución en su forma fosforilada en los tumores de animales tratados con EC70124. En conjunto, estos resultados podrían indicar que la capacidad para disminuir el crecimiento tumoral *in vivo* que muestran ambos compuestos no estaría mediada por la inhibición de la vía de PI3K/Akt, aunque no podemos descartar que sí tengan un efecto inhibitorio sobre esta vía en los momentos iniciales del desarrollo tumoral. Para esclarecer este punto sería interesante hacer estos análisis en muestras procedentes de tumores al comienzo del tratamiento.

El estudio de una firma de angiogénesis reveló que las células myrAkt;Trp53^{ΔCE} tienen un aumento en la expresión de mediadores de este proceso, como Vimentina, Fgf7, Hgf, en comparación a las células wt. En este sentido, observamos que los tumores desarrollados en ratones inmunodeficientes por la inyección de los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} desarrollan una vasculatura abundante con vasos dilatados y en forma de saco característica de carcinomas agresivos (Goel et al., 2012). Esta vasculatura contribuye al fenotipo maligno de las células y, además, impide la correcta distribución de fármacos por el tejido tumoral. El tratamiento con EC70124 o con Prodigiosina dio lugar a una normalización de la vasculatura tumoral que podría estar contribuyendo a la disminución del desarrollo de los tumores tratados con estos compuestos. El análisis de la expresión de genes de angiogénesis en tumores tratados y sin tratar reveló que algunos genes importantes en este proceso, disminuyen su expresión con el tratamiento. En este sentido destaca Fgf7, también denominado *keratin derived growth factor*, que es un factor de crecimiento específico de células epiteliales cuyo papel como diana terapéutica en cáncer oral y displasias orales se está evaluando en la actualidad (Rubin, Osada et al. 1989, Ceccarelli, Romano et al. 2012), se

encuentra aumentado en los queratinocitos myrAkt;Trp53^{ACE} y disminuye su expresión en células con el tratamiento con EC70124 y en tumores tratados con ambos compuestos.

Además, los estudios de expresión génica muestran que el tratamiento de los tumores con EC70124, pero no con Prodigiosina, disminuye la expresión de genes característicos de TEM, entre los que destaca Wnt5a, cuya expresión está aumentada en los queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} y disminuye en el tratamiento *in vitro* con ambos compuestos. La vía de Wnt, y en concreto la expresión de Wnt5a, se ha relacionado con el desarrollo tumoral en cáncer oral (Taki, Kamata et al. 2003, Xavier, Rodini et al. 2009, Fracalossi, Silva Mde et al. 2010). Experimentos futuros nos permitirán dilucidar si este efecto es suficiente para impedir el desarrollo de metástasis locorregionales o distales en el modelo animal, así como los posibles mecanismos moleculares responsables de este proceso.

Los datos de la respuesta al tratamiento con EC70124 *in vivo* junto con los que se desprenden de los datos de los ensayos *in vitro* hacen de este compuesto un posible candidato para futuros ensayos clínicos como terapia del CECC. Serán necesarias nuevas pruebas de eficacia y toxicidad del fármaco que permitan establecer la dosis recomendada para el método y el régimen de administración que se estime más conveniente de cara a su posible uso en la clínica. Por otro lado, la respuesta al tratamiento con Prodigiosina entre los distintos tumores no fue homogénea, según nos indican los datos de agrupación de los perfiles de expresión génica de las muestras tratadas con este compuesto en relación a las muestras no tratadas o tratadas con EC70124. Este hecho podría deberse a una desigual distribución del compuesto por el tejido tumoral debida a su no óptima solubilidad, unido a un método de administración peritumoral. No obstante, el tratamiento de los tumores con Prodigiosina fue capaz de normalizar la expresión de algunos genes conocidos como importantes promotores de carcinogénesis. Por tanto, basándonos en nuestros datos *in vitro* así como de normalización de la vasculatura *in vivo*, y unido a los datos de ensayos clínicos de otro miembro de la familia de las prodigininas, el Obatodax (Paik, Rudin et al. 2011), pensamos que la Prodigiosina sigue siendo un buen candidato para la terapia antitumoral. Sin embargo este compuesto necesita mejorar su solubilidad para permitir el ensayo preclínico por las vías intraperitoneal o intravenosa, lo que muy probablemente redundaría en una mejor distribución del fármaco y en unos resultados de inhibición tumoral aún más satisfactorios.

6.- Conclusiones

1.- El comportamiento de los queratinocitos procedentes del epitelio oral de ratones *myrAkt* y *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*, al ser inyectados subcutáneamente en el flanco de ratones inmunodeficientes, se corresponde con la tumorigenicidad que muestran ambos modelos animales. Los queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* producen, en estos ensayos, tumores muy indiferenciados y agresivos; y su capacidad tumorigénica es independiente de la presencia de fibroblastos.

2.- El tratamiento con el compuesto EC70124 reduce específicamente la viabilidad de las células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}*, produciendo un aumento del contenido de ADN subdiploide (sub G1) y del marcador de autofagia LC3II. El tratamiento con Prodigiosina reduce la viabilidad de las células con el transgén de *myrAkt*, independientemente del estado de p53.

3.- El tratamiento de los queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* con EC70124 y Prodigiosina inhibe la activación de Akt mediada por mTORC2 y por PDK1. En los queratinocitos orales wt el tratamiento con estos compuestos no produce una inactivación de la vía PDK1/Akt (posiblemente debido a la inactivación del bucle de regulación negativa de la vía mediado por mTORC1).

4.- El estudio de los perfiles de expresión génica de los queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* muestra una disminución en los genes de diferenciación epitelial y un aumento en la expresión de marcadores de malignidad. También una expresión de marcadores característicos de los procesos de transición epitelio mesénquima (TEM) y de angiogénesis. El tratamiento de estas células con los inhibidores EC70124 y Prodigiosina normaliza la expresión de varios de estos genes.

5.- Los queratinocitos *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* contienen una subpoblación de células con características de *Side Population* (SP) que se comporta como una población de células madre cancerosas. Esta población celular es sensible al inhibidor EC70124.

6.- Los compuestos EC70124 y Prodigiosina inhiben el crecimiento de tumores producidos por la inyección subcutánea de queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} en el flanco de ratones inmunodeficientes.

7.- Los compuestos EC70124 y Prodigiosina son capaces de reducir la vasculatura de los tumores producidos por la inyección de queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE}.

8.- Los tumores generados por la inyección de queratinocitos myrAkt;Trp53^{ΔCE} expresan marcadores característicos de procesos neoplásicos, incluyendo TEM y angiogénesis. En los tumores tratados con EC70124 y con Prodigiosina se normaliza la expresión de algunos de estos genes.

5.- Referencias

- Al-Hajj, M., M. S. Wicha, A. Benito-Hernandez, S. J. Morrison and M. F. Clarke (2003). "Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(7): 3983-3988.
- Albert, S., M. E. Riveiro, C. Halimi, M. Hourseau, A. Couvelard, M. Serova, B. Barry, E. Raymond and S. Faivre (2013). "Focus on the role of the CXCL12/CXCR4 chemokine axis in head and neck squamous cell carcinoma." *Head Neck* 35(12): 1819-1828.
- Alonso, L. and E. Fuchs (2003). "Stem cells of the skin epithelium." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 Suppl 1: 11830-11835.
- Amaral, J. D., J. M. Xavier, C. J. Steer and C. M. Rodrigues (2010). "The role of p53 in apoptosis." *Discov Med* 9(45): 145-152.
- Amornphimoltham, P., V. Sriuranpong, V. Patel, F. Benavides, C. J. Conti, J. Sauk, E. A. Sausville, A. A. Molinolo and J. S. Gutkind (2004). "Persistent activation of the Akt pathway in head and neck squamous cell carcinoma: a potential target for UCN-01." *Clin Cancer Res* 10(12 Pt 1): 4029-4037.
- Anders, M., M. Fehlker, Q. Wang, C. Wissmann, C. Pilarsky, W. Kemmner and M. Hocker (2013). "Microarray meta-analysis defines global angiogenesis-related gene expression signatures in human carcinomas." *Molecular carcinogenesis* 52(1): 29-38.
- Apel, A., I. Herr, H. Schwarz, H. P. Rodemann and A. Mayer (2008). "Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy." *Cancer Res* 68(5): 1485-1494.
- Argiris, A., M. Ghebremichael, J. Gilbert, J. W. Lee, K. Sachidanandam, J. M. Kolesar, B. Burtneess and A. A. Forastiere (2013). "Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial." *J Clin Oncol* 31(11): 1405-1414.
- Ashkenazi, A. and V. M. Dixit (1998). "Death receptors: signaling and modulation." *Science* 281(5381): 1305-1308.
- Bader, B. L., H. Rayburn, D. Crowley and R. O. Hynes (1998). "Extensive vasculogenesis, angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all alpha v integrins." *Cell* 95(4): 507-519.
- Baselga, J., J. M. Trigo, J. Bourhis, J. Tortochaux, H. Cortes-Funes, R. Hitt, P. Gascon, N. Amellal, A. Harstrick and A. Eckardt (2005). "Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck." *J Clin Oncol* 23(24): 5568-5577.
- Becher, O. J. and E. C. Holland (2006). "Genetically engineered models have advantages over xenografts for preclinical studies." *Cancer Res* 66(7): 3355-3358, discussion 3358-3359.
- Bolstad, B. M., R. A. Irizarry, M. Astrand and T. P. Speed (2003). "A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias." *Bioinformatics* 19(2): 185-193.
- Bornachea, O., M. Santos, A. B. Martinez-Cruz, R. Garcia-Escudero, M. Duenas, C. Costa, C. Segrelles, C. Lorz, A. Buitrago, C. Saiz-Ladera, X. Agirre, T. Grande, B. Paradela, A. Maraver, J. M. Ariza, F. Prosper, M. Serrano, M. Sanchez-Céspedes and J. M. Paramio (2012). "EMT and induction of miR-21 mediate metastasis development in Trp53-deficient tumours." *Sci Rep* 2: 434.
- Bourhis, J., M. Lapeyre, J. Tortochaux, M. Rives, M. Aghili, S. Bourdin, F. Lesaunier, T. Benassi, C. Lemanski, L. Geoffrois, A. Lusinchi, P. Verrelle, E. Bardet, M. Julieron, P. Wibault, M. Luboinski and E. Benhamou (2006). "Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial." *J Clin Oncol* 24(18): 2873-2878.
- Bozec, A., F. Peyrade and G. Milano (2013). "Molecular targeted therapies in the management of head and neck squamous cell carcinoma: recent developments and perspectives." *Anticancer Agents Med Chem* 13(3): 389-402.
- Bruce, W. R. and H. Van Der Gaag (1963). "A Quantitative Assay for the Number of Murine Lymphoma Cells Capable of Proliferation in Vivo." *Nature* 199: 79-80.

- Bu, Z. and J. Ji (2013). "Therapeutic implications of mTOR inhibitors in the treatment of gastric cancer." *Curr Cancer Drug Targets* 13(2): 121-125.
- Burbelo, P. D., A. Bayat, E. E. Lebovitz and M. J. Iadarola (2012). "New technologies for studying the complexity of oral diseases." *Oral Dis* 18(2):121-126.
- Burgucu, D., K. Guney, D. Sahinturk, I. H. Ozbudak, D. Ozel, G. Ozbilim and U. Yavuzer (2012). "Tbx3 represses PTEN and is over-expressed in head and neck squamous cell carcinoma." *BMC cancer* 12: 481.
- Bussink, J., A. J. van der Kogel and J. H. Kaanders (2008). "Activation of the PI3-K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer." *Lancet Oncol* 9(3): 288-296.
- Camps, J. L., S. M. Chang, T. C. Hsu, M. R. Freeman, S. J. Hong, H. E. Zhau, A. C. von Eschenbach and L. W. Chung (1990). "Fibroblast-mediated acceleration of human epithelial tumor growth in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(1): 75-79.
- Carmeliet, P. and R. K. Jain (2000). "Angiogenesis in cancer and other diseases." *Nature* 407(6801):249-257.
- Cassell, A., M. L. Freilino, J. Lee, S. Barr, L. Wang, M. C. Panahandeh, S. M. Thomas and J. R. Grandis (2012). "Targeting TORC1/2 enhances sensitivity to EGFR inhibitors in head and neck cancer preclinical models." *Neoplasia* 14(11):1005-1014.
- Caulin, C., T. Nguyen, G. A. Lang, T. M. Goepfert, B. R. Brinkley, W. W. Cai, G. Lozano and D. R. Roop (2007). "An inducible mouse model for skin cancer reveals distinct roles for gain- and loss-of-function p53 mutations." *J Clin Invest* 117(7): 1893-1901.
- Ceccarelli, S., F. Romano, A. Angeloni and C. Marchese (2012). "Potential dual role of KGF/KGFR as a target option in novel therapeutic strategies for the treatment of cancers and mucosal damages." *Expert Opin Ther Targets* 16(4): 377-393.
- Chaffer, C. L. and R. A. Weinberg (2011). "A perspective on cancer cell metastasis." *Science* 331(6024):1559-1564.
- Choi, S. and J. N. Myers (2008). "Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy." *J Dent Res* 87(1): 14-32.
- Chung, C. H., J. S. Parker, G. Karaca, J. Wu, W. K. Funkhouser, D. Moore, D. Butterfoss, D. Xiang, A. Zanation, X. Yin, W. W. Shockley, M. C. Weissler, L. G. Dressler, C. G. Shores, W. G. Yarbrough and C. M. Perou (2004). "Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression." *Cancer cell* 5(5): 489-500.
- Chung, S. Y., E. S. Park, S. Y. Park, J. Y. Song and H. S. Ryu (2013). "CXC motif ligand 12 as a novel diagnostic marker for papillary thyroid carcinoma." *Head Neck*.
- Cicenas, J. (2008). "The potential role of Akt phosphorylation in human cancers." *Int J Biol Markers* 23(1): 1-9.
- Clay, M. R., M. Tabor, J. H. Owen, T. E. Carey, C. R. Bradford, G. T. Wolf, M. S. Wicha and M. E. Prince (2010). "Single-marker identification of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells with aldehyde dehydrogenase." *Head Neck* 32(9): 1195-1201.
- Clayton, E., D. P. Doupe, A. M. Klein, D. J. Winton, B. D. Simons and P. H. Jones (2007). "A single type of progenitor cell maintains normal epidermis." *Nature* 446(7132): 185-189.
- Cloos, J., M. R. Spitz, S. P. Schantz, T. C. Hsu, Z. F. Zhang, H. Tobi, B. J. Braakhuis and G. B. Snow (1996). "Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma." *J Natl Cancer Inst* 88(8):530-535.
- Costa, C., M. Santos, M. Martinez-Fernandez, M. Duenas, C. Lorz, R. Garcia-Escudero and J. M. Paramio (2013). "E2F1 loss induces spontaneous tumour development in Rb-deficient epidermis." *Oncogene* 32(24):2937-2951.
- Cotsarelis, G. (2006). "Epithelial stem cells: a folliculocentric view." *J Invest Dermatol* 126(7): 1459-1468.
- Cotsarelis, G., P. Kaur, D. Dhouailly, U. Hengge and J. Bickenbach (1999). "Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions." *Exp Dermatol* 8(1): 80-88.
- Cotsarelis, G., T. T. Sun and R. M. Lavker (1990). "Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis." *Cell* 61(7):1329-1337.

- Cuervo, A. M., E. Bergamini, U. T. Brunk, W. Droge, M. Ffrench and A. Terman (2005). "Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells." *Autophagy* 1(3): 131-140.
- Datta, S. R., A. Brunet and M. E. Greenberg (1999). "Cellular survival: a play in three Akts." *Genes Dev* 13(22): 2905-2927.
- de Bree, R., E. E. Deurloo, G. B. Snow and C. R. Leemans (2000). "Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer." *Laryngoscope* 110(3 Pt 1): 397-401.
- Dean, M., T. Fojo and S. Bates (2005). "Tumour stem cells and drug resistance." *Nat Rev Cancer* 5(4): 275-284.
- Degtyarev, M., A. De Maziere, C. Orr, J. Lin, B. B. Lee, J. Y. Tien, W. W. Prior, S. van Dijk, H. Wu, D. C. Gray, D. P. Davis, H. M. Stern, L. J. Murray, K. P. Hoeflich, J. Klumperman, L. S. Friedman and K. Lin (2008). "Akt inhibition promotes autophagy and sensitizes PTEN-null tumors to lysosomotropic agents." *J Cell Biol* 183(1):101-116.
- Dennis, G., Jr., B. T. Sherman, D. A. Hosack, J. Yang, W. Gao, H. C. Lane and R. A. Lempicki (2003). "DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery." *Genome biology* 4(5): P3.
- Di Maira, G., M. Salvi, G. Arrigoni, O. Marin, S. Sarno, F. Brustolon, L. A. Pinna and M. Ruzzene (2005). "Protein kinase CK2 phosphorylates and upregulates Akt/PKB." *Cell Death Differ* 12(6): 668-677.
- Dos Santos, M., A. M. da Cunha Mercante, F. D. Nunes, A. M. Leopoldino, M. B. de Carvalho, D. Gazito, R. V. Lopez, P. B. Chiappini, P. B. de Carvalho Neto, E. E. Fukuyama, E. H. Tajara, I. D. Louro and A. M. da Silva (2012). "Prognostic significance of NDRG1 expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma." *Molecular biology reports* 39(12): 10157-10165.
- Downward, J. (2004). "PI 3-kinase, Akt and cell survival." *Semin Cell Dev Biol* 15(2): 177-182.
- Espona-Fiedler, M., V. Soto-Cerrato, A. Hosseini, J. M. Lizcano, V. Guallar, R. Quesada, T. Gao and R. Perez-Tomas (2012). "Identification of dual mTORC1 and mTORC2 inhibitors in melanoma cells: prodigiosin vs. obatoclax." *Biochem Pharmacol* 83(4): 489-496.
- Ferraris, G. (2006). "Histología y Embriología Bucodental." Editorial Panamericana.
- Fiedler, W., G. Giaccone, P. Lasch, I. van der Horst, N. Brega, R. Courtney, A. Abbattista, D. R. Shalinsky, C. Bokemeyer and E. Boven (2011). "Phase I trial of SU14813 in patients with advanced solid malignancies." *Ann Oncol* 22(1): 195-201.
- Fracalossi, A. C., S. Silva Mde, C. T. Oshima and D. A. Ribeiro (2010). "Wnt/beta-catenin signalling pathway following rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide." *Exp Mol Pathol* 88(1): 176-183.
- Fracalossi, A. C., S. Silva Mde, C. T. Oshima and D. A. Ribeiro (2010). "Wnt/beta-catenin signalling pathway following rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide." *Experimental and molecular pathology* 88(1): 176-183.
- Freudlsperger, C., J. R. Burnett, J. A. Friedman, V. R. Kannabiran, Z. Chen and C. Van Waes (2011). "EGFR-PI3K-AKT-mTOR signaling in head and neck squamous cell carcinomas: attractive targets for molecular-oriented therapy." *Expert Opin Ther Targets* 15(1): 63-74.
- Fuchs, E. (1995). "Keratins and the skin." *Annu Rev Cell Dev Biol* 11: 123-153.
- Fuchs, E. (2008). "Skin stem cells: rising to the surface." *J Cell Biol* 180(2): 273-284.
- Fuchs, E. and S. Raghavan (2002). "Getting under the skin of epidermal morphogenesis." *Nat Rev Genet* 3(3): 199-209.
- Ganguly, K. K., S. Pal, S. Moulik and A. Chatterjee (2013). "Integrins and metastasis." *Cell adhesion & migration* 7(3): 251-261.
- Garcia-Escudero, R. and J. M. Paramio (2008). "Gene expression profiling as a tool for basic analysis and clinical application of human cancer." *Mol Carcinog* 47(8): 573-579.
- Garlich, J. R., P. De, N. Dey, J. D. Su, X. Peng, A. Miller, R. Murali, Y. Lu, G. B. Mills, V. Kundra, H. K. Shu, Q. Peng and D. L. Durden (2008). "A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity." *Cancer Res* 68(1): 206-215.
- Gazit, Y., J. W. Baish, N. Safabakhsh, M. Leunig, L. T. Baxter and R. K. Jain (1997). "Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression." *Microcirculation* 4(4): 395-402.

- Giefing, M., M. Wierzbicka, M. Rydzanicz, R. Cegla, M. Kujawski and K. Szyfter (2008). "Chromosomal gains and losses indicate oncogene and tumor suppressor gene candidates in salivary gland tumors." *Neoplasma* 55(1):55-60.
- Gillison, M. L., W. M. Koch, R. B. Capone, M. Spafford, W. H. Westra, L. Wu, M. L. Zahurak, R. W. Daniel, M. Viglione, D. E. Symer, K. V. Shah and D. Sidransky (2000). "Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers." *J Natl Cancer Inst* 92(9): 709-720.
- Gnant, M. (2013). "The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in the treatment of advanced breast cancer." *Curr Oncol Rep* 15(1): 14-23.
- Goel, S., D. G. Duda, L. Xu, L. L. Munn, Y. Boucher, D. Fukumura and R. K. Jain (2011). "Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases." *Physiol Rev* 91(3): 1071-1121.
- Graveland, A. P., P. J. Golusinski, M. Buijze, R. Douma, N. Sons, D. J. Kuik, E. Bloemena, C. R. Leemans, R. H. Brakenhoff and B. J. Braakhuis (2011). "Loss of heterozygosity at 9p and p53 immunopositivity in surgical margins predict local relapse in head and neck squamous cell carcinoma." *Int J Cancer* 128(8): 1852-1859.
- Green, D. R. and G. Kroemer (2004). "The pathophysiology of mitochondrial cell death." *Science* 305(5684): 626-629.
- Guo, L., S. Y. Li, F. Y. Ji, Y. F. Zhao, Y. Zhong, X. J. Lv, X. L. Wu and G. S. Qian (2013). "Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation." *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*.
- Han, J., M. Kioi, W. S. Chu, J. L. Kasperbauer, S. E. Strome and R. K. Puri (2009). "Identification of potential therapeutic targets in human head & neck squamous cell carcinoma." *Head Neck Oncol* 1: 27.
- Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2000). "The hallmarks of cancer." *Cell* 100(1): 57-70.
- Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2011). "Hallmarks of cancer: the next generation." *Cell* 144(5): 646-674.
- Harris, A. L. (2002). "Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth." *Nat Rev Cancer* 2(1): 38-47.
- Hashizume, H., P. Baluk, S. Morikawa, J. W. McLean, G. Thurston, S. Roberge, R. K. Jain and D. M. McDonald (2000). "Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness." *Am J Pathol* 156(4): 1363-1380.
- Hay, N. and N. Sonenberg (2004). "Upstream and downstream of mTOR." *Genes Dev* 18(16): 1926-1945.
- Helmlinger, G., F. Yuan, M. Dellian and R. K. Jain (1997). "Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation." *Nat Med* 3(2): 177-182.
- Homer, J. J., J. Greenman, J. Dreves, D. Marme and N. D. Stafford (2002). "Soluble Tie-2 receptor levels independently predict locoregional recurrence in head and neck squamous cell carcinoma." *Head Neck* 24(8): 773-778.
- Horsley, V., D. O'Carroll, R. Tooze, Y. Ohinata, M. Saitou, T. Obukhanych, M. Nussenzweig, A. Tarakhovskiy and E. Fuchs (2006). "Blimp1 defines a progenitor population that governs cellular input to the sebaceous gland." *Cell* 126(3): 597-609.
- Hou, X., A. Kumar, C. Lee, B. Wang, P. Arjunan, L. Dong, A. Maminishkis, Z. Tang, Y. Li, F. Zhang, S. Z. Zhang, P. Wardega, S. Chakrabarty, B. Liu, Z. Wu, P. Colosi, R. N. Fariss, J. Lennartsson, R. Nussenblatt, J. S. Gutkind, Y. Cao and X. Li (2010). "PDGF-CC blockade inhibits pathological angiogenesis by acting on multiple cellular and molecular targets." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(27): 12216-12221.
- Hrzenjak, A., M. L. Kremser, B. Strohmeier, F. Moinfar, K. Zatloukal and H. Denk (2008). "SAHA induces caspase-independent, autophagic cell death of endometrial stromal sarcoma cells by influencing the mTOR pathway." *J Pathol* 216(4): 495-504.
- Huang, S., X. Ren, L. Wang, L. Zhang and X. Wu (2011). "Lung-cancer chemoprevention by induction of synthetic lethality in mutant KRAS premalignant cells in vitro and in vivo." *Cancer Prev Res (Phila)* 4(5): 666-673.
- Huang, Y. L., X. Tao, J. Xia, C. Y. Li and B. Cheng (2009). "Distribution and quantity of label-retaining cells in rat oral epithelia." *J Oral Pathol Med* 38(8): 663-667.

- Humtsoe, J. O., E. Koya, E. Pham, T. Aramoto, J. Zuo, T. Ishikawa and R. H. Kramer (2012). "Transcriptional profiling identifies upregulated genes following induction of epithelial-mesenchymal transition in squamous carcinoma cells." *Experimental cell research* 318(4): 379-390.
- Hunter, A. M., E. C. LaCasse and R. G. Korneluk (2007). "The inhibitors of apoptosis (IAPs) as cancer targets." *Apoptosis* 12(9): 1543-1568.
- Irizarry, R. A., B. Hobbs, F. Collin, Y. D. Beazer-Barclay, K. J. Antonellis, U. Scherf and T. P. Speed (2003). "Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide arrayprobelevel data." *Biostatistics* 4(2):249-264.
- Jain, R. K. (1989). "Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies." *J Natl Cancer Inst* 81(8): 570-576.
- Jain, R. K. (2001). "Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy." *Nat Med* 7(9): 987-989.
- Jain, R. K. (2005). "Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy." *Science* 307(5706):58-62.
- Jain, R. K., D. G. Duda, J. W. Clark and J. S. Loeffler (2006). "Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer." *Nat Clin Pract Oncol* 3(1): 24-40.
- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu and M. J. Thun (2007). "Cancer statistics, 2007." *CA Cancer J Clin* 57(1): 43-66.
- Jin, H. O., S. K. Seo, S. H. Woo, Y. S. Kim, S. E. Hong, J. Y. Yi, W. C. Noh, E. K. Kim, J. K. Lee, S. I. Hong, T. B. Choe and I. C. Park (2011). "Redd1 inhibits the invasiveness of non-small cell lung cancer cells." *Biochemical and biophysical research communications* 407(3): 507-511.
- Karar, J. and A. Maity (2011). "PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis." *Front Mol Neurosci* 4: 51.
- Kaur, P. and C. S. Potten (2011). "The interfollicular epidermal stem cell saga: sensationalism versus reality check." *Exp Dermatol* 20(9): 697-702.
- Kerbel, R. S. (2008). "Tumor angiogenesis." *N Engl J Med* 358(19):2039-2049.
- Kidwai, F., D. E. Costea, I. Hutchison and I. Mackenzie (2013). "The effects of CD44 down-regulation on stem cell properties of head and neck cancer cell lines." *J Oral Pathol Med*.
- Kim, P., E. Chung, H. Yamashita, K. E. Hung, A. Mizoguchi, R. Kucherlapati, D. Fukumura, R. K. Jain and S. H. Yun (2010). "In vivo wide-area cellular imaging by side-view endomicroscopy." *Nat Methods* 7(4): 303-305.
- Krishnamurthy, S., Z. Dong, D. Vodopyanov, A. Imai, J. I. Helman, M. E. Prince, M. S. Wicha and J. E. Nor (2010). "Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells." *Cancer Res* 70(23): 9969-9978.
- Kutler, D. I., A. D. Auerbach, J. Satagopan, P. F. Giampietro, S. D. Batish, A. G. Huvos, A. Goberdhan, J. P. Shah and B. Singh (2003). "High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(1): 106-112.
- Lamoureux, F. and A. Zoubeidi (2013). "Dual inhibition of autophagy and the AKT pathway in prostate cancer." *Autophagy* 9(7).
- Leemans, C. R., B. J. Braakhuis and R. H. Brakenhoff (2011). "The molecular biology of head and neck cancer." *Nat Rev Cancer* 11(1): 9-22.
- Levine, B., N. Mizushima and H. W. Virgin (2011). "Autophagy in immunity and inflammation." *Nature* 469(7330):323-335.
- Lim, Y. C., S. Y. Oh, Y. Y. Cha, S. H. Kim, X. Jin and H. Kim (2011). "Cancer stem cell traits in squamospheres derived from primary head and neck squamous cell carcinomas." *Oral Oncol* 47(2): 83-91.
- Lu, S. L., H. Herrington, D. Reh, S. Weber, S. Bornstein, D. Wang, A. G. Li, C. F. Tang, Y. Siddiqui, J. Nord, P. Andersen, C. L. Corless and X. J. Wang (2006). "Loss of transforming growth factor-beta type II receptor promotes metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma." *Genes Dev* 20(10): 1331-1342.
- Ma, I. and A. L. Allan (2011). "The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells." *Stem Cell Rev* 7(2): 292-306.

- Maiuri, M. C., E. Zalckvar, A. Kimchi and G. Kroemer (2007). "Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis." *Nature reviews. Molecular cell biology* 8(9): 741-752.
- Mani, S. A., W. Guo, M. J. Liao, E. N. Eaton, A. Ayyanan, A. Y. Zhou, M. Brooks, F. Reinhard, C. C. Zhang, M. Shipitsin, L. L. Campbell, K. Polyak, C. Brisken, J. Yang and R. A. Weinberg (2008). "The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells." *Cell* 133(4): 704-715.
- McCampbell, A. S., R. R. Broaddus and C. L. Walker (2010). "Loss of inhibitory insulin receptor substrate-1 phosphorylation: An early event in endometrial hyperplasia and progression to carcinoma." *Cell Cycle* 9(14): 2698-2699.
- Mejia, R. (2013). "Vav proteins' role in skin cancer." *PLoS Biol* 11(7): e1001617.
- Mejia, R. (2013). "Vav proteins' role in skin cancer." *PLoS biology* 11(7): e1001617.
- Menacho-Marquez, M., R. Garcia-Escudero, V. Ojeda, A. Abad, P. Delgado, C. Costa, S. Ruiz, B. Alarcon, J. M. Paramio and X. R. Bustelo (2013). "The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 favor skin tumor initiation and promotion by engaging extracellular signaling loops." *PLoS biology* 11(7): e1001615.
- Meric-Bernstam, F. and A. M. Gonzalez-Angulo (2009). "Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy." *J Clin Oncol* 27(13): 2278-2287.
- Milano, V., Y. Piao, T. LaFortune and J. de Groot (2009). "Dasatinib-induced autophagy is enhanced in combination with temozolomide in glioma." *Mol Cancer Ther* 8(2): 394-406.
- Mizushima, N., A. Yamamoto, M. Matsui, T. Yoshimori and Y. Ohsumi (2004). "In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker." *Mol Biol Cell* 15(3): 1101-1111.
- Moral, M. and J. M. Paramio (2008). "Akt pathway as a target for therapeutic intervention in HNSCC." *Histol Histopathol* 23(10): 1269-1278.
- Moral, M., C. Segrelles, M. F. Lara, A. B. Martinez-Cruz, C. Lorz, M. Santos, R. Garcia-Escudero, J. Lu, K. Kiguchi, A. Buitrago, C. Costa, C. Saiz, J. L. Rodriguez-Peralto, F. J. Martinez-Tello, M. Rodriguez-Pinilla, M. Sanchez-Cespedes, M. Garin, T. Grande, A. Bravo, J. DiGiovanni and J. M. Paramio (2009). "Akt activation synergizes with Trp53 loss in oral epithelium to produce a novel mouse model for head and neck squamous cell carcinoma." *Cancer Res* 69(3): 1099-1108.
- Morikawa, S., P. Baluk, T. Kaidoh, A. Haskell, R. K. Jain and D. M. McDonald (2002). "Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors." *Am J Pathol* 160(3): 985-1000.
- Nagy, J. A., S. H. Chang, A. M. Dvorak and H. F. Dvorak (2009). "Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know?" *Br J Cancer* 100(6): 865-869.
- Nakagawa, H., T. C. Wang, L. Zukerberg, R. Odze, K. Togawa, G. H. May, J. Wilson and A. K. Rustgi (1997). "The targeting of the cyclin D1 oncogene by an Epstein-Barr virus promoter in transgenic mice causes dysplasia in the tongue, esophagus and forestomach." *Oncogene* 14(10): 1185-1190.
- Nakamura, Y., T. Migita, F. Hosoda, N. Okada, M. Gotoh, Y. Arai, M. Fukushima, M. Ohki, S. Miyata, K. Takeuchi, I. Imoto, H. Katai, T. Yamaguchi, J. Inazawa, S. Hirohashi, Y. Ishikawa and T. Shibata (2009). "Kruppel-like factor 12 plays a significant role in poorly differentiated gastric cancer progression." *Int J Cancer* 125(8): 1859-1867.
- Nathan, C. O., S. Franklin, F. W. Abreo, R. Nassar, A. De Benedetti and J. Glass (1999). "Analysis of surgical margins with the molecular marker eIF4E: a prognostic factor in patients with head and neck cancer." *J Clin Oncol* 17(9): 2909-2914.
- Nemunaitis, J. and J. Nemunaitis (2011). "Head and neck cancer: response to p53-based therapeutics." *Head Neck* 33(1): 131-134.
- Nogueira, L., P. Ruiz-Ontanon, A. Vazquez-Barquero, M. Lafarga, M. T. Berciano, B. Aldaz, L. Grande, I. Casafont, V. Segura, E. F. Robles, D. Suarez, L. F. Garcia, J. A. Martinez-Climent and J. L. Fernandez-Luna (2011). "Blockade of the NFkappaB pathway drives differentiating glioblastoma-initiating cells into senescence both in vitro and in vivo." *Oncogene* 30(32): 3537-3548.

- O'Hayre, M., J. Vazquez-Prado, I. Kufareva, E. W. Stawiski, T. M. Handel, S. Seshagiri and J. S. Gutkind (2013). "The emerging mutational landscape of G proteins and G-protein-coupled receptors in cancer." *Nat Rev Cancer* 13(6): 412-424.
- Ogawara, Y., S. Kishishita, T. Obata, Y. Isazawa, T. Suzuki, K. Tanaka, N. Masuyama and Y. Gotoh (2002). "Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53." *J Biol Chem* 277(24): 21843-21850.
- Opitz, O. G., H. Harada, Y. Suliman, B. Rhoades, N. E. Sharpless, R. Kent, L. Kopelovich, H. Nakagawa and A. K. Rustgi (2002). "A mouse model of human oral-esophageal cancer." *J Clin Invest* 110(6):761-769.
- Paik, P. K., C. M. Rudin, M. C. Pietanza, A. Brown, N. A. Rizvi, N. Takebe, W. Travis, L. James, M. S. Ginsberg, R. Juergens, S. Markus, L. Tyson, S. Subzwari, M. G. Kris and L. M. Krug (2011). "A phase II study of obatoclox mesylate, a Bcl-2 antagonist, plus topotecan in relapsed small cell lung cancer." *Lung Cancer* 74(3): 481-485.
- Paramio, J. M. and J. L. Jorcano (2002). "Beyond structure: do intermediate filaments modulate cell signalling?" *Bioessays* 24(9):836-844.
- Park, C. H., D. E. Bergsagel and E. A. McCulloch (1971). "Mouse myeloma tumor stem cells: a primary cell culture assay." *J Natl Cancer Inst* 46(2): 411-422.
- Parkin, D. M. (1998). "Epidemiology of cancer: global patterns and trends." *Toxicology letters* 102-103:227-234.
- Parkin, D. M. (1998). "Epidemiology of cancer: global patterns and trends." *Toxicol Lett* 102-103: 227-234.
- Pennacchietti, S., P. Michieli, M. Galluzzo, M. Mazzone, S. Giordano and P. M. Comoglio (2003). "Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene." *Cancer Cell* 3(4): 347-361.
- Pichiorri, F., D. Palmieri, L. De Luca, J. Consiglio, J. You, A. Rocci, T. Talabere, C. Piovan, A. Lagana, L. Cascione, J. Guan, P. Gasparini, V. Balatti, G. Nuovo, V. Coppola, C. C. Hofmeister, G. Marcucci, J. C. Byrd, S. Volinia, C. L. Shapiro, M. A. Freitas and C. M. Croce (2013). "In vivo NCL targeting affects breast cancer aggressiveness through miRNA regulation." *The Journal of experimental medicine* 210(5): 951-968.
- Prince, M. E., R. Sivanandan, A. Kaczorowski, G. T. Wolf, M. J. Kaplan, P. Dalerba, I. L. Weissman, M. F. Clarke and L. E. Ailles (2007). "Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(3): 973-978.
- Priya, C. G., P. Arpitha, S. Vaishali, N. V. Prajna, K. Usha, K. Sheetal and V. Muthukkaruppan (2011). "Adult human buccal epithelial stem cells: identification, ex-vivo expansion, and transplantation for corneal surface reconstruction." *Eye (Lond)* 25(12):1641-1649.
- Qayum, N., R. J. Muschel, J. H. Im, L. Balathasan, C. J. Koch, S. Patel, W. G. McKenna and E. J. Bernhard (2009). "Tumor vascular changes mediated by inhibition of oncogenic signaling." *Cancer Res* 69(15):6347-6354.
- Qiu, W., F. Zhou, Q. Zhang, X. Sun, X. Shi, Y. Liang, X. Wang and L. Yue (2013). "Overexpression of nucleolin and different expression sites both related to the prognosis of gastric cancer." *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 121(10):919-925.
- Quintana, E., M. Shackleton, M. S. Sabel, D. R. Fullen, T. M. Johnson and S. J. Morrison (2008). "Efficient tumour formation by single human melanoma cells." *Nature* 456(7222): 593-598.
- Richmond, A. and Y. Su (2008). "Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics." *Dis Model Mech* 1(2-3): 78-82.
- Rubin, J. S., H. Osada, P. W. Finch, W. G. Taylor, S. Rudikoff and S. A. Aaronson (1989). "Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(3): 802-806.
- Saeed, A. I., V. Sharov, J. White, J. Li, W. Liang, N. Bhagabati, J. Braisted, M. Klapa, T. Currier, M. Thiagarajan, A. Sturn, M. Snuffin, A. Rezantsev, D. Popov, A. Ryltsov, E. Kostukovich, I. Borisovsky, Z. Liu, A. Vinsavich, V. Trush and J. Quackenbush (2003). "TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis." *BioTechniques* 34(2): 374-378.

- Saltz, L. B., S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. S. Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirzen and J. Cassidy (2008). "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study." *J Clin Oncol* 26(12):2013-2019.
- Sanchez, C., A. P. Salas, A. F. Brana, M. Palomino, A. Pineda-Lucena, R. J. Carbajo, C. Mendez, F. Moris and J. A. Salas (2009). "Generation of potent and selective kinase inhibitors by combinatorial biosynthesis of glycosylated indolocarbazoles." *Chem Commun (Camb)*(27): 4118-4120.
- Sandler, A., R. Gray, M. C. Perry, J. Brahmer, J. H. Schiller, A. Dowlati, R. Lilienbaum and D. H. Johnson (2006). "Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer." *N Engl J Med* 355(24):2542-2550.
- Sapkota, D., D. E. Costea, M. Blo, O. Bruland, J. B. Lorens, E. N. Vasstrand and S. O. Ibrahim (2012). "S100A14 inhibits proliferation of oral carcinoma derived cells through G1-arrest." *Oral Oncol* 48(3):219-225.
- Sausville, E. A. and A. M. Burger (2006). "Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development." *Cancer Res* 66(7): 3351-3354, discussion 3354.
- Schneider, A., R. H. Younis and J. S. Gutkind (2008). "Hypoxia-induced energy stress inhibits the mTOR pathway by activating an AMPK/REDD1 signaling axis in head and neck squamous cell carcinoma." *Neoplasia* 10(11):1295-1302.
- Schuler, M., E. Bossy-Wetzler, J. C. Goldstein, P. Fitzgerald and D. R. Green (2000). "p53 induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome c release." *J Biol Chem* 275(10): 7337-7342.
- Segrelles, C., J. Lu, B. Hammann, M. Santos, M. Moral, J. L. Cascallana, M. F. Lara, O. Rho, S. Carbajal, J. Traag, L. Beltran, A. B. Martinez-Cruz, R. Garcia-Escudero, C. Lorz, S. Ruiz, A. Bravo, J. M. Paramio and J. DiGiovanni (2007). "Deregulated activity of Akt in epithelial basal cells induces spontaneous tumors and heightened sensitivity to skin carcinogenesis." *Cancer Res* 67(22): 10879-10888.
- Segrelles, C., S. Ruiz, M. Santos, J. Martinez-Palacio, M. F. Lara and J. M. Paramio (2004). "Akt mediates an angiogenic switch in transformed keratinocytes." *Carcinogenesis* 25(7): 1137-1147.
- Seker, M. M., E. Sancaktar, D. O. Acibucu, A. K. Filiz, K. Deveci, A. Bahceci, T. Kacan, N. Babacan and S. Yuce (2013). "Prognostic value of serum Tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in cancer patients." *European review for medical and pharmacological sciences* 17(21):2929-2932.
- Semenza, G. L. (2010). "Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics." *Oncogene* 29(5): 625-634.
- Shi, Y. (2002). "Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis." *Mol Cell* 9(3): 459-470.
- Shin, S. Y., K. S. Lee, Y. K. Choi, H. J. Lim, H. G. Lee, Y. Lim and Y. H. Lee (2013). "The antipsychotic agent chlorpromazine induces autophagic cell death by inhibiting Akt/mTOR pathway in human U-87MG glioma cells." *Carcinogenesis*.
- Shingu, T., K. Fujiwara, O. Bogler, Y. Akiyama, K. Moritake, N. Shinojima, Y. Tamada, T. Yokoyama and S. Kondo (2009). "Inhibition of autophagy at a late stage enhances imatinib-induced cytotoxicity in human malignant glioma cells." *Int J Cancer* 124(5): 1060-1071.
- Simons, A., B. Sikkema-Raddatz, N. de Leeuw, N. C. Konrad, R. J. Hastings and J. Schoumans (2012). "Genome-wide arrays in routine diagnostics of hematological malignancies." *Hum Mutat* 33(6): 941-948.
- Singh, S. K., C. Hawkins, I. D. Clarke, J. A. Squire, J. Bayani, T. Hide, R. M. Henkelman, M. D. Cusimano and P. B. Dirks (2004). "Identification of human brain tumour initiating cells." *Nature* 432(7015):396-401.
- Skeen, J. E., P. T. Bhaskar, C. C. Chen, W. S. Chen, X. D. Peng, V. Nogueira, A. Hahn-Windgassen, H. Kiyokawa and N. Hay (2006). "Akt deficiency impairs normal cell proliferation and suppresses oncogenesis in a p53-independent and mTORC1-dependent manner." *Cancer Cell* 10(4): 269-280.
- Skinner, H. D., V. C. Sandulache, T. J. Ow, R. E. Meyn, J. S. Yordy, B. M. Beadle, A. L. Fitzgerald, U. Giri, K. K. Ang and J. N. Myers (2012). "TP53 disruptive mutations lead to head

- and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence." *Clin Cancer Res* 18(1): 290-300.
- Smithen, D. A., A. M. Forrester, D. P. Corkery, G. Dellaire, J. Colpitts, S. A. McFarland, J. N. Berman and A. Thompson (2013). "Investigations regarding the utility of prodigiosenes to treat leukemia." *Org Biomol Chem* 11(1): 62-68.
 - Soto-Cerrato, V., F. Vinals, J. R. Lambert, J. A. Kelly and R. Perez-Tomas (2007). "Prodigiosin induces the proapoptotic gene NAG-1 via glycogen synthase kinase-3beta activity in human breast cancer cells." *Mol Cancer Ther* 6(1): 362-369.
 - Sparano, J. A., S. Moulder, A. Kazi, D. Coppola, A. Negassa, L. Vahdat, T. Li, C. Pellegrino, S. Fineberg, P. Munster, M. Malafa, D. Lee, S. Hoschander, U. Hopkins, D. Hershman, J. J. Wright, C. Kleer, S. Merajver and S. M. Sebti (2009). "Phase II trial of tipifarnib plus neoadjuvant doxorubicin-cyclophosphamide in patients with clinical stage IIB-IIIC breast cancer." *Clin Cancer Res* 15(8):2942-2948.
 - Specenier, P. and J. B. Vermorken (2013). "Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment." *Biologics* 7:77-90.
 - Specenier, P. and J. B. Vermorken (2013). "Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment." *Biologics :targets & therapy* 7: 77-90.
 - Sriram, K. B., J. E. Larsen, S. M. Savarimuthu Francis, C. M. Wright, B. E. Clarke, E. E. Duhig, K. M. Brown, N. K. Hayward, I. A. Yang, R. V. Bowman and K. M. Fong (2012). "Array-comparative genomic hybridization reveals loss of SOCS6 is associated with poor prognosis in primary lung squamous cell carcinoma." *PLoS one* 7(2): e30398.
 - Susin, S. A., E. Daugas, L. Ravagnan, K. Samejima, N. Zamzami, M. Loeffler, P. Costantini, K. F. Ferri, T. Irinopoulou, M. C. Prevost, G. Brothers, T. W. Mak, J. Penninger, W. C. Earnshaw and G. Kroemer (2000). "Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis." *J Exp Med* 192(4): 571-580.
 - Sweeny, L., Z. Liu, W. Lancaster, J. Hart, Y. E. Hartman and E. L. Rosenthal (2012). "Inhibition of fibroblasts reduced head and neck cancer growth by targeting fibroblast growth factor receptor." *Laryngoscope* 122(7): 1539-1544.
 - Tabor, M. H., M. R. Clay, J. H. Owen, C. R. Bradford, T. E. Carey, G. T. Wolf and M. E. Prince (2011). "Head and neck cancer stem cells: the side population." *Laryngoscope* 121(3): 527-533.
 - Tabor, M. P., R. H. Brakenhoff, V. M. van Houten, J. A. Kummer, M. H. Snel, P. J. Snijders, G. B. Snow, C. R. Leemans and B. J. Braakhuis (2001). "Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications." *Clin Cancer Res* 7(6): 1523-1532.
 - Taki, M., N. Kamata, K. Yokoyama, R. Fujimoto, S. Tsutsumi and M. Nagayama (2003). "Down-regulation of Wnt-4 and up-regulation of Wnt-5a expression by epithelial-mesenchymal transition in human squamous carcinoma cells." *Cancer science* 94(7):593-597.
 - Tang, X. H., T. Scognamiglio and L. J. Gudas (2013). "Basal stem cells contribute to squamous cell carcinomas in the oral cavity." *Carcinogenesis* 34(5):1158-1164.
 - Taube, J. H., J. I. Herschkowitz, K. Komurov, A. Y. Zhou, S. Gupta, J. Yang, K. Hartwell, T. T. Onder, P. B. Gupta, K. W. Evans, B. G. Hollier, P. T. Ram, E. S. Lander, J. M. Rosen, R. A. Weinberg and S. A. Mani (2010). "Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(35):15449-15454.
 - Thomas, S. M., N. E. Bhola, Q. Zhang, S. C. Contrucci, A. L. Wentzel, M. L. Freilino, W. E. Gooding, J. M. Siegfried, D. C. Chan and J. R. Grandis (2006). "Cross-talk between G protein-coupled receptor and epidermal growth factor receptor signaling pathways contributes to growth and invasion of head and neck squamous cell carcinoma." *Cancer Res* 66(24): 11831-11839.
 - Tian, T., Y. Zhang, S. Wang, J. Zhou and S. Xu (2012). "Sox2 enhances the tumorigenicity and chemoresistance of cancer stem-like cells derived from gastric cancer." *J Biomed Res* 26(5): 336-345.
 - Tomayko, M. M. and C. P. Reynolds (1989). "Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice." *Cancer Chemother Pharmacol* 24(3):148-154.

- Tong, R. T., Y. Boucher, S. V. Kozin, F. Winkler, D. J. Hicklin and R. K. Jain (2004). "Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors." *Cancer Res* 64(11): 3731-3736.
- Towle, M. J., K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, W. Zheng, B. M. Seletsky, X. Zhu, B. M. Lewis, Y. Kishi, M. J. Yu and B. A. Littlefield (2011). "Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions." *Cancer Res* 71(2): 496-505.
- Trempus, C. S., R. J. Morris, M. Ehinger, A. Elmore, C. D. Bortner, M. Ito, G. Cotsarelis, J. G. Nijhof, J. Peckham, N. Flagler, G. Kissling, M. M. Humble, L. C. King, L. D. Adams, D. Desai, S. Amin and R. W. Tennant (2007). "CD34 expression by hair follicle stem cells is required for skin tumor development in mice." *Cancer Res* 67(9): 4173-4181.
- Tsui, I. F., C. F. Poh, C. Garnis, M. P. Rosin, L. Zhang and W. L. Lam (2009). "Multiple pathways in the FGF signaling network are frequently deregulated by gene amplification in oral dysplasias." *Int J Cancer* 125(9): 2219-2228.
- Tsujimoto, Y. and S. Shimizu (2005). "Another way to die: autophagic programmed cell death." *Cell Death Differ* 12 Suppl 2: 1528-1534.
- Tumber, T., G. Guasch, V. Greco, C. Blanpain, W. E. Lowry, M. Rendl and E. Fuchs (2004). "Defining the epithelial stem cell niche in skin." *Science* 303(5656): 359-363.
- Vigneswaran, N., J. Wu, N. Nagaraj, R. James, P. Zeeuwen and W. Zacharias (2006). "Silencing of cystatin M in metastatic oral cancer cell line MDA-686Ln by siRNA increases cysteine proteinases and legumain activities, cell proliferation and in vitro invasion." *Life sciences* 78(8): 898-907.
- Visvader, J. E. and G. J. Lindeman (2008). "Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions." *Nat Rev Cancer* 8(10): 755-768.
- Vitale-Cross, L., P. Amornphimoltham, G. Fisher, A. A. Molinolo and J. S. Gutkind (2004). "Conditional expression of K-ras in an epithelial compartment that includes the stem cells is sufficient to promote squamous cell carcinogenesis." *Cancer Res* 64(24): 8804-8807.
- Vogelstein, B., D. Lane and A. J. Levine (2000). "Surfing the p53 network." *Nature* 408(6810): 307-310.
- Voss, V., C. Senft, V. Lang, M. W. Ronellenfitsch, J. P. Steinbach, V. Seifert and D. Kogel (2010). "The pan-Bcl-2 inhibitor (-)-gossypol triggers autophagic cell death in malignant glioma." *Mol Cancer Res* 8(7): 1002-1016.
- Wang, Q., X. Wang, A. Hernandez, M. R. Hellmich, Z. Gatalica and B. M. Evers (2002). "Regulation of TRAIL expression by the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/GSK-3 pathway in human colon cancer cells." *J Biol Chem* 277(39): 36602-36610.
- Wang, R. C., Y. Wei, Z. An, Z. Zou, G. Xiao, G. Bhagat, M. White, J. Reichelt and B. Levine (2012). "Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation." *Science* 338(6109): 956-959.
- Wang, X., P. Yue, C. B. Chan, K. Ye, T. Ueda, R. Watanabe-Fukunaga, R. Fukunaga, H. Fu, F. R. Khuri and S. Y. Sun (2007). "Inhibition of mammalian target of rapamycin induces phosphatidylinositol 3-kinase-dependent and Mnk-mediated eukaryotic translation initiation factor 4E phosphorylation." *Mol Cell Biol* 27(21): 7405-7413.
- Warren, R. S., H. Yuan, M. R. Matli, N. A. Gillett and N. Ferrara (1995). "Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis." *J Clin Invest* 95(4): 1789-1797.
- Westra, W. H., J. M. Taube, M. L. Poeta, S. Begum, D. Sidransky and W. M. Koch (2008). "Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck." *Clin Cancer Res* 14(2): 366-369.
- Wheater, P. R. (1996). "Functional Histology." Churchill Livingstone.
- Wiest, T., E. Schwarz, C. Enders, C. Flechtenmacher and F. X. Bosch (2002). "Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control." *Oncogene* 21(10): 1510-1517.
- Williamson, N. R., P. C. Fineran, T. Gristwood, S. R. Chawrai, F. J. Leeper and G. P. Salmond (2007). "Anticancer and immunosuppressive properties of bacterial prodiginines." *Future Microbiol* 2(6): 605-618.

- Wouters, B. G. and J. M. Brown (1997). "Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fraction" in determining tumor response to fractionated radiotherapy." *Radiat Res* 147(5):541-550.
- Wu, C. and B. A. Alman (2008). "Side population cells in human cancers." *Cancer Lett* 268(1): 1-9.
- Wu, C. P., L. Zhou, M. Xie, H. D. Du, J. Tian, S. Sun and J. Y. Li (2013). "Identification of cancer stem-like side population cells in purified primary cultured human laryngeal squamous cell carcinoma epithelia." *PLoS one* 8(6): e65750.
- Xavier, F. C., C. O. Rodini, L. M. Ramalho, A. Mantesso and F. D. Nunes (2009). "WNT-5A, but not matrix metalloproteinase 3 or beta-catenin protein, expression is related to early stages of lip carcinogenesis." *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 38(9): 708-715.
- Xia, P., W. F. Gou, J. J. Wang, Z. F. Niu, S. Chen, Y. Takano and H. C. Zheng (2013). "Distinct Radiosensitivity of Lung Carcinoma Stem-Like Side Population and Main Population Cells." *Cancer Biother Radiopharm.*
- Xie, Z., U. Nair and D. J. Klionsky (2008). "Atg8 controls phagophore expansion during autophagosome formation." *Mol Biol Cell* 19(8):3290-3298.
- Yamamoto, C., H. Takemoto, K. Kuno, D. Yamamoto, A. Tsubura, K. Kamata, H. Hirata, A. Yamamoto, H. Kano, T. Seki and K. Inoue (1999). "Cycloprodigosin hydrochloride, a new H(+)/Cl(-) symporter, induces apoptosis in human and rat hepatocellular cancer cell lines in vitro and inhibits the growth of hepatocellular carcinoma xenografts in nude mice." *Hepatology* 30(4): 894-902.
- Yamano, Y., K. Uzawa, K. Saito, D. Nakashima, A. Kasamatsu, H. Koike, Y. Kouzu, K. Shinozuka, K. Nakatani, K. Negoro, S. Fujita and H. Tanzawa (2010). "Identification of cisplatin-resistance related genes in head and neck squamous cell carcinoma." *Int J Cancer* 126(2): 437-449.
- Yu, F., A. C. Sim, C. Li, Y. Li, X. Zhao, D. Y. Wang and K. S. Loh (2013). "Identification of a subpopulation of nasopharyngeal carcinoma cells with cancer stem-like cell properties by high aldehyde dehydrogenase activity." *Laryngoscope.*
- Zhang, J., Z. Gao, J. Yin, M. J. Quon and J. Ye (2008). "S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF-(alpha) signaling through IKK2." *J Biol Chem* 283(51):35375-35382.
- Zhang, Q., S. Shi, Y. Yen, J. Brown, J. Q. Ta and A. D. Le (2010). "A subpopulation of CD133(+) cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy." *Cancer Lett* 289(2): 151-160.
- Zhang, Z. G., L. Zhang, Q. Jiang, R. Zhang, K. Davies, C. Powers, N. Bruggen and M. Chopp (2000). "VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain." *J Clin Invest* 106(7): 829-838.
- Zhu, L., P. Gibson, D. S. Curren, Y. Tong, R. J. Richardson, I. T. Bayazitov, H. Poppleton, S. Zakharenko, D. W. Ellison and R. J. Gilbertson (2009). "Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation." *Nature* 457(7229):603-607.
- Zhuang, H. W., T. T. Mo, W. J. Hou, G. X. Xiong, X. L. Zhu, Q. L. Fu and W. P. Wen (2013). "Biological characteristics of CD133+ cells in nasopharyngeal carcinoma." *Oncol Rep* 30(1): 57-63.
- Zong, W. X., J. Bash and C. Gelinas (1998). "Rel blocks both anti-Fas- and TNF alpha-induced apoptosis and an intact Rel transactivation domain is essential for this effect." *Cell Death Differ* 5(11): 963-972.

8.- Anexo

Los datos completos de cada Tabla del se adjuntan en el CD que acompaña a esta Tesis.

Tabla S1.- Genes expresados diferencialmente (3.227) entre queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* y *wt*. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (1.647) y en azul las sondas con expresión disminuida (1.580).

Tabla S2.- Genes expresados diferencialmente (997) entre células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* tratadas con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (690) y en azul las sondas con expresión disminuida (307).

Tabla S3.- Genes expresados diferencialmente (1.669) entre células *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* tratadas con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (962) y en azul las sondas con expresión disminuida (707).

Tabla S4a.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 91 genes de expresión aumentada.

Tabla S4b.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 134 genes de expresión disminuida.

Tabla S5a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (18 sondas).

Tabla S5b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-PG (19 sondas).

Tabla S5c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (25 sondas).

Tabla S5d.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (24 sondas).

Tabla S6.- Firma de Angiogénesis. 189 genes (237 sondas).

Tabla S7.- Genes expresados diferencialmente (107) entre queratinocitos orales *myrAkt;Trp53^{ΔCE}* y *wt*. Prueba T con valor $p < 0,05$. En rojo las sondas con expresión aumentada (54) y en azul las sondas con expresión disminuida (53).

Tabla S8a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón EC (23 sondas).

Tabla S8b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón PG (14 sondas).

Tabla S9.- Genes expresados diferencialmente (933) entre los tumores tratados con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (156) y en azul las sondas con expresión disminuida (777).

Tabla S10.- Genes expresados diferencialmente (135) entre los tumores tratados con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (57) y en azul las sondas con expresión disminuida (78).

Tabla S11a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (9 sondas).

Tabla S11b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (2 sondas).

Tabla S11c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (1 sonda).

(Ningún gen se ajustaba al patrón 1-PG)

Tabla S12.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Genes disminuidos por los tratamientos con EC70124 y Prodigiosina (8 sondas).

8.- ANEXO

TESIS DOCTORAL:

Aplicabilidad de un modelo murino de cáncer de cabeza y cuello para el ensayo de inhibidores de crecimiento tumoral

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Ciencias Biológicas
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I

José Miguel Ariza Martín
Directores de la tesis:
Corina Lorz López y Jesús M^a Paramio González
Unidad de Oncología Molecular, CIEMAT

Madrid, Enero de 2014

8.- Anexo

Tabla S1.- Genes expresados diferencialmente (3.227) entre queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} y wt. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (1.647) y en azul las sondas con expresión disminuida (1.580). Pág. 2

Tabla S2.- Genes expresados diferencialmente (997) entre células myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (690) y en azul las sondas con expresión disminuida (307). Pág. 46

Tabla S3.- Genes expresados diferencialmente (1.669) entre células myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (962) y en azul las sondas con expresión disminuida (707). Pág. 60

Tabla S4a.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 91 genes de expresión aumentada. Pág. 83

Tabla S4b.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 134 genes de expresión disminuida. Pág. 84

Tabla S5a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (18 sondas). Pág. 87

Tabla S5b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-PG (19 sondas). Pág. 87

Tabla S5c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (25 sondas). Pág. 87

Tabla S5d.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (24 sondas). Pág. 87

Tabla S6.- Firma de Angiogénesis. 189 genes (237 sondas). Pág. 89

Tabla S7.- Genes expresados diferencialmente (107) entre queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ACE} y wt. Prueba T con valor $p < 0,05$. En rojo las sondas con expresión aumentada (54) y en azul las sondas con expresión disminuida (53). Pág. 93

Tabla S8a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón EC (23 sondas). Pág. 95

Tabla S8b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón PG (14 sondas). Pág. 95

Tabla S9.- Genes expresados diferencialmente (933) entre los tumores tratados con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (156) y en azul las sondas con expresión disminuida (777).

Tabla S10.- Genes expresados diferencialmente (135) entre los tumores tratados con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (57) y en azul las sondas con expresión disminuida (78). Pág. 110

Tabla S11a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (9 sondas). Pág. 112

Tabla S11b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (2 sondas). Pág. 112

Tabla S11c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (1 sonda). Pág. 112

(Ningún gen se ajustaba al patrón 1-PG)

Tabla S12.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Genes disminuidos por los tratamientos con EC70124 y Prodigiosina (8 sondas). Pág. 113

Tabla S1- Genes expresados diferencialmente (3.227) entre queratinocitos orales myrAkt;Trp53^{ΔCE} y wt. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (1.647) y en azul las sondas con expresión disminuida (1.580).

Identificación de la sonda	Nombre del gen	Símbolo del gen	Incremento en expresión
10606178	inactive X specific transcripts	Xist	91.17
10395389	sclerostin domain containing 1	Sostdc1	88.33
10352905	CD34 antigen	Cd34	78.59
10379731	extracellular proteinase inhibitor	Expi	62.90
10469322	vimentin	Vim	61.04
10435641	folliculin-like 1	Fstl1	57.12
10367982	G protein-coupled receptor 126	Gpr126	49.35
10490818	stathmin-like 2	Stmn2	43.05
10531342	cDNA sequence U90926	U90926	38.49
10344981	peptidase inhibitor 15	Pi15	37.70
10498018	protocadherin 18	Pcdh18	37.27
10362186	monooxygenase, DBH-like 1	Moxd1	36.61
10503659	Eph receptor A7	Epha7	34.88
10457644	cadherin 2	Cdh2	33.95
10459633	NA	NA	32.06
10368289	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	Enpp1	30.61
10522749	latrophilin 3	Lphn3	29.19
10523717	secreted phosphoprotein 1	Spp1	27.55
10430006	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 4	Slc39a4	26.02
10490989	ceruloplasmin	Cp	25.31
10416340	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 2	Gfra2	24.61
10371379	NUAK family, SNF1-like kinase, 1	Nuak1	24.01
10375121	NA	NA	23.49
10428534	trichorhinophalangeal syndrome I (human)	Trps1	22.08
10501164	colony stimulating factor 1 (macrophage)	Csf1	21.82
10428536	trichorhinophalangeal syndrome I (human)	Trps1	21.81
10556528	phosphodiesterase 3B, cGMP-inhibited	Pde3b	21.70
10359689	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 1 polypeptide	Atp1b1	20.22
10571567	sorbin and SH3 domain containing 2	Sorbs2	20.17
10587799	phospholipid scramblase 2	Plscr2	19.61
10389214	chemokine (C-C motif) ligand 9	Ccl9	18.80
10573924	matrix metalloproteinase 2	Mmp2	18.12
10365482	tissue inhibitor of metalloproteinase 3	Timp3	18.08
10519815	calcium channel, voltage-dependent, alpha2/delta subunit 1	Cacna2d1	17.58
10581013	cadherin 11	Cdh11	16.86
10379511	chemokine (C-C motif) ligand 2	Ccl2	16.85
10447951	thrombospondin 2	Thbs2	16.66
10487588	interleukin 1 alpha	Il1a	16.55
10403743	inhibin beta-A	Inhba	16.38
10485711	fin bud initiation factor homolog (zebrafish)	Fibin	16.08
10547740	complement component 1, s subcomponent	C1s	15.70
10546454	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	15.63
10546450	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	15.26
10546432	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	15.23
10490212	cathepsin Z	Ctsz	15.02
10519717	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A	Sema3a	15.01
10439895	activated leukocyte cell adhesion molecule	Alcam	14.91
10578649	odd Oz/ten-m homolog 3 (Drosophila)	Odz3	14.42
10600901	androgen receptor	Ar	14.36
10521759	slit homolog 2 (Drosophila)	Slit2	14.30
10362538	laminin, alpha 4	Lama4	13.58
10570982	fibroblast growth factor receptor 1	Fgfr1	13.40
10519855	calcium channel, voltage-dependent, alpha2/delta subunit 1	Cacna2d1	12.97
10538187	glycoprotein (transmembrane) nmb	Gpnmb	12.69
10428707	hyaluronan synthase 2	Has2	12.68
10534102	glucuronidase, beta	Gusb	12.36
10593293	neural cell adhesion molecule 1	Ncam1	12.21
10345016	transcription factor AP-2 beta	Tcfap2b	12.14
10604542	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 2	Hs6st2	11.97
10436596	NA	NA	11.96
10339770	NA	NA	11.73
10366163	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 15	Slc6a15	11.59
10519857	hepatocyte growth factor	Hgf	11.45
10446553	erythrocyte protein band 4.1-like 3	Epb4.1l3	11.45
10478048	lipopolysaccharide binding protein	Lbp	11.38
10531177	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	11.32
10350630	family with sequence similarity 129, member A	Fam129a	11.02
10574220	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	Cx3cl1	10.77
10467124	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	Acta2	10.68

10436519	roundabout homolog 1 (Drosophila)	Robo1	10.68
10362596	Fyn proto-oncogene	Fyn	10.63
10519951	pigeon homolog (Drosophila)	Pion	10.61
10531195	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adamts3	10.60
10451054	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4	Enpp4	10.49
10585438	cellular retinoic acid binding protein 1	Crabp1	10.29
10446928	latent transforming growth factor beta binding protein 1	Ltbp1	10.24
10492355	membrane metallo endopeptidase	Mme	10.22
10591853	T-box 20	Tbx20	10.14
10467191	ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)	Ankrd1	10.11
10547177	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 4	Rassf4	10.08
10377319	myosin, heavy polypeptide 10, non-muscle	Myh10	10.06
10492021	periostin, osteoblast specific factor	Postn	9.96
10588263	solute carrier organic anion transporter family, member 2a1	Slco2a1	9.94
10484520	RIKEN cDNA 4833423E24 gene	4833423E24Rik	9.83
10495976	paired-like homeodomain transcription factor 2	Pitx2	9.60
10447190	pleckstrin homology domain containing, family H (with MYTH4 domain) member 2	Plekhh2	9.45
10439651	CD200 antigen	Cd200	9.45
10423917	NA	NA	9.24
10540275	glucoside xylosyltransferase 2	Gxyt2	9.07
10498710	butyrylcholinesterase	Bche	8.97
10583021	platelet-derived growth factor, D polypeptide	Pdgfd	8.96
10603151	glycoprotein m6b	Gpm6b	8.93
10495285	sortilin 1	Sort1	8.78
10435271	HEG homolog 1 (zebrafish)	Heg1	8.64
10593449	layilin	Layn	8.61
10427796	natriuretic peptide receptor 3	Npr3	8.61
10407327	embigin	Emb	8.59
10394534	odd-skipped related 1 (Drosophila)	Osr1	8.50
10404975	inhibitor of DNA binding 4	Id4	8.49
10513739	tenascin C	Tnc	8.45
10587241	3-hydroxymethyl-3-methylglutaryl-Coenzyme A lyase-like 1	Hmgcl1	8.39
10573747	adenylate cyclase 7	Adcy7	8.35
10493108	cellular retinoic acid binding protein II	Crabp2	8.33
10423556	plasma glutamate carboxypeptidase	Pgcp	8.23
10360506	thymoma viral proto-oncogene 3	Akt3	8.23
10571599	NA	NA	8.08
10371332	aldehyde dehydrogenase 1 family, member L2	Aldh1l2	8.03
10435514	immunoglobulin-like domain containing receptor 1	Ildr1	8.00
10340596	NA	NA	7.94
10467136	cholesterol 25-hydroxylase	Ch25h	7.83
10555205	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5	Gdpd5	7.81
10547621	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 1	Apobec1	7.69
10483163	growth factor receptor bound protein 14	Grb14	7.66
10506225	cache domain containing 1	Cachd1	7.65
10423902	zinc finger protein, multitype 2	Zfp2	7.63
10554599	NA	NA	7.52
10546434	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adamts9	7.52
10379013	flotillin 2	Flot2	7.42
10571444	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, γ + system), member 2	Slc7a2	7.39
10535807	FMS-like tyrosine kinase 1	Flt1	7.38
10439321	solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2	Slc15a2	7.31
10346607	frizzled homolog 7 (Drosophila)	Fzd7	7.23
10595718	carbohydrate sulfotransferase 2	Chst2	7.21
10445237	RIKEN cDNA 3110082D06 gene	3110082D06Rik	7.16
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc	7.16
10466886	NA	NA	6.99
10507076	selection and upkeep of intraepithelial T cells 3	Skint3	6.99
10427590	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	Slc1a3	6.97
10598626	tetraspanin 7	Tspan7	6.97
10495054	ras homolog gene family, member C	Rhoc	6.95
10416974	glypican 6	Gpc6	6.92
10584941	beta-site APP cleaving enzyme 1	Bace1	6.91
10546430	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adamts9	6.89
10598603	NA	NA	6.87
10425161	lectin, galactose binding, soluble 1	Lgals1	6.82
10494445	NA	NA	6.62
10484201	NA	NA	6.50
10345807	interleukin 18 receptor 1	Il18r1	6.48
10548892	Rho, GDP dissociation inhibitor (GDI) beta	Arhgdib	6.41
10497689	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta 4	Gnb4	6.41
10583008	caspase 12	Casp12	6.37
10363231	sphingomyelin phosphodiesterase, acid-like 3A	Smpd13a	6.34
10545608	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), TM domain, and short cytoplasmic domain	Sema4f	6.33
10445338	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 5	Enpp5	6.23

10385770	olfactory receptor 1372, pseudogene 1	Olf1372-ps1	6.18
10501734	palmelphin	Palmd	6.14
10594199	thrombospondin, type I, domain containing 4	Thsd4	6.14
10427075	keratin 18	Krt18	6.14
10385966	annexin A6	Anxa6	6.12
10475643	fibroblast growth factor 7	Fgf7	6.12
10381096	insulin-like growth factor binding protein 4	Igfbp4	6.10
10428796	F-box protein 32	Fbxo32	6.05
10523156	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	Cxcl2	6.05
10350341	NA	NA	6.04
10497501	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase-like 2	Naaladl2	6.03
10578493	toll-like receptor 3	Tlr3	5.98
10353192	eyes absent 1 homolog (Drosophila)	Eya1	5.98
10486041	Meis homeobox 2	Meis2	5.97
10498907	glycine receptor, beta subunit	Glr3	5.96
10387821	arachidonate 12-lipoxygenase	Alox12	5.93
10531191	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	5.92
10436600	NA	NA	5.84
10450374	DNA segment, Chr 17, human D6S56E 5	D17H6S56E-5	5.82
10531197	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	5.81
10342889	NA	NA	5.79
10385893	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 4	Slc22a4	5.71
10440534	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 5 (aggrecanase-2)	Adams5	5.70
10406504	EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3	Edil3	5.69
10419170	thioredoxin domain containing 16	Txndc16	5.68
10371607	DNA-damage regulated autophagy modulator 1	Dram1	5.66
10554808	frizzled homolog 4 (Drosophila)	Fzd4	5.63
10457733	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 6	B4gal6	5.62
10554752	NADPH oxidase 4	Nox4	5.62
10531166	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	5.59
10422822	leukemia inhibitory factor receptor	Lifr	5.59
10372410	GLI pathogenesis-related 1 (glioma)	Glipr1	5.57
10436598	NA	NA	5.52
10514049	nuclear factor I/B	Nfib	5.48
10345777	interleukin 1 receptor-like 2	Il1rl2	5.47
10539080	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5	St3gal5	5.44
10544596	transmembrane protein 176B	Tmem176b	5.42
10508052	glutamate receptor, ionotropic, kainate 3	Grik3	5.36
10419223	fermitin family homolog 2 (Drosophila)	Fermt2	5.36
10391762	gap junction protein, gamma 1	Gjc1	5.34
10363146	solute carrier family 35, member F1	Slc35f1	5.32
10603573	synaptotagmin-like 5	Syt5	5.32
10482448	zinc finger E-box binding homeobox 2	Zeb2	5.31
10490777	zinc finger homeodomain 4	Zfh4	5.31
10525419	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7	P2rx7	5.30
10502240	nephronectin	Npnt	5.27
10531370	N-acyl ethanolamine acid amidase	Naaa	5.26
10399908	protein kinase, cAMP dependent regulatory, type II beta	Prkar2b	5.24
10531203	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	5.23
10549276	basic helix-loop-helix family, member e41	Bhlhe41	5.23
10493114	nestin	Nes	5.20
10564631	solute carrier organic anion transporter family, member 3a1	Slco3a1	5.20
10459643	RIKEN cDNA 4930503L19 gene	4930503L19Rik	5.20
10362968	blood vessel epicardial substance	Bves	5.18
10553967	proprotein convertase subtilisin/kexin type 6	Pcsk6	5.18
10523021	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 4	Slc4a4	5.17
10496592	guanylate binding protein 2	Gbp2	5.14
10340751	NA	NA	5.11
10534862	procollagen C-endopeptidase enhancer protein	Pcolce	5.09
10387625	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 1 (muscle)	Chrn1	5.07
10374842	coiled coil domain containing 88A	Ccdc88a	5.04
10484197	NA	NA	5.04
10423599	matrilin 2	Matn2	5.02
10531201	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	4.98
10365290	carbohydrate sulfotransferase 11	Chst11	4.97
10400170	protein kinase D1	Prkd1	4.96
10388254	aspartoacylase	Aspa	4.93
10402211	fibulin 5	Fbln5	4.93
10583519	intercellular adhesion molecule 1	Icam1	4.93
10543959	pleiotrophin	Ptn	4.93
10406982	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 6	Adams6	4.92
10496727	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1	Ddah1	4.90

10497381	cytochrome P450, family 7, subfamily b, polypeptide 1	Cyp7b1	4.88
10582985	caspase 1	Casp1	4.84
10344952	retinol dehydrogenase 10 (all-trans)	Rdh10	4.82
10481627	lipocalin 2	Lcn2	4.82
10454235	NA	NA	4.82
10571467	platelet-derived growth factor receptor-like	Pdgfrl	4.77
10529515	sortilin-related VPS10 domain containing receptor 2	Sorcs2	4.77
10554789	cathepsin C	Ctsc	4.73
10569972	LAG1 homolog, ceramide synthase 4	Lass4	4.69
10446334	glucocorticoid induced transcript 1	Glicc1	4.68
10604576	glypican 3	Gpc3	4.66
10403229	integrin beta 8	Itgb8	4.66
10475378	cancer susceptibility candidate 4	Casc4	4.61
10514070	RIKEN cDNA 2310067E19 gene	2310067E19Rik	4.60
10527936	frizzled homolog 1 (Drosophila)	Fzd1	4.59
10368981	lin-28 homolog B (C. elegans)	Lin28b	4.59
10366746	leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 3	Lrig3	4.58
10453057	cytochrome P450, family 1, subfamily b, polypeptide 1	Cyp1b1	4.55
10553788	ATPase, class V, type 10A	Atp10a	4.52
10507479	transmembrane protein 53	Tmem53	4.52
10531737	heparanase	Hpse	4.51
10376060	interferon regulatory factor 1	Irf1	4.50
10466888	GLIS family zinc finger 3	Glis3	4.48
10352798	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 1	Kcnh1	4.47
10462035	lactate dehydrogenase B	Ldhb	4.46
10428376	angiotensin II type 1 receptor	Angpt1	4.45
10601412	lysophosphatidic acid receptor 4	Lpar4	4.45
10606369	integral membrane protein 2A	Itm2a	4.44
10373918	leukemia inhibitory factor	Lif	4.42
10409464	drebrin 1	Dbn1	4.39
10368638	family with sequence similarity 26, member E	Fam26e	4.38
10503902	cannabinoid receptor 1 (brain)	Cnr1	4.36
10366293	cysteine and glycine-rich protein 2	Csrp2	4.35
10571252	testis expressed gene 15	Tex15	4.35
10387170	netrin 1	Ntn1	4.34
10538150	transmembrane protein 176A	Tmem176a	4.34
10342764	NA	NA	4.33
10406676	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	Lhfp12	4.33
10587488	RIKEN cDNA 4930486G11 gene	4930486G11Rik	4.26
10428604	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11b (osteoprotegerin)	Tnfrsf11b	4.26
10338854	NA	NA	4.25
10382376	tweety homolog 2 (Drosophila)	Ttyh2	4.25
10573128	TBC1 domain family, member 9	Tbc1d9	4.24
10594973	unc-13 homolog C (C. elegans)	Unc13c	4.10
10357288	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5B	Htr5b	4.10
10422844	glial cell line derived neurotrophic factor	Gdnf	4.09
10540122	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6	Slc6a6	4.09
10523758	leucine rich repeat containing 8 family, member B	Lrrc8b	4.07
10590306	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 3	Entpd3	4.07
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3	4.05
10531179	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	4.05
10454172	desmoglein 2	Dsg2	4.04
10413419	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3	Arhgef3	4.02
10410547	naked cuticle 2 homolog (Drosophila)	Nkd2	4.02
10531175	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	3.99
10536273	CAS1 domain containing 1	Casd1	3.99
10385052	RAN binding protein 17	Ranbp17	3.96
10453747	collectin sub-family member 12	Colec12	3.96
10529732	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 1	Hs3st1	3.95
10339649	NA	NA	3.95
10437151	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 15	Kcnj15	3.94
10452571	protein tyrosine phosphatase, receptor type, M	Ptprm	3.94
10599696	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 26B	Ddx26b	3.94
10558961	tetraspanin 4	Tspan4	3.93
10394593	family with sequence similarity 49, member A	Fam49a	3.92
10603809	NA	NA	3.90
10531183	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	3.90
10600825	zinc finger CCCH-type containing 12B	Zc3h12b	3.89
10354111	AF4/FMR2 family, member 3	Aff3	3.86
10555389	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	Ucp2	3.84
10531193	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	3.82
10483679	G protein-coupled receptor 155	Gpr155	3.82
10527940	cyclin-dependent kinase 14	Cdk14	3.81
10540408	inositol 1,4,5-triphosphate receptor 1	Itpr1	3.81

10596303	acid phosphatase, prostate	Acpp	3.80
10501629	CDC14 cell division cycle 14 homolog A (S. cerevisiae)	Cdc14a	3.79
10549532	NA	NA	3.79
10423243	cadherin 10	Cdh10	3.79
10562192	FXD domain-containing ion transport regulator 5	Fxd5	3.78
10444814	MHC class I like protein GS10	H2-gs10	3.77
10523201	NA	NA	3.76
10590860	RIKEN cDNA 9030420J04 gene	9030420J04Rik	3.75
10492682	family with sequence similarity 198, member B	Fam198b	3.75
10343454	NA	NA	3.74
10491732	FAT tumor suppressor homolog 4 (Drosophila)	Fat4	3.73
10569335	H19 fetal liver mRNA	H19	3.73
10353775	BEN domain containing 6	Bend6	3.71
10578989	pleckstrin and Sec7 domain containing 3	Psd3	3.71
10352143	kinesin family member 26B	Kif26b	3.70
10356084	insulin receptor substrate 1	Irs1	3.70
10385500	immunity-related GTPase family M member 1	Irgm1	3.69
10447938	dapper homolog 2, antagonist of beta-catenin (xenopus)	Dact2	3.68
10499854	S100 calcium binding protein A1	S100a1	3.68
10514054	nuclear factor I/B	Nfib	3.68
10411782	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)	Pik3r1	3.67
10531022	transmembrane protease, serine 11e	Tmprss11e	3.66
10514275	protein tyrosine phosphatase-like A domain containing 2	Ptplad2	3.66
10579012	chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1	Csgalnact1	3.64
10514466	Jun oncogene	Jun	3.63
10408613	tubulin, beta 2B	Tubb2b	3.61
10493842	peptidoglycan recognition protein 3	Pglyrp3	3.60
10505674	centlein, centrosomal protein	Cntln	3.59
10372145	ALX homeobox 1	Alx1	3.59
10516789	protein tyrosine phosphatase, receptor type, U	Ptpu	3.59
10541678	complement component 1, r subcomponent A	C1ra	3.55
10445232	RIKEN cDNA 3110082D06 gene	3110082D06Rik	3.55
10590844	RIKEN cDNA 9030420J04 gene	9030420J04Rik	3.55
10449955	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 13	Cyp4f13	3.54
10357965	leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 6	Lgr6	3.50
10361882	NHS-like 1	Nhs1	3.49
10552874	TEA domain family member 2	Tead2	3.49
10561008	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1	Ceacam1	3.47
10528015	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	Steap1	3.45
10438626	ets variant gene 5	Etv5	3.42
10451763	special AT-rich sequence binding protein 1	Satb1	3.42
10430255	FAD-dependent oxidoreductase domain containing 2	Foxred2	3.40
10519612	RIKEN cDNA 9330182L06 gene	9330182L06Rik	3.39
10462140	dedicator of cytokinesis 8	Dock8	3.37
10480090	integrin alpha 8	Itg8	3.35
10406663	arylsulfatase B	Arsb	3.35
10428407	transmembrane protein 74	Tmem74	3.34
10529824	prominin 1	Prom1	3.34
10490903	carbonic anhydrase 13	Car13	3.31
10581664	interleukin 34	Il34	3.30
10443276	signal peptide, CUB domain, EGF-like 3	Scube3	3.29
10435266	HEG homolog 1 (zebrafish)	Heg1	3.29
10542470	microsomal glutathione S-transferase 1	Mgst1	3.27
10474700	thrombospondin 1	Thbs1	3.27
10439268	deltex 3-like (Drosophila)	Dtx3l	3.26
10441361	T-cell lymphoma invasion and metastasis 2	Tiam2	3.24
10366983	transmembrane protein 194	Tmem194	3.24
10362073	serum/glucocorticoid regulated kinase 1	Sgk1	3.23
10363901	ets variant gene 5	Etv5	3.23
10401968	galactosylceramidase	Galc	3.23
10594963	unc-13 homolog C (C. elegans)	Unc13c	3.22
10458940	zinc finger protein 608	Zfp608	3.21
10580191	nuclear factor I/X	Nfix	3.21
10409833	growth arrest specific 1	Gas1	3.21
10531189	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	3.19
10340917	NA	NA	3.19
10464137	RIKEN cDNA 9930023K05 gene	9930023K05Rik	3.19
10471555	angiotensin-like 2	Angptl2	3.18
10380620	NA	NA	3.18
10379710	NA	NA	3.17
10556583	nucleobindin 2	Nucb2	3.16
10519497	STEAP family member 4	Steap4	3.16

10478698	eyes absent 2 homolog (Drosophila)	Eya2	3.15
10502655	cysteine rich protein 61	Cyr61	3.15
10543120	islet cell autoantigen 1	Ica1	3.13
10395414	transmembrane protein 195	Tmem195	3.13
10473312	family with sequence similarity 171, member B	Fam171b	3.13
10458314	transmembrane protein 173	Tmem173	3.13
10361869	NHS-like 1	Nhs1	3.13
10406672	arylsulfatase B	Arsb	3.13
10606600	protocadherin 19	Pcdh19	3.12
10542896	bicaudal D homolog 1 (Drosophila)	Bicd1	3.11
10436830	interferon (alpha and beta) receptor 2	Ifnar2	3.09
10361509	synaptic nuclear envelope 1	Syne1	3.09
10531173	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	3.09
10417124	RIKEN cDNA B930095G15 gene	B930095G15Rik	3.09
10408610	tubulin, beta 2A	Tubb2a	3.08
10545152	predicted gene 4761	Gm4761	3.06
10451123	solute carrier family 29 (nucleoside transporters), member 1	Slc29a1	3.06
10453049	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	Cdc42ep3	3.05
10509280	perlecan (heparan sulfate proteoglycan 2)	Hspg2	3.05
10544002	cAMP responsive element binding protein 3-like 2	Creb3l2	3.05
10579812	endothelin receptor type A	Ednra	3.05
10546294	nucleoporin 210	Nup210	3.05
10505623	DNA segment, Chr 4, Brigham & Women's Genetics 0951 expressed	D4Bwg0951e	3.05
10501971	ankyrin 2, brain	Ank2	3.04
10496569	guanylate binding protein 6	Gbp6	3.04
10393166	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide sialyltransferase 2	St6galnac2	3.03
10419261	bone morphogenetic protein 4	Bmp4	3.01
10366712	protein phosphatase 1H (PP2C domain containing)	Ppm1h	3.01
10538753	NA	NA	3.00
10377560	spermidine/spermine N1-acetyl transferase 2	Sat2	3.00
10450038	angiotensin-like 4	Angptl4	3.00
10399419	tubulin, beta 2B	Tubb2b	3.00
10536472	MyoD family inhibitor domain containing	Mdfic	3.00
10339290	NA	NA	2.98
10507040	spermatogenesis associated 6	Spata6	2.97
10487040	fibrillin 1	Fbn1	2.96
10527961	NA	NA	2.95
10496302	mannosidase, beta A, lysosomal	Manba	2.95
10523579	Rho GTPase activating protein 24	Arhgap24	2.93
10437174	tryptophan rich basic protein	Wrb	2.92
10593316	NA	NA	2.92
10495830	Sec24 related gene family, member D (S. cerevisiae)	Sec24d	2.91
10513256	lysophosphatidic acid receptor 1	Lpar1	2.90
10402195	tandem C2 domains, nuclear	Tc2n	2.90
10482929	lymphocyte antigen 75	Ly75	2.89
10501924	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 3	Ndst3	2.87
10459071	RIKEN cDNA 2010002N04 gene	2010002N04Rik	2.87
10544885	FK506 binding protein 14	Fkbp14	2.86
10399470	tribbles homolog 2 (Drosophila)	Trib2	2.85
10493267	rho/rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 2	Arhgef2	2.84
10345037	progesterone and adipoQ receptor family member VIII	Paqr8	2.84
10573008	zinc finger protein 827	Zfp827	2.83
10440953	downstream neighbor of SON	Donson	2.83
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b	2.83
10607619	cyclin-dependent kinase-like 5	Cdkl5	2.82
10433114	integrin alpha 5 (fibronectin receptor alpha)	Itga5	2.82
10528036	NA	NA	2.82
10450501	tumor necrosis factor	Tnf	2.80
10480275	nebulin	Neb1	2.80
10507273	phosphatidylinositol 3 kinase, regulatory subunit, polypeptide 3 (p55)	Pik3r3	2.80
10341183	NA	NA	2.80
10388430	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1	Serpinf1	2.79
10541034	AN1, ubiquitin-like, homolog (Xenopus laevis)	Anub1	2.79
10425287	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 3	Kdelr3	2.79
10603805	NA	NA	2.79
10497490	NA	NA	2.79
10467319	retinol binding protein 4, plasma	Rbp4	2.79
10540034	aldehyde dehydrogenase 1 family, member L1	Aldh1l1	2.78
10341314	NA	NA	2.78
10382321	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 2	Kcnj2	2.77
10354309	collagen, type V, alpha 2	Col5a2	2.76
10505894	methylthioadenosine phosphorylase	Mtap	2.76
10466947	endoplasmic reticulum metalloproteinase 1	Ermp1	2.75

10587792	phospholipid scramblase 1	Plscr1	2.75
10356082	phospholipid scramblase 1	Plscr1	2.75
10373407	extended synaptotagmin-like protein 1	Esyt1	2.75
10342915	NA	NA	2.75
10606186	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 2	Slc16a2	2.75
10593260	ankyrin repeat and kinase domain containing 1	Ankk1	2.74
10519693	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3D	Sema3d	2.74
10350337	NA	NA	2.74
10445293	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	Pla2g7	2.74
10527982	RIKEN cDNA A330021E22 gene	A330021E22Rik	2.73
10538791	TNFAIP3 interacting protein 3	Tnip3	2.73
10466712	MAM domain containing 2	Mamdc2	2.72
10520304	ARP3 actin-related protein 3 homolog B (yeast)	Actr3b	2.71
10472050	tumor necrosis factor alpha induced protein 6	Tnfaip6	2.70
10496425	alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide	Adh7	2.70
10538214	RIKEN cDNA D330028D13 gene	D330028D13Rik	2.70
10357043	B-cell leukemia/lymphoma 2	Bcl2	2.69
10455299	SH3 domain containing ring finger 2	Sh3rf2	2.69
10579958	interleukin 15	Il15	2.68
10342707	NA	NA	2.68
10398996	cysteine rich protein 2	Crip2	2.68
10507500	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	Slc6a9	2.67
10453233	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	Slc8a1	2.66
10341406	NA	NA	2.65
10431874	solute carrier family 38, member 1	Slc38a1	2.65
10373223	low density lipoprotein receptor-related protein 1	Lrp1	2.65
10371916	NA	NA	2.65
10444068	TAP binding protein	Tapbp	2.64
10585874	hexosaminidase A	Hexa	2.64
10571907	microfibrillar-associated protein 3-like	Mfap3l	2.64
10510225	NA	NA	2.64
10510170	NA	NA	2.64
10374236	uridine phosphorylase 1	Upp1	2.64
10531181	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	2.64
10503520	tocopherol (alpha) transfer protein	Ttpa	2.63
10399005	cysteine-rich protein 1 (intestinal)	Crip1	2.63
10399148	Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5	Rapgef5	2.63
10397148	acyl-CoA thioesterase 1	Acot1	2.62
10570957	secreted frizzled-related protein 1	Sfrp1	2.62
10453797	growth regulation by estrogen in breast cancer-like	Greb1l	2.61
10467139	lysosomal acid lipase A	Lipa	2.59
10445071	zinc finger protein 57	Zfp57	2.58
10389929	calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit	Cacna1g	2.58
10342735	NA	NA	2.57
10535231	tweety homolog 3 (Drosophila)	Ttyh3	2.57
10503410	transmembrane protein 64	Tmem64	2.57
10567995	nuclear protein 1	Nupr1	2.56
10346348	spermatogenesis associated, serine-rich 2-like	Spats2l	2.55
10516064	major facilitator superfamily domain containing 2A	Mfsd2a	2.55
10450075	histocompatibility 2, K1, K region	H2-K1	2.55
10531185	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	2.54
10365420	expressed sequence AI597468	AI597468	2.54
10572170	RIKEN cDNA D130040H23 gene	D130040H23Rik	2.54
10517336	chloride intracellular channel 4 (mitochondrial)	Clic4	2.54
10516956	sphingomyelin phosphodiesterase, acid-like 3B	Smpd13b	2.53
10394082	hexosaminidase (glycosyl hydrolase family 20, catalytic domain) containing	Hexdc	2.53
10366052	kit ligand	Kitl	2.52
10529206	fibronectin type III domain containing 4	Fndc4	2.52
10362717	WASP family 1	Wasf1	2.51
10563570	tryptophan hydroxylase 1	Tph1	2.50
10515257	RAD54 like (S. cerevisiae)	Rad54l	2.50
10440388	heat shock protein 70 family, member 13	Hspa13	2.50
10530998	transmembrane protease, serine 11f	Tmprss11f	2.49
10389719	serine carboxypeptidase 1	Scpep1	2.49
10514000	multiple PDZ domain protein	Mpdz	2.48
10436865	interferon gamma receptor 2	Ifngr2	2.47
10417095	FERM, RhoGEF (Arhgef) and pleckstrin domain protein 1 (chondrocyte-derived)	Farp1	2.47
10426315	leucine-rich repeat kinase 2	Lrrk2	2.47
10571312	dual specificity phosphatase 4	Dusp4	2.46
10577586	adaptor-related protein complex 3, mu 2 subunit	Ap3m2	2.46
10446763	limb-bud and heart	Lbh	2.46
10406461	NA	NA	2.46
10608697	toll-like receptor 5	Tlr5	2.45
10490794	protein kinase inhibitor, alpha	Pkia	2.45

10382300	mitogen-activated protein kinase kinase 6	Map2k6	2.45
10437040	chromatin assembly factor 1, subunit B (p60)	Chaf1b	2.45
10356880	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminidase alpha-2,8-sialyltransferase 4	St8sia4	2.45
10515090	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	Cdkn2c	2.45
10606016	interleukin 2 receptor, gamma chain	Il2rg	2.45
10471994	kinesin family member 5C	Kif5c	2.44
10435457	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 9	Parp9	2.44
10474361	metallophosphoesterase domain containing 2	Mpped2	2.43
10516007	zinc metalloproteinase, STE24 homolog (S. cerevisiae)	Zmpste24	2.42
10456522	transcription factor 4	Tcf4	2.42
10570855	plasminogen activator, tissue	Plat	2.42
10488608	tribbles homolog 3 (Drosophila)	Trib3	2.42
10362499	fyn-related kinase	Frk	2.41
10442219	zinc finger protein 52	Zfp52	2.40
10344566	NA	NA	2.40
10503334	GTP binding protein (gene overexpressed in skeletal muscle)	Gem	2.40
10605884	oligophrenin 1	Ophn1	2.39
10547282	zinc finger protein 9	Zfp9	2.39
10436608	coxsackie virus and adenovirus receptor	Cxadr	2.39
10465059	cathepsin W	Ctsw	2.38
10574976	phospholipase A2, group XV	Pla2g15	2.38
10412345	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 8	Parp8	2.37
10602454	family with sequence similarity 120, member C	Fam120c	2.37
10450519	transcription factor 19	Tcf19	2.37
10445308	cytochrome P450, family 39, subfamily a, polypeptide 1	Cyp39a1	2.37
10440522	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	Adams1	2.37
10536334	dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1	Dync1i1	2.36
10591816	dpy-19-like 1 (C. elegans)	Dpy19l1	2.36
10393936	carbonyl reductase 2	Cbr2	2.36
10525016	T-box 3	Tbx3	2.36
10340502	NA	NA	2.36
10515536	importin 13	Ipo13	2.35
10474006	PHD finger protein 21A	Phf21a	2.35
10455826	multiple EGF-like-domains 10	Megf10	2.35
10506134	autophagy-related 4C (yeast)	Atg4c	2.34
10566767	suppression of tumorigenicity 5	St5	2.34
10576854	cortixin 1	Ctxn1	2.34
10362245	erythrocyte protein band 4.1-like 2	Epb4.1l2	2.34
10538811	PR domain containing 5	Prdm5	2.34
10341273	NA	NA	2.34
10598798	4lysine (K)-specific demethylase 6A	Kdm6a	2.34
10419566	angiogenin, ribonuclease A family, member 2	Ang2	2.33
10513869	multiple EGF-like-domains 9	Megf9	2.33
10410477	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 16	Adams16	2.33
10575497	metastasis suppressor 1-like	Mtss1l	2.33
10447004	histone deacetylase 1	Hdac1	2.32
10599120	dedicator of cytokinesis 11	Dock11	2.32
10523297	cyclin G2	Ccng2	2.31
10523012	deoxycytidine kinase	Dck	2.31
10412657	NA	NA	2.31
10546725	PDZ domain containing RING finger 3	Pdzrn3	2.31
10474419	leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4	Lgr4	2.31
10607738	carbonic anhydrase 5b, mitochondrial	Car5b	2.29
10505630	small nuclear RNA activating complex, polypeptide 3	Snapc3	2.29
10428698	syntrophin, basic 1	Sntb1	2.29
10522075	kelch-like 5 (Drosophila)	Klh5	2.29
10437080	tetratricopeptide repeat domain 3	Ttc3	2.28
10498024	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 11	Slc7a11	2.27
10515574	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3	St3gal3	2.27
10538275	nuclear factor, erythroid derived 2, like 3	Nfe2l3	2.27
10529979	peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha	Ppargc1a	2.27
10511703	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 2	Ripk2	2.26
10542310	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b	2.26
10571788	vascular endothelial growth factor C	Vegfc	2.26
10502845	family with sequence similarity 73, member A	Fam73a	2.26
10530269	RNA binding motif protein 47	Rbm47	2.25
10341677	NA	NA	2.25
10459353	NA	NA	2.24
10490815	predicted gene 5841	Gm5841	2.24
10501319	cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2 (flamingo homolog, Drosophila)	Celsr2	2.24
10440647	claudin 8	Cldn8	2.24
10505120	paralemmin 2	Palm2	2.24
10358057	shisa homolog 4 (Xenopus laevis)	Shisa4	2.23
10499168	kin of IRRE like (Drosophila)	Kirrel	2.23
10379228	nitric oxide synthase 2, inducible	Nos2	2.23
10440576	ring finger protein 160	Rnf160	2.22
10389795	syntaxin binding protein 4	Stxbp4	2.22

10479833	optineurin	Optn	2.22
10353117	solute carrier organic anion transporter family, member 5A1	Slco5a1	2.22
10566723	LIM domain only 1	Lmo1	2.21
10516605	histone deacetylase 1	Hdac1	2.21
10410039	patched homolog 1	Ptch1	2.21
10423921	oxidation resistance 1	Oxr1	2.20
10412394	nicotinamide nucleotide transhydrogenase	Nnt	2.20
10496555	guanylate binding protein 1	Gbp1	2.20
10458894	lysyl oxidase	Lox	2.19
10510700	G protein-coupled receptor 153	Gpr153	2.19
10558773	beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 4	B4galnt4	2.19
10606235	zinc finger, DHHC domain containing 15	Zdhhc15	2.19
10514590	dedicator of cytokinesis 7	Dock7	2.19
10505143	NA	NA	2.18
10510687	acyl-CoA thioesterase 7	Acot7	2.18
10529957	G protein-coupled receptor 125	Gpr125	2.16
10605181	renin binding protein	Renbp	2.16
10562260	GRAM domain containing 1A	Gramd1a	2.16
10495359	chloride channel CLIC-like 1	Clcc1	2.16
10338890	NA	NA	2.16
10517609	cytidine deaminase	Cda	2.16
10493245	mex3 homolog A (C. elegans)	Mex3a	2.15
10516695	transmembrane protein 39b	Tmem39b	2.15
10439881	NA	NA	2.15
10469816	interleukin 1 receptor antagonist	Il1rn	2.14
10471457	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide sialyltransferase 4	St6galnac4	2.14
10594066	lysyl oxidase-like 1	Loxl1	2.13
10417544	acyl-Coenzyme A oxidase 2, branched chain	Acox2	2.13
10340002	NA	NA	2.12
10526566	Eph receptor B4	Ephb4	2.12
10546855	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 3	Srgap3	2.12
10542738	NA	NA	2.12
10510982	peroxisomal biogenesis factor 10	Pex10	2.12
10415248	phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 (mitochondrial)	Pck2	2.12
10422013	Kruppel-like factor 12	Klf12	2.11
10533345	aldehyde dehydrogenase 2, mitochondrial	Aldh2	2.11
10409990	RIKEN cDNA 6720489N17 gene	6720489N17Rik	2.11
10493449	thrombospondin 3	Thbs3	2.11
10500847	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3	Magi3	2.11
10339043	NA	NA	2.11
10338168	NA	NA	2.10
10482772	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	Nr4a2	2.10
10514779	protein kinase, AMP-activated, alpha 2 catalytic subunit	Prkaa2	2.10
10342293	NA	NA	2.10
10602020	TBC1 domain family, member 8B	Tbc1d8b	2.10
10500876	leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 2	Lrig2	2.10
10445867	phospholipase C-like 2	Plcl2	2.10
10476443	phospholipase C, beta 4	Plcb4	2.09
10412227	sorting nexin 18	Snx18	2.09
10518837	calmodulin binding transcription activator 1	Camta1	2.09
10598976	tissue inhibitor of metalloproteinase 1	Timp1	2.09
10387723	RIKEN cDNA 2810408A11 gene	2810408A11Rik	2.09
10370037	matrix metalloproteinase 11	Mmp11	2.09
10440574	ring finger protein 160	Rnf160	2.09
10458589	PRELI domain containing 2	Preld2	2.09
10571696	caspase 3	Casp3	2.08
10550332	solute carrier family 1 (neutral amino acid transporter), member 5	Slc1a5	2.08
10408329	NA	NA	2.08
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2	2.07
10348590	family with sequence similarity 132, member B	Fam132b	2.07
10547100	plexin D1	Plxd1	2.07
10447341	ras homolog gene family, member Q	Rhoq	2.07
10471464	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide sialyltransferase 6	St6galnac6	2.07
10507612	leprecan 1	Lepre1	2.06
10354598	HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2	Hecw2	2.06
10431410	mitogen-activated protein kinase 11	Mapk11	2.06
10422912	RIKEN cDNA 2410089E03 gene	2410089E03Rik	2.05
10524052	fibroblast growth factor receptor-like 1	Fgfr1	2.05
10529264	spondin 2, extracellular matrix protein	Spon2	2.05
10507475	NA	NA	2.05
10338459	NA	NA	2.04
10507784	palmitoyl-protein thioesterase 1	Ppt1	2.04

10507334	coiled-coil domain containing 163	Ccdc163	2.04
10518372	migration and invasion inhibitory protein	Miip	2.04
10406941	small glutamine-rich tetratricopeptide repeat (TPR)-containing, beta	Sgtb	2.04
10377372	solute carrier family 25, member 35	Slc25a35	2.04
10345482	cyclin M4	Cnm4	2.04
10474972	ChaC, cation transport regulator-like 1 (E. coli)	Chac1	2.03
10590149	xylulokinase homolog (H. influenzae)	Xylb	2.03
10389797	syntaxin binding protein 4	Stxbp4	2.03
10403727	GLI-Kruppel family member GLI3	Gli3	2.03
10508151	claspin homolog (Xenopus laevis)	Clspn	2.03
10494227	LAG1 homolog, ceramide synthase 2	Lass2	2.03
10605811	family with sequence similarity 123, member B	Fam123b	2.02
10376765	aldehyde dehydrogenase family 3, subfamily A1	Aldh3a1	2.02
10480249	protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member a	Ptpla	2.02
10498386	immunoglobulin superfamily, member 10	Igsf10	2.02
10544062	NA	NA	2.02
10514133	tetratricopeptide repeat domain 39B	Ttc39b	2.02
10389627	RAD51 homolog c (S. cerevisiae)	Rad51c	2.02
10515242	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 4	Nsun4	2.02
10514158	PC4 and SFRS1 interacting protein 1	Psip1	2.01
10607865	thymosin, beta 4, X chromosome	Tmsb4x	2.01
10361620	required for meiotic nuclear division 1 homolog (S. cerevisiae)	Rmnd1	2.01
10368720	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10	Slc16a10	2.01
10406111	solute carrier family 12, member 7	Slc12a7	2.01
10595871	calsyntenin 2	Clstn2	2.01
10436053	developmental pluripotency associated 2	Dppa2	2.01
10587829	procollagen lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	Plod2	2.01
10365974	decorin	Dcn	2.01
10346000	GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1	Gulp1	2.01
10506397	mesoderm induction early response 1 homolog (Xenopus laevis)	Mier1	2.01
10406598	serine incorporator 5	Serinc5	2.01
10505489	pregnancy-associated plasma protein A	Pappa	2.01
10467493	tectonic family member 3	Tctn3	2.00
10372497	THAP domain containing, apoptosis associated protein 2	Thap2	2.00
10604057	septin 6	06-Sep	2.00
10492522	schwannomin interacting protein 1	Schip1	2.00
10517689	PQ loop repeat containing 2	Pqlc2	2.00
10436561	ubiquitin specific peptidase 25	Usp25	2.00
10386652	aldehyde dehydrogenase family 3, subfamily A2	Aldh3a2	1.99
10512640	glucosamine	Gne	1.99
10496379	H2A histone family, member Z	H2afz	1.99
10511298	RIKEN cDNA 9430015G10 gene	9430015G10Rik	1.99
10579508	NA	NA	1.99
10581222	formin homology 2 domain containing 1	Fhod1	1.99
10595529	RIKEN cDNA 4922501C03 gene	4922501C03Rik	1.99
10456545	coiled-coil domain containing 68	Ccdc68	1.99
10555118	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 1	Pak1	1.98
10506118	ubiquitin specific peptidase 1	Usp1	1.98
10601598	RIKEN cDNA 3110007F17 gene	3110007F17Rik	1.98
10534456	huntingtin interacting protein 1	Hip1	1.98
10556640	RIKEN cDNA 6330503K22 gene	6330503K22Rik	1.98
10498599	intraflagellar transport 80 homolog (Chlamydomonas)	Ift80	1.98
10343543	NA	NA	1.98
10590801	baculoviral IAP repeat-containing 3	Birc3	1.97
10548735	dual specificity phosphatase 16	Dusp16	1.97
10370497	pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Pdxk	1.97
10426611	calcium channel, voltage-dependent, beta 3 subunit	Cacnb3	1.97
10517147	dehydrolipichyl diphosphate synthase	Dhdds	1.97
10439798	DAZ interacting protein 3, zinc finger	Dzip3	1.97
10519219	glycolipid transfer protein domain containing 1	Gltpd1	1.97
10505517	toll-like receptor 4	Tlr4	1.97
10601312	NA	NA	1.96
10545401	vesicle-associated membrane protein 5	Vamp5	1.96
10399178	cell division cycle associated 7 like	Cdca7l	1.96
10368199	myeloblastosis oncogene	Myb	1.96
10531994	macrophage activation 2 like	Mpa2l	1.96
10435193	leishmanolysin-like (metallopeptidase M8 family)	Lmln	1.96
10518428	chloride channel 6	Clcn6	1.96
10355403	fibronectin 1	Fn1	1.96
10439667	cDNA sequence, BC016579	BC016579	1.95
10598664	ATPase, H+ transporting, lysosomal accessory protein 2	Atp6ap2	1.95
10480432	microtubule associated serine/threonine kinase-like	Mastl	1.95
10573583	mannosidase 2, alpha B1	Man2b1	1.95

10492136	doublecortin-like kinase 1	Dclk1	1.95
10495449	collagen, type XI, alpha 1	Col11a1	1.95
10516551	S100P binding protein	S100pbp	1.95
10564713	milk fat globule-EGF factor 8 protein	Mfge8	1.95
10509947	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 19	Arhgef19	1.94
10382890	SEC14-like 1 (<i>S. cerevisiae</i>)	Sec1411	1.94
10592891	pleckstrin homology-like domain, family B, member 1	Phldb1	1.94
10502214	cytochrome P450, family 2, subfamily u, polypeptide 1	Cyp2u1	1.94
10372807	methionine sulfoxide reductase B3	Msrb3	1.94
10511099	RIKEN cDNA A530082C11 gene	A530082C11Rik	1.94
10397145	acyl-CoA thioesterase 2	Acot2	1.93
10461782	required for meiotic nuclear division 1 pseudogene	Gm5512	1.93
10524266	CHK2 checkpoint homolog (<i>S. pombe</i>)	Chek2	1.93
10437023	microorchidia 3	Morc3	1.93
10498309	profilin 2	Pfn2	1.93
10532839	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	Trpv4	1.93
10511258	family with sequence similarity 132, member A	Fam132a	1.92
10607952	vesicle-associated membrane protein 7	Vamp7	1.92
10439766	poliovirus receptor-related 3	Pvr13	1.92
10440491	amyloid beta (A4) precursor protein	App	1.92
10588509	poly(rC) binding protein 4	Pcbp4	1.92
10363181	STAR-related lipid transfer (START) domain containing 6	Stard6	1.92
10344897	sulfatase 1	Sulf1	1.92
10479852	calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID	Camk1d	1.91
10339936	NA	NA	1.91
10554166	A kinase (PRKA) anchor protein 13	Akap13	1.91
10448390	protease, serine, 41	Prss41	1.91
10537712	glutathione S-transferase kappa 1	Gstk1	1.91
10447629	T-cell activation GTPase activating protein 1	Tagap1	1.91
10383088	glucosidase, alpha, acid	Gaa	1.91
10380699	coatamer protein complex, subunit zeta 2	Copz2	1.91
10342748	NA	NA	1.90
10569786	patatin-like phospholipase domain containing 6	Pnpla6	1.90
10518642	ubiquitination factor E4B, UFD2 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	Ube4b	1.90
10439960	centrosomal protein 97	Cep97	1.90
10390050	essential meiotic endonuclease 1 homolog 1 (<i>S. pombe</i>)	Eme1	1.90
10497817	annexin A5	Anxa5	1.90
10359571	flavin containing monooxygenase 1	Fmo1	1.90
10516910	phosphatase and actin regulator 4	Phactr4	1.90
10506170	EF-hand calcium binding domain 7	Efcab7	1.89
10599612	PHD finger protein 6	Phf6	1.89
10506643	transmembrane protein 59	Tmem59	1.89
10457040	zinc finger protein 516	Zfp516	1.89
10594911	testis expressed gene 9	Tex9	1.88
10538855	NA	NA	1.88
10342353	NA	NA	1.88
10338169	NA	NA	1.88
10388902	lectin, galactose binding, soluble 9	Lgals9	1.88
10520622	abhydrolase domain containing 1	Abhd1	1.88
10341455	NA	NA	1.87
10444780	histocompatibility 2, D region locus 1	H2-D1	1.87
10574456	chemokine-like factor	Ck1f	1.87
10571233	fucosyltransferase 10	Fut10	1.87
10534253	general transcription factor II I repeat domain-containing 1	Gtf2ird1	1.87
10352725	transmembrane protein 206	Tmem206	1.87
10405733	RIKEN cDNA 6720457D02 gene	6720457D02Rik	1.87
10437136	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1a	Dyrk1a	1.86
10419744	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 7	Slc7a7	1.86
10577903	RIKEN cDNA 4930444A02 gene	4930444A02Rik	1.86
10421970	NA	NA	1.86
10571036	phosphatidic acid phosphatase type 2 domain containing 1B	Ppapdc1b	1.86
10562774	RIKEN cDNA 2310044H10 gene	2310044H10Rik	1.86
10535034	zinc finger protein 68	Zfp68	1.86
10540999	H2A histone family, member Z	H2afz	1.86
10544827	NA	NA	1.85
10547088	methyl-CpG binding domain protein 4	Mbd4	1.85
10582916	NA	NA	1.85
10547613	ribosomal modification protein rimK-like family member B	Rimklb	1.85
10530841	insulin-like growth factor binding protein 7	Igfbp7	1.85
10557628	zinc finger protein 689	Zfp689	1.85
10439612	biregional cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes (Cdon) binding protein	Boc	1.85
10464529	T-cell, immune regulator 1, ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 protein A3	Tcirg1	1.85
10595327	pleckstrin homology domain interacting protein	Phip	1.85

10400896	RIKEN cDNA 2810055F11 gene	2810055F1 1Rik	1.85
10402117	ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 5	Rps6ka5	1.85
10440560	ring finger protein 160	Rnf160	1.85
10346321	NA	NA	1.85
10350173	troponin T2, cardiac	Tnnt2	1.85
10527832	PDS5, regulator of cohesion maintenance, homolog B (S. cerevisiae)	Pds5b	1.84
10440543	ring finger protein 160	Rnf160	1.84
10491780	heat shock protein 4 like	Hspa4l	1.84
10361282	complement component (3b/4b) receptor 1-like	Cr1l	1.84
10498871	transmembrane protein 144	Tmem144	1.84
10350977	RIKEN cDNA 4930523C07 gene	4930523C 07Rik	1.84
10416057	clusterin	Clu	1.84
10527441	actin related protein 2/3 complex, subunit 1B	Arpc1b	1.84
10561983	cDNA sequence BC053749	BC053749	1.84
10447702	peptidyl prolyl isomerase H	Ppih	1.83
10508479	protein tyrosine phosphatase 4a2	Ptp4a2	1.83
10436678	GA repeat binding protein, alpha	Gabpa	1.83
10459363	NA	NA	1.83
10451061	runt related transcription factor 2	Runx2	1.83
10342170	NA	NA	1.83
10338733	NA	NA	1.83
10485445	ets homologous factor	Ehf	1.83
10367076	DNA primase, p49 subunit	Prim1	1.83
10435525	IQ calmodulin-binding motif containing 1	lqcb1	1.83
10593526	ataxia telangiectasia mutated homolog (human)	Atm	1.82
10460666	latent transforming growth factor beta binding protein 3	Ltbp3	1.82
10381526	peptidyl prolyl isomerase H	Ppih	1.82
10562576	pleckstrin homology domain containing, family F (with FVE domain) member 1	Plekhf1	1.82
10540059	solute carrier family 41, member 3	Slc41a3	1.82
10466423	centrosomal protein 78	Cep78	1.82
10374727	B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein)	Bcl11a	1.82
10379044	RAB34, member of RAS oncogene family	Rab34	1.81
10559436	membrane bound O-acyltransferase domain containing 7	Mboat7	1.81
10436873	Son DNA binding protein	Son	1.81
10517173	coiled-coil domain containing 21	Ccdc21	1.81
10462918	transmembrane protein 20	Tmem20	1.81
10601844	basic helix-loop-helix domain containing, class B9	Bhlhb9	1.81
10579925	growth factor receptor bound protein 2-associated protein 1	Gab1	1.81
10516435	zinc finger, MYM-type 4	Zmym4	1.81
10350003	cytochrome b5 reductase 1	Cyb5r1	1.81
10367772	sterile alpha motif domain containing 5	Samd5	1.81
10450904	short coiled-coil protein	Scoc	1.80
10500183	ADAMTS-like 4	Adamtsl4	1.80
10530201	UDP-glucose dehydrogenase	Ugdh	1.80
10366881	DNA-damage inducible transcript 3	Ddit3	1.80
10515500	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 2	B4galt2	1.80
10511333	pleiomorphic adenoma gene 1	Plag1	1.80
10410721	arylsulfatase K	Arsk	1.80
10497944	major facilitator superfamily domain containing 8	Mfsd8	1.79
10392983	solute carrier family 25 (mitochondrial thiamine pyrophosphate carrier), member 19	Slc25a19	1.79
10416023	scavenger receptor class A, member 5 (putative)	Scara5	1.79
10368380	l(3)mbt-like 3 (Drosophila)	L3mbtl3	1.79
10439955	family with sequence similarity 55, member C	Fam55c	1.79
10515884	peptidyl prolyl isomerase H	Ppih	1.79
10447383	epithelial cell adhesion molecule	Epcam	1.79
10501608	vascular cell adhesion molecule 1	Vcam1	1.79
10548905	epidermal growth factor receptor pathway substrate 8	Eps8	1.79
10471844	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 6	Nek6	1.79
10577544	polymerase (DNA directed), beta	Polb	1.79
10507299	GC-rich promoter binding protein 1-like 1	Gpbp1l1	1.79
10594289	glucuronyl C5-epimerase	Glce	1.79
10507870	NA	NA	1.79
10341637	NA	NA	1.78
10409978	zinc finger protein 80	Zfp808	1.78
10565315	fumarylacetoacetate hydrolase	Fah	1.78
10411751	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 5	Slc30a5	1.78
10521690	peptidyl prolyl isomerase H	Ppih	1.78
10517243	PDLIM1 interacting kinase 1 like	Pdik1l	1.78
10481711	syntaxin binding protein 1	Stxbp1	1.78
10593270	tetratricopeptide repeat domain 12	Ttc12	1.78
10601303	cysteine-rich hydrophobic domain 1	Chic1	1.78
10436802	NA	NA	1.78
10440572	ring finger protein 160	Rnf160	1.77
10553935	threonyl-tRNA synthetase-like 2	Tarsl2	1.77
10416082	tripartite motif-containing 35	Trim35	1.77

10372385	zinc finger, DHHC domain containing 17	Zdhhc17	1.77
10526520	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3	Plod3	1.77
10371176	nuclear factor I/C	Nfic	1.77
10490894	E2F transcription factor 5	E2f5	1.77
10540935	cullin-associated and neddylation-dissociated 2 (putative)	Cand2	1.77
10431738	prickle homolog 1 (Drosophila)	Prickle1	1.77
10518031	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily C, member 16	Dnajc16	1.77
10543333	aminoadipate-semialdehyde synthase	Aass	1.77
10576883	Shc SH2-domain binding protein 1	Shcbp1	1.77
10516950	X Kell blood group precursor related family member 8 homolog	Xkr8	1.77
10479902	dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1	Dhtkd1	1.77
10539119	gamma-glutamyl carboxylase	Gcxc	1.77
10514985	zyg-II homolog B (C. elegans)	Zyg11b	1.76
10518726	solute carrier family 25, member 33	Slc25a33	1.76
10393887	pyrroline-5-carboxylate reductase 1	Pycr1	1.76
10361169	hedgehog acyltransferase	Hhat	1.76
10368534	nuclear receptor coactivator 7	Ncoa7	1.76
10404187	TRAF and TNF receptor associated protein	Ttrap	1.76
10406823	NA	NA	1.75
10398665	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 2	Tnfai2	1.75
10427606	S-phase kinase-associated protein 2 (p45)	Skp2	1.75
10436783	superoxide dismutase 1, soluble	Sod1	1.75
10505008	solute carrier family 44, member 1	Slc44a1	1.75
10509941	RIKEN cDNA 6330545A04 gene	6330545A04Rik	1.75
10440794	RIKEN cDNA 2610039C10 gene	2610039C10Rik	1.75
10533781	M-phase phosphoprotein 9	Mphosph9	1.75
10436182	CD47 antigen (Rh-related antigen, integrin-associated signal transducer)	Cd47	1.75
10494595	Notch gene homolog 2 (Drosophila)	Notch2	1.75
10598839	retinitis pigmentosa 2 homolog (human)	Rp2h	1.74
10438378	cell division cycle 45 homolog (S. cerevisiae)-like	Cdc45l	1.74
10569437	pleckstrin homology-like domain, family A, member 2	Phlda2	1.74
10440558	ring finger protein 160	Rnf160	1.74
10535883	katanin p60 subunit A-like 1	Katnal1	1.74
10433887	plakophilin 2	Pkp2	1.74
10379989	family with sequence similarity 33, member A	Fam33a	1.74
10369702	tet oncogene 1	Tet1	1.74
10507328	peroxiredoxin 1	Prdx1	1.74
10508860	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 1	Slc9a1	1.74
10363195	heat shock factor 2	Hsf2	1.74
10565738	RIKEN cDNA 2210018M11 gene	2210018M11Rik	1.74
10472235	death associated protein-like 1	Dapl1	1.74
10463138	developmental pluripotency associated 2	Dppa2	1.74
10343880	NA	NA	1.73
10401238	zinc finger protein 36, C3H type-like 1	Zfp36l1	1.73
10382028	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3	Map3k3	1.73
10405189	NA	NA	1.73
10554081	tetratricopeptide repeat domain 23	Ttc23	1.73
10467470	aldehyde dehydrogenase 18 family, member A1	Aldh18a1	1.73
10462702	HECT domain containing 2	Hectd2	1.73
10491721	sprouty homolog 1 (Drosophila)	Spry1	1.72
10555303	phosphoglucomutase 2-like 1	Pgm2l1	1.72
10401136	predicted gene 4864	Gm4864	1.72
10511084	NAD kinase	Nadk	1.72
10574087	homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1	Herpud1	1.72
10574471	CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 3	Cmtm3	1.72
10374400	F-box protein 48	Fbxo48	1.72
10508420	tyrosyl-tRNA synthetase	Yars	1.72
10591660	erythropoietin receptor	Epor	1.72
10376813	cytospin B	Cytsb	1.72
10436169	intraflagellar transport 57 homolog (Chlamydomonas)	Ift57	1.72
10567173	phosphatidylinositol 3-kinase, C2 domain containing, alpha polypeptide	Pik3c2a	1.71
10407286	NA	NA	1.71
10574727	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 5	Slc9a5	1.71
10499514	tripartite motif-containing 46	Trim46	1.71
10369116	minichromosome maintenance complex component 9	Mcm9	1.71
10341396	NA	NA	1.71
10526656	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 4	Lrch4	1.71
10595753	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 1	Trpc1	1.71
10465132	signal-induced proliferation associated gene 1	Sipa1	1.71
10507250	protein O-linked mannose beta1,2-N-acetylglucosaminyltransferase	Pomgnt1	1.71
10364769	adenomatous polyposis coli 2	Apc2	1.70
10502510	LIM domain only 4	Lmo4	1.70
10598178	dispatched homolog 1 (Drosophila)	Disp1	1.70

10410695	Rho-related BTB domain containing 3	Rhobtb3	1.70
10595924	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, beta polypeptide	Pik3cb	1.70
10587818	phospholipid scramblase 4	Plscr4	1.70
10517263	family with sequence similarity 54, member B	Fam54b	1.70
10603659	mediator complex subunit 14	Med14	1.70
10505931	intraflagellar transport 74 homolog (Chlamydomonas)	lft74	1.70
10383214	ring finger protein 213	Rnf213	1.70
10534728	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 9	Slc12a9	1.70
10604763	actin related protein 2/3 complex, subunit 1B	Arpc1b	1.70
10551815	zinc finger protein 260	Zfp260	1.70
10404774	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 1	Hivep1	1.69
10491136	TRAF2 and NCK interacting kinase	Tnik	1.69
10513952	RIKEN cDNA 3110001D03 gene	3110001D03Rik	1.69
10511207	cleavage and polyadenylation specific factor 3-like	Cpsf3l	1.69
10516867	glucocorticoid modulatory element binding protein 1	Gmeb1	1.69
10386775	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 2	Prpsap2	1.69
10417798	potassium channel, subfamily K, member 5	Kcnk5	1.69
10508974	platelet-activating factor acetylhydrolase 2	Pafah2	1.69
10516974	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 8	Ppp1r8	1.68
10468909	dispatched homolog 1 (Drosophila)	Disp1	1.68
10500685	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 1 polypeptide	Atp1a1	1.68
10462822	exocyst complex component 6	Exoc6	1.68
10516576	retinoblastoma binding protein 4	Rbbp4	1.68
10450699	predicted gene, EG547347	EG547347	1.68
10349834	phosphoinositide-3-kinase, class 2, beta polypeptide	Pik3c2b	1.68
10452316	complement component 3	C3	1.68
10506714	low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor	Lrp8	1.68
10557782	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 7	Hsd3b7	1.68
10453811	growth regulation by estrogen in breast cancer-like	Greb1l	1.68
10494288	golgi phosphoprotein 3-like	Golph3l	1.68
10383532	nuclear prelamin A recognition factor	Narf	1.68
10372583	RAB3A interacting protein	Rab3ip	1.68
10363575	DNA replication helicase 2 homolog (yeast)	Dna2	1.68
10581772	golgi apparatus protein 1	Glg1	1.67
10365242	host cell factor C2	Hcfc2	1.67
10498168	exosome component 8	Exosc8	1.67
10518714	transmembrane protein 201	Tmem201	1.67
10526153	tRNA-yW synthesizing protein 1 homolog (S. cerevisiae)	Tyw1	1.67
10516823	erythrocyte protein band 4.1	Epb4.1	1.67
10499705	HCLS1 associated X-1	Hax1	1.67
10511149	mitochondrial ribosomal protein L20	Mrp20	1.67
10507218	MAP kinase-interacting serine/threonine kinase 1	Mknk1	1.66
10515983	defects in morphology 1 homolog (S. cerevisiae)	Dem1	1.66
10361828	Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 2	Cited2	1.66
10339787	NA	NA	1.66
10338472	NA	NA	1.66
10344017	NA	NA	1.66
10341046	NA	NA	1.66
10421214	Rho-related BTB domain containing 2	Rhobtb2	1.66
10557439	coiled-coil domain containing 101	Ccdc101	1.66
10437970	RIKEN cDNA 2310008H04 gene	2310008H04Rik	1.66
10550877	potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 4	Kcnn4	1.66
10440840	RIKEN cDNA 1110004E09 gene	1110004E09Rik	1.66
10366554	transformed mouse 3T3 cell double minute 1	Mdm1	1.66
10573451	synaptonemal complex central element protein 2	Syce2	1.66
10509868	ATPase type 13A2	Atp13a2	1.66
10400971	sine oculis-related homeobox 4 homolog (Drosophila)	Six4	1.66
10445373	NA	NA	1.66
10379953	RIKEN cDNA 4632419I22 gene	4632419I22Rik	1.66
10510844	WD repeat domain 8	Wdr8	1.65
10379163	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class S	Pigs	1.65
10370818	mex3 homolog D (C. elegans)	Mex3d	1.65
10509542	dolichyl-di-phosphooligosaccharide-protein glycotransferase	Ddost	1.65
10400030	basic leucine zipper and W2 domains 2	Bzw2	1.65
10506939	epidermal growth factor receptor pathway substrate 15	Eps15	1.65
10511679	2,4-dienoyl CoA reductase 1, mitochondrial	Decr1	1.65
10545672	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NAD+ dependent), methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase	Mthfd2	1.65
10383212	NA	NA	1.65
10515733	seizure threshold 2	Szt2	1.65
10599514	BCL6 co-repressor-like 1	Bcorl1	1.64
10489107	SAM domain and HD domain, 1	Samhd1	1.64
10435075	transferrin receptor	Tfrc	1.64

10507874	rhomboid, veinlet-like 2 (Drosophila)	Rhbdl2	1.64
10508996	RIKEN cDNA 2610002D18 gene	2610002D18Rik	1.64
10510254	Friend virus susceptibility 1	Fv1	1.63
10394392	nuclear transcription factor-Y gamma	Nfyc	1.63
10405291	Fas associated factor family member 2	Faf2	1.63
10342261	NA	NA	1.63
10523595	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 13	Ptpn13	1.63
10365260	thioredoxin reductase 1	Txnrd1	1.63
10370552	phosphatidic acid phosphatase type 2C	Ppap2c	1.63
10579052	NA	NA	1.62
10384672	AHA1, activator of heat shock protein ATPase homolog 2 (yeast)	Ahsa2	1.62
10412667	protein tyrosine phosphatase, receptor type, G	Ptprg	1.62
10603492	porcupine homolog (Drosophila)	Porcn	1.62
10342201	NA	NA	1.62
10551971	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1-like 4	U2af1l4	1.62
10554223	mitochondrial ribosomal protein S11	Mrps11	1.62
10510957	pantothenate kinase 4	Pank4	1.62
10344141	NA	NA	1.62
10411728	centromere protein H	Cenph	1.62
10440568	ring finger protein 160	Rnf160	1.62
10444830	histocompatibility 2, Q region locus 7	H2-Q7	1.62
10516926	mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 18 homolog (yeast)	Med18	1.61
10523923	coiled-coil domain containing 18	Ccdc18	1.61
10527213	diacylglycerol lipase, beta	Daglb	1.61
10409021	thiopurine methyltransferase	Tpmt	1.61
10570002	RIKEN cDNA 2410089E03 gene	2410089E03Rik	1.61
10394258	adenylate cyclase 3	Adcy3	1.61
10386473	sterol regulatory element binding transcription factor 1	Sreb1	1.61
10514706	NA	NA	1.61
10516466	zinc finger, MYM domain containing 1	Zmym1	1.61
10436487	vestigial like 3 (Drosophila)	Vgll3	1.61
10608717	kelch-like 17 (Drosophila)	Klh17	1.61
10536390	glucocorticoid induced transcript 1	Glicc1	1.61
10382328	SRY-box containing gene 9	Sox9	1.61
10561017	platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 3	Pafah1b3	1.61
10440570	ring finger protein 160	Rnf160	1.61
10508686	mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase	Mecr	1.60
10395103	peroxidasin homolog (Drosophila)	Pxdn	1.60
10442270	RIKEN cDNA 1300003B13 gene	1300003B13Rik	1.60
10514884	mitochondrial ribosomal protein L37	Mrpl37	1.60
10516246	cell division cycle associated 8	Cdca8	1.60
10408915	dystrobrevin binding protein 1	Dtnbp1	1.60
10514405	phospholipase A2, activating protein	Pla2	1.60
10594110	neogenin	Neo1	1.60
10376326	immunity-related GTPase family M member 2	Irgm2	1.60
10445796	expressed sequence AI314976	AI314976	1.60
10483698	WAS/WASL interacting protein family, member 1	Wipf1	1.60
10583788	protein kinase C substrate 80K-H	PrkcsH	1.60
10571384	NA	NA	1.60
10367544	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2	Ctdsp2	1.60
10604564	glypican 4	Gpc4	1.60
10502863	adenylate kinase 5	Ak5	1.59
10491414	ubiquitin specific peptidase 13 (isopeptidase T-3)	Usp13	1.59
10383198	NA	NA	1.59
10405504	calcium modulating ligand	Caml	1.59
10500204	extracellular matrix protein 1	Ecm1	1.59
10365518	5'-nucleotidase domain containing 3	Nt5dc3	1.59
10492584	NA	NA	1.59
10393728	solute carrier family 38, member 10	Slc38a10	1.58
10393106	tripartite motif-containing 47	Trim47	1.58
10604375	apelin	Apln	1.58
10356470	glutamine repeat protein 1	Glrp1	1.58
10500295	pleckstrin homology domain containing, family O member 1	Plekho1	1.58
10502375	microsomal triglyceride transfer protein	Mtpp	1.58
10590892	centrosomal protein 57	Cep57	1.58
10368700	NA	NA	1.58
10521950	stromal interaction molecule 2	Stim2	1.58
10432176	small nucleolar RNA, H/ACA box 34	Snora34	1.57
10515943	cytidine 5'-triphosphate synthase	Ctps	1.57
10575873	oxidative stress induced growth inhibitor 1	Osgin1	1.57
10429391	solute carrier family 45, member 4	Slc45a4	1.57
10440800	NA	NA	1.57
10417579	RIKEN cDNA 4930452B06 gene	4930452B06Rik	1.57

10586971	protogenin homolog (Gallus gallus)	Prtg	1.57
10589703	lactotransferrin	Ltf	1.57
10373202	serine hydroxymethyltransferase 2 (mitochondrial)	Shmt2	1.57
10338228	NA	NA	1.56
10506736	mago-nashi homolog, proliferation-associated (Drosophila)	Magoh	1.56
10424260	DNA segment, Chr 15, ERATO Doi 621, expressed	D15Erttd621e	1.56
10433885	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	Cebpd	1.56
10465209	mammary tumor virus receptor 2	Mtvr2	1.56
10580365	RIKEN cDNA 4921524J17 gene	4921524J17Rik	1.56
10491611	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.56
10551966	heat shock protein, alpha-crystallin-related, B6	Hspb6	1.56
10491354	zinc finger protein 639	Zfp639	1.56
10582669	tetratricopeptide repeat domain 13	Ttc13	1.56
10520234	chondroitin polymerizing factor 2	Chpf2	1.56
10608696	small nuclear ribonucleoprotein 40 (U5)	Snrnp40	1.56
10439547	GRAM domain containing 1C	Gramd1c	1.56
10501699	amylase-1,6-glycosidase, 4-alpha-glucanotransferase	Agl	1.56
10428763	ATPase family, AAA domain containing 2	Atad2	1.56
10510391	spermidine synthase	Srm	1.56
10599032	WD repeat domain 44	Wdr44	1.56
10510473	catenin beta interacting protein 1	Ctnnbip1	1.56
10427015	activin A receptor, type 1B	Acvr1b	1.55
10538206	coiled-coil domain containing 126	Ccdc126	1.55
10510286	MAD2 mitotic arrest deficient-like 2 (yeast)	Mad2l2	1.55
10351769	immunoglobulin superfamily, member 8	Igsf8	1.55
10512030	RIKEN cDNA 3110043O21 gene	3110043O21Rik	1.55
10542317	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b	1.55
10472398	sodium channel, voltage-gated, type II, alpha 1	Scn2a1	1.55
10440964	crystallin, zeta (quinone reductase)-like 1	Cryz1l	1.55
10507484	exoribonuclease 3	Eri3	1.55
10447521	transcription factor B1, mitochondrial	Tfb1m	1.55
10338585	NA	NA	1.55
10387922	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier oxoglutarate carrier), member 11	Slc25a11	1.55
10368343	arginase, liver	Arg1	1.55
10515326	transmembrane protein 69	Tmem69	1.55
10500610	family with sequence similarity 46, member C	Fam46c	1.55
10344508	NA	NA	1.55
10473847	acid phosphatase 2, lysosomal	Acp2	1.55
10374181	NA	NA	1.55
10506880	KTI12 homolog, chromatin associated (S. cerevisiae)	Kti12	1.55
10509820	regulator of chromosome condensation 2	Rcc2	1.55
10508759	replication protein A2	Rpa2	1.54
10574378	GIN5 complex subunit 3 (Psf3 homolog)	Gins3	1.54
10491300	SKI-like	Skil	1.54
10514830	tetratricopeptide repeat domain 4	Ttc4	1.54
10533993	solute carrier family 15, member 4	Slc15a4	1.54
10582275	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5	Slc7a5	1.54
10350594	influenza virus NS1A binding protein	Ivns1abp	1.54
10597413	cartilage associated protein	Crtap	1.54
10432243	FK506 binding protein 11	Fkbp11	1.54
10491615	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.54
10515051	oxysterol binding protein-like 9	Osbpl9	1.54
10385495	CDK2 (cyclin-dependent kinase 2)-associated protein 1	Cdk2ap1	1.54
10508737	eyes absent 3 homolog (Drosophila)	Eya3	1.54
10358091	neuron navigator 1	Nav1	1.54
10592023	amyloid beta (A4) precursor-like protein 2	Ap1p2	1.54
10566846	DENN/MADD domain containing 5A	Dennd5a	1.53
10582094	membrane-bound transcription factor peptidase, site 1	Mbtfs1	1.53
10379215	intraflagellar transport 20 homolog (Chlamydomonas)	Ift20	1.53
10509930	F-box protein 42	Fbxo42	1.53
10528077	DBF4 homolog (S. cerevisiae)	Dbf4	1.53
10371506	stabilin 2	Stab2	1.53
10339471	NA	NA	1.53
10439218	protein disulfide isomerase associated 5	Pdia5	1.53
10507699	sex comb on midleg homolog 1	Scmh1	1.53
10373950	4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (C. elegans)	Nipsnap1	1.53
10379363	ATPase family, AAA domain containing 5	Atad5	1.53
10356339	phosphodiesterase 6D, cGMP-specific, rod, delta	Pde6d	1.53
10374485	pellino 1	Peli1	1.53
10476740	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 3	Slc24a3	1.53
10533807	CDK2 (cyclin-dependent kinase 2)-associated protein 1	Cdk2ap1	1.52

10471201	c-abl oncogene 1, receptor tyrosine kinase	Abl1	1.52
10604038	splicing factor, arginine/serine-rich 17b	Sfrs17b	1.52
10508182	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 2	Psmb2	1.52
10527448	BUD31 homolog (yeast)	Bud31	1.52
10399087	non-SMC condensin II complex, subunit G2	Ncapg2	1.52
10411464	FCH domain only 2	Fcho2	1.52
10501832	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3	Abcd3	1.52
10379034	TLC domain containing 1	Tlcd1	1.52
10535780	FMS-like tyrosine kinase 3	Flt3	1.52
10359890	NUF2, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	Nuf2	1.52
10342754	NA	NA	1.51
10409322	THO complex 3	Thoc3	1.51
10461423	fatty acid desaturase 3	Fads3	1.51
10406198	ferritin light chain 2	Ftl2	1.51
10491619	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.51
10553301	lactate dehydrogenase A	Ldha	1.51
10573615	origin recognition complex, subunit 6-like (S. cerevisiae)	Orc6l	1.51
10370610	polymerase (RNA) mitochondrial (DNA directed)	Polrmt	1.51
10580875	gene trap locus 3	Gtl3	1.51
10568696	DNA segment, Chr 7, ERATO Doi 443, expressed	D7Erttd443e	1.51
10352048	exonuclease 1	Exo1	1.51
10509601	transmembrane and coiled-coil domains 4	Tmco4	1.51
10345025	isoleucine-tRNA synthetase	lars	1.51
10422854	nucleoporin 155	Nup155	1.51
10428336	ferritin light chain 2	Ftl2	1.51
10479811	minichromosome maintenance deficient 10 (S. cerevisiae)	Mcm10	1.51
10532937	unc-119 homolog B (C. elegans)	Unc119b	1.51
10578300	myotubularin related protein 7	Mtmr7	1.50
10500133	prune homolog (Drosophila)	Prune	1.50
10548163	tubby-like protein 3	Tulp3	1.50
10381445	transmembrane protein 106A	Tmem106a	1.50
10516211	NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 5	Ndufs5	1.50
10368806	sphingomyelin phosphodiesterase 2, neutral	Smpd2	1.50
10485131	glycosyltransferase-like 1B	Gylt1b	1.50
10447591	ferritin light chain 2	Ftl2	1.50
10426557	phosphofructokinase, muscle	Pfkm	1.50
10515429	NA	NA	1.50
10538123	GTPase, IMAP family member 9	Gimap9	1.50
10435714	transmembrane protein 39a	Tmem39a	1.50
10567964	ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile (Batten, Spielmeier-Vogt disease)	Cln3	1.50
10473240	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1	1.50
10514177	basonuclin 2	Bnc2	1.49
10410092	zinc finger protein 367	Zfp367	1.49
10579799	transmembrane protein 184C	Tmem184c	1.49
10603651	RIKEN cDNA 1810030007 gene	1810030007Rik	1.49
10563191	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4	Trpm4	1.49
10592816	hydroxymethylbilane synthase	Hmbs	1.49
10494551	acid phosphatase 6, lysophosphatidic	Acp6	1.49
10516229	UTP11-like, U3 small nucleolar ribonucleoprotein, (yeast)	Utp11l	1.49
10429968	NA	NA	1.49
10408321	geminin	Gmnn	1.49
10512067	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	Ddx58	1.49
10428020	membrane-associated ring finger (C3HC4) 6	O6-Mar	1.49
10561247	Sh3kbp1 binding protein 1	Shkbp1	1.49
10508069	ferritin light chain 2	Ftl2	1.48
10338236	NA	NA	1.48
10563295	ferritin light chain 1	Ftl1	1.48
10581813	mixed lineage kinase domain-like	Mkl	1.48
10375083	serine/threonine kinase 10	Stk10	1.48
10389151	schlafen 10	Sfn10	1.48
10384349	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide C	Polr2c	1.48
10472598	kelch-like 23 (Drosophila)	Klh23	1.48
10491625	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.48
10432190	adenylate cyclase 6	Adcy6	1.48
10384032	polymerase (DNA directed), delta 2, regulatory subunit	Poltd2	1.48
10397966	OTU domain, ubiquitin aldehyde binding 2	Otub2	1.48
10509858	succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (lp)	Sdhb	1.48
10338919	NA	NA	1.47
10575034	cadherin 3	Cdh3	1.47
10510546	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1	1.47
10587299	intestinal cell kinase	Ick	1.47
10533050	heat shock protein 8	Hspb8	1.47

10389680	Musashi homolog 2 (Drosophila)	Msi2	1.47
10412773	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7	Slc4a7	1.47
10515295	microtubule associated serine/threonine kinase 2	Mast2	1.47
10408709	signal sequence receptor, alpha	Ssr1	1.47
10528598	Fas-activated serine/threonine kinase	Fastk	1.47
10440929	phosphoribosylglycinamide formyltransferase	Gart	1.47
10541191	RAD52 homolog (S. cerevisiae)	Rad52	1.47
10393309	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 1	Prpsap1	1.46
10475362	WD repeat domain 76	Wdr76	1.46
10506335	phosphodiesterase 4B, cAMP specific	Pde4b	1.46
10533687	zinc finger, CCHC domain containing 8	Zcchc8	1.46
10502029	La ribonucleoprotein domain family, member 7	Larp7	1.46
10378053	family with sequence similarity 64, member A	Fam64a	1.46
10515744	cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae)	Cdc20	1.46
10407833	geranylgeranyl diphosphate synthase 1	Ggps1	1.46
10568668	a disintegrin and metallopeptidase domain 12 (meltrin alpha)	Adam12	1.46
10539773	glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1	Gfpt1	1.46
10547288	ankyrin repeat domain 26	Ankrd26	1.46
10588226	angiomin-like 2	Amotl2	1.46
10365069	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type 1 gamma	Pip5k1c	1.46
10507539	elongation of very long chain fatty acids (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3, yeast)-like 1	Elov1	1.46
10581800	ring finger and WD repeat domain 3	Rfwd3	1.46
10556764	protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isoform	Ppp1cc	1.46
10508382	adenylate kinase 2	Ak2	1.46
10381006	thyroid hormone receptor alpha	Thra	1.46
10383233	ring finger protein 213	Rnf213	1.46
10362363	RIKEN cDNA 6330407J23 gene	6330407J23Rik	1.46
10527886	peroxisomal biogenesis factor 1	Pex1	1.45
10461277	alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit	Ganab	1.45
10509645	ubiquitin protein ligase E3 component n-recogin 4	Ubr4	1.45
10364916	RIKEN cDNA 3110056O03 gene	3110056O03Rik	1.45
10485013	RIKEN cDNA 1110051M20 gene	1110051M20Rik	1.45
10466075	transmembrane protein 132A	Tmem132a	1.45
10525352	protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isoform	Ppp1cc	1.45
10412421	zinc finger protein 131	Zfp131	1.45
10523960	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class G	Pigg	1.45
10392970	MIF4G domain containing	Mif4gd	1.45
10362210	mediator complex subunit 23	Med23	1.45
10338865	NA	NA	1.45
10379838	NA	NA	1.45
10452709	NDC80 homolog, kinetochore complex component (S. cerevisiae)	Ndc80	1.45
10339495	NA	NA	1.44
10568461	ring finger and WD repeat domain 3	Rfwd3	1.44
10378816	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	Slc6a4	1.44
10486681	transglutaminase 5	Tgm5	1.44
10497390	armadillo repeat containing 1	Armc1	1.44
10549679	BR serine/threonine kinase 1	Brsk1	1.44
10528457	origin recognition complex, subunit 5-like (S. cerevisiae)	Orc5l	1.44
10498371	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 12	P2ry12	1.44
10535273	guanine nucleotide binding protein, alpha 12	Gna12	1.44
10388488	NA	NA	1.44
10595382	Leber congenital amaurosis 5 (human)	Lca5	1.44
10515590	lysine (K)-specific demethylase 4A	Kdm4a	1.43
10558583	zinc finger protein 511	Zfp511	1.43
10339475	NA	NA	1.43
10567564	cerebellar degeneration-related 2	Cdr2	1.43
10563883	DEP domain containing 1a	Depdc1a	1.43
10563050	proline rich 12	Prr12	1.43
10493203	RIKEN cDNA 0610031J06 gene	0610031J06Rik	1.43
10584194	signal recognition particle receptor ('docking protein')	Srpr	1.43
10509965	Eph receptor A2	Epha2	1.43
10481453	dolichol kinase	Dolk	1.43
10545154	interleukin 23 receptor	Il23r	1.43
10411899	RIKEN cDNA 2410002O22 gene	2410002O22Rik	1.43
10586184	timeless interacting protein	Tipin	1.43
10491385	actin-like 6A	Actl6a	1.43
10510365	exosome component 10	Exosc10	1.43
10458731	mutated in colorectal cancers	Mcc	1.43
10342502	NA	NA	1.43
10574308	katanin p80 (WD40-containing) subunit B 1	Katnb1	1.43
10543226	RIKEN cDNA 2610001J05 gene	2610001J05Rik	1.42

		5Rik	
10409486	PDZ and LIM domain 7	Pdlim7	1.42
10387568	Tnfsf12-tnfsf13 readthrough transcript	Tnfsf12- Tnfsf13	1.42
10506822	origin recognition complex, subunit 1-like (S.cerevisiae)	Orc1l	1.42
10442454	phosphoglycolate phosphatase	Pgp	1.42
10461629	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4D	Ms4a4d	1.42
10565437	transmembrane protein 135	Tmem135	1.42
10363379	calcium binding atopy-related autoantigen 1	Cbara1	1.42
10517883	NECAP endocytosis associated 2	Necap2	1.42
10392183	endoplasmic reticulum (ER) to nucleus signalling 1	Ern1	1.42
10546421	prickle homolog 2 (Drosophila)	Prickle2	1.41
10475027	TYRO3 protein tyrosine kinase 3	Tyro3	1.41
10605766	melanoma antigen, family D, 1	Maged1	1.41
10579479	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 6	Nr2f6	1.41
10492558	structural maintenance of chromosomes 4	Smc4	1.41
10367746	SAM and SH3 domain containing 1	Sash1	1.41
10491617	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A 13Rik	1.41
10376839	tetratricopeptide repeat domain 19	Ttc19	1.41
10383206	NA	NA	1.41
10372478	RAB21, member RAS oncogene family	Rab21	1.41
10515352	aldo-keto reductase family 1, member A4 (aldehyde reductase)	Akr1a4	1.41
10375704	RIKEN cDNA 3010026009 gene	30100260 09Rik	1.41
10495794	phosphodiesterase 5A, cGMP-specific	Pde5a	1.41
10585233	asparagine-linked glycosylation 9 homolog (yeast, alpha 1,2 mannosyltransferase)	Alg9	1.41
10405094	isoleucine-tRNA synthetase	Iars	1.41
10528915	thymidylate synthase	Tyms	1.41
10360227	phosphoprotein enriched in astrocytes 15A	Pea15a	1.41
10510176	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5	Smarca5	1.41
10564857	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial	Idh2	1.40
10558285	zinc finger, RAN-binding domain containing 1	Zranb1	1.40
10581910	transmembrane protein 170	Tmem170	1.40
10383210	NA	NA	1.40
10464917	cornichon homolog 2 (Drosophila)	Cnih2	1.40
10577792	pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	Plekha2	1.40
10531323	GTPase activating protein (SH3 domain) binding protein 2	G3bp2	1.40
10578984	Tu translation elongation factor, mitochondrial	Tufm	1.40
10527340	transformation/transcription domain-associated protein	Trrap	1.40
10500114	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 11	Mllt11	1.40
10361375	F-box protein 5	Fbxo5	1.40
10383313	BAH domain and coiled-coil containing 1	Bahcc1	1.39
10510305	mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)	Mtor	1.39
10525877	zinc finger protein 664	Zfp664	1.39
10385903	PDZ and LIM domain 4	Pdlim4	1.39
10592201	checkpoint kinase 1 homolog (S. pombe)	Chek1	1.39
10517443	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 3	Tceb3	1.39
10558458	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, delta isoform	Ppp2r2d	1.39
10586347	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 16	Parp16	1.39
10388749	TNF receptor associated factor 4	Traf4	1.39
10463599	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2, p49/p100	Nfkb2	1.39
10430596	Sad1 and UNC84 domain containing 2	Sun2	1.39
10390271	nuclear factor, erythroid derived 2,-like 1	Nfe2l1	1.38
10527455	cleavage and polyadenylation specific factor 4	Cpsf4	1.38
10527918	mitochondrial transcription termination factor	Mterf	1.38
10517465	lysine (K)-specific demethylase 1A	Kdm1a	1.38
10389674	dynein light chain LC8-type 2	Dynll2	1.38
10511580	pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1	Pdp1	1.38
10511139	Ssu72 RNA polymerase II CTD phosphatase homolog (yeast)	Ssu72	1.38
10380689	chromobox homolog 1 (Drosophila HP1 beta)	Cbx1	1.38
10585206	PIH1 domain containing 2	Pih1d2	1.38
10419469	NA	NA	1.38
10376690	lethal giant larvae homolog 1 (Drosophila)	Lgl1	1.38
10526319	bromodomain adjacent to zinc finger domain, 1B	Baz1b	1.38
10360105	ubiquitin specific peptidase 21	Usp21	1.38
10356593	hairly and enhancer of split 6 (Drosophila)	Hes6	1.38
10423654	odd-skipped related 2 (Drosophila)	Osr2	1.38
10383168	NA	NA	1.38
10542040	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 11	Parp11	1.38
10457508	Niemann Pick type C1	Npc1	1.38
10404178	cDNA sequence BC005537	BC005537	1.38
10575550	alanyl-tRNA synthetase	Aars	1.38
10537463	acylglycerol kinase	Agk	1.37
10374560	zinc finger (CCCH type), RNA binding motif and serine/arginine rich 1	Zrsr1	1.37

10465150	pecanex-like 3 (Drosophila)	Pcnx13	1.37
10591253	RIKEN cDNA 5730601F06 gene	5730601F06Rik	1.37
10389507	transmembrane protein 49	Tmem49	1.37
10431637	copine VIII	Cpne8	1.37
10424411	tumor susceptibility gene 101	Tsg101	1.37
10341115	NA	NA	1.37
10510215	predicted gene 13139	Gm13139	1.37
10382888	RIKEN cDNA 2810008D09 gene	2810008D09Rik	1.37
10520124	SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 2 (yeast)	Sumo2	1.37
10508901	GPN-loop GTPase 2	Gpn2	1.37
10517948	SPEN homolog, transcriptional regulator (Drosophila)	Spen	1.36
10434313	YEATS domain containing 2	Yeats2	1.36
10338504	NA	NA	1.36
10520753	keratinocyte associated protein 3	Krtcap3	1.36
10487700	ProSAPIP1 protein	RP23-100C5.8	1.36
10492310	muscleblind-like 1 (Drosophila)	Mbnl1	1.36
10420237	ubiquitin-conjugating enzyme E2, J2 homolog (yeast)	Ube2j2	1.36
10536620	inhibitor of growth family, member 3	Ing3	1.36
10486722	transformation related protein 53 binding protein 1	Trp53bp1	1.36
10515253	ubiquinol-cytochrome c reductase hinge protein	Uqchr	1.36
10374590	exportin 1, CRM1 homolog (yeast)	Xpo1	1.36
10382935	trinucleotide repeat containing 6C	Tnrc6c	1.36
10543067	asparagine synthetase	Asns	1.36
10428690	mitochondrial ribosomal protein L13	Mrp13	1.36
10367154	glutaminase 2 (liver, mitochondrial)	Gls2	1.36
10515696	seizure threshold 2	Szt2	1.36
10557420	Tu translation elongation factor, mitochondrial	Tufm	1.35
10407467	aldo-keto reductase family 1, member E1	Akr1e1	1.35
10515012	PRP38 pre-mRNA processing factor 38 (yeast) domain containing A	Prpf38a	1.35
10502257	glutathione S-transferase, C-terminal domain containing	Gstcd	1.35
10460108	glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1	Gnpnat1	1.35
10377826	zinc finger, MYND-type containing 15	Zmynd15	1.35
10383897	neurofibromatosis 2	Nf2	1.35
10529052	solute carrier family 5 (sodium-dependent vitamin transporter), member 6	Slc5a6	1.35
10506591	prolyl-tRNA synthetase (mitochondrial)(putative)	Pars2	1.35
10367337	ring finger protein 41	Rnf41	1.35
10440600	chaperonin containing Tcp1, subunit 8 (theta)	Cct8	1.34
10353219	SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 2 (yeast)	Sumo2	1.34
10555892	twinfilin, actin-binding protein, homolog 1 (Drosophila)	Twf1	1.34
10507894	Ras-related GTP binding C	Rragc	1.34
10562651	RIKEN cDNA C330019L16 gene	C330019L16Rik	1.34
10364814	secretory carrier membrane protein 4	Scamp4	1.34
10377405	aurora kinase B	Aurkb	1.34
10553993	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A'	Snrpa1	1.34
10342746	NA	NA	1.34
10487480	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog (S. cerevisiae)	Bub1	1.34
10546606	ubiquitin-like modifier activating enzyme 3	Uba3	1.34
10563641	RAS-related protein-1a	Rap1a	1.34
10406466	transmembrane protein 161B	Tmem161b	1.34
10487340	non-SMC condensin I complex, subunit H	Ncaph	1.34
10540785	RIKEN cDNA 6720456B07 gene	6720456B07Rik	1.33
10428157	ring finger protein 19A	Rnf19a	1.33
10441565	ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 2	Rps6ka2	1.33
10585417	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+) alpha	Idh3a	1.33
10438454	SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 2 (yeast)	Sumo2	1.33
10576696	insulin receptor	Insr	1.33
10438517	asparagine-linked glycosylation 3 homolog (yeast, alpha-1,3-mannosyltransferase)	Alg3	1.33
10359648	SCY1-like 3 (S. cerevisiae)	Scyl3	1.33
10386636	ubiquitin specific peptidase 22	Usp22	1.33
10511069	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta 1	Gnb1	1.33
10338673	NA	NA	1.32
10341828	NA	NA	1.32
10343078	NA	NA	1.32
10370127	pericentrin (kendrin)	Pcnt	1.32
10542892	nucleus accumbens associated 1, BEN and BTB (POZ) domain containing	Nacc1	1.32
10369620	RIKEN cDNA 2510003E04 gene	2510003E04Rik	1.32
10596273	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 13	Dnajc13	1.32
10433735	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1	Abcc1	1.32
10392947	SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 2 (yeast)	Sumo2	1.32
10535124	integrator complex subunit 1	Ints1	1.31

10501143	S-adenosylhomocysteine hydrolase-like 1	Ahcy1	1.31
10604405	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 1	Aifm1	1.31
10515385	uroporphyrinogen decarboxylase	Urod	1.31
10405811	hyaluronic acid binding protein 4	Habp4	1.31
10386921	zinc finger protein 287	Zfp287	1.31
10367515	NA	NA	1.31
10464128	caspase 7	Casp7	1.31
10579181	regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein	Rfxank	1.31
10491455	fragile X mental retardation gene 1, autosomal homolog	Fxr1	1.31
10339957	NA	NA	1.31
10581702	fucokinase	Fuk	1.31
10541695	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3	Lpcat3	1.31
10378857	coronin 6	Coro6	1.31
10569985	cDNA sequence BC003267	BC003267	1.31
10608708	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 2	Kdelr2	1.31
10447437	KLRAQ motif containing 1	Klraq1	1.30
10368739	general transcription factor IIIC, polypeptide 6, alpha	Gtf3c6	1.30
10576073	BTG3 associated nuclear protein	Banp	1.30
10594460	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae)-like	Dis3l	1.30
10509620	capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	Capzb	1.30
10452404	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 12	Nudt12	1.30
10388669	transformation related protein 53 inducible protein 13	Trp53i13	1.30
10392261	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	Smurf2	1.30
10498095	component of oligomeric golgi complex 6	Cog6	1.30
10555425	family with sequence similarity 168, member A	Fam168a	1.30
10565935	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 17	Arhgef17	1.30
10497842	Bardet-Biedl syndrome 7 (human)	Bbs7	1.30
10585129	ZW10 homolog (Drosophila), centromere/kinetochore protein	Zw10	1.30
10408767	solute carrier family 35, member B3	Slc35b3	1.30
10537157	aldo-keto reductase family 1, member B10 (aldose reductase)	Akr1b10	1.29
10527465	zinc finger with KRAB and SCAN domains 5	Zkscan5	1.29
10526049	mitochondrial ribosomal protein S17	Mrps17	1.29
10521205	SH3-domain binding protein 2	Sh3bp2	1.29
10534718	thyroid hormone receptor interactor 6	Trip6	1.29
10598994	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 3 polypeptide	Atp1b3	1.29
10577598	LSM6 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)	Lsm6	1.29
10573261	ASF1 anti-silencing function 1 homolog B (S. cerevisiae)	Asf1b	1.29
10418578	nischarin	Nisch	1.29
10498210	neurobeachin	Nbea	1.29
10524668	coenzyme Q5 homolog, methyltransferase (yeast)	Coq5	1.29
10502405	methionyl aminopeptidase 1	Metap1	1.29
10519945	transmembrane protein 60	Tmem60	1.28
10582981	transcription factor Dp 1	Tfdp1	1.28
10501286	ataxin 7-like 2	Atxn7l2	1.28
10517141	high mobility group nucleosomal binding domain 2	Hmgn2	1.28
10531796	WD repeat and FYVE domain containing 3	Wdfy3	1.28
10362676	cyclin-dependent kinase 19	Cdk19	1.28
10568150	kinesin family member 22	Kif22	1.28
10431612	RAB, member of RAS oncogene family-like 2A	Rab12a	1.28
10591773	high mobility group nucleosomal binding domain 2	Hmgn2	1.28
10390117	integrin alpha 3	Itga3	1.27
10457606	potassium channel tetramerisation domain containing 1	Kctd1	1.27
10497831	cyclin A2	Ccna2	1.27
10430804	PPPDE peptidase domain containing 2	Pppde2	1.27
10539769	NFU1 iron-sulfur cluster scaffold homolog (S. cerevisiae)	Nfu1	1.27
10520048	NA	NA	1.27
10579659	high mobility group nucleosomal binding domain 2	Hmgn2	1.27
10528691	Ras homolog enriched in brain	Rheb	1.27
10572485	RAB3A, member RAS oncogene family	Rab3a	1.27
10386058	secreted acidic cysteine rich glycoprotein	Sparc	1.27
10523281	septin 11	11-Sep	1.27
10383194	NA	NA	1.27
10575476	Vac14 homolog (S. cerevisiae)	Vac14	1.27
10557631	proline rich 14	Prr14	1.26
10574342	expressed sequence AA960436	AA960436	1.26
10575512	component of oligomeric golgi complex 4	Cog4	1.26
10444394	pre B-cell leukemia transcription factor 2	Pbx2	1.26
10596269	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily C, member 13	Dnajc13	1.26
10573867	retinoblastoma-like 2	Rbl2	1.26
10519667	predicted gene 8912	Gm8912	1.25
10499394	lamin A	Lmna	1.25
10512937	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.25
10494413	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.25
10494421	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.25
10500358	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.25
10500343	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.25
10377541	LSM domain containing 1	Lsmd1	1.25

10602644	lysine (K)-specific demethylase 5C	Kdm5c	1.25
10371201	nicalin homolog (zebrafish)	Ncln	1.25
10508805	WAS protein family, member 2	Wasf2	1.25
10549748	zinc finger protein 524	Zfp524	1.25
10372091	RIKEN cDNA 3200002M19 gene	3200002M19Rik	1.25
10345226	NA	NA	1.25
10406626	homer homolog 1 (Drosophila)	Homer1	1.25
10520187	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 2	Slc4a2	1.25
10432509	ubiquitously expressed transcript	Uxt	1.25
10567941	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit C	Eif3c	1.24
10494411	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.24
10494417	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.24
10500356	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.24
10503023	cystathionase (cystathionine gamma-lyase)	Cth	1.24
10496397	MAPK scaffold protein 1	Mapksp1	1.23
10382115	coiled-coil domain containing 45	Ccdc45	1.23
10482920	CD302 antigen	Cd302	1.23
10603843	synapsin I	Syn1	1.23
10584034	sorting nexin 19	Snx19	1.23
10468531	nuclear transport factor 2	Nutf2	1.23
10457463	nuclear transport factor 2	Nutf2	1.23
10381250	tubulin, gamma 1	Tubg1	1.23
10351515	U1b1 small nuclear RNA	Rnu1b1	1.23
10492381	guanine monphosphate synthetase	Gmps	1.23
10527888	GATA zinc finger domain containing 1	Gatad1	1.23
10532317	GTP binding protein 6 (putative)	Gtpbp6	1.23
10441973	TATA box binding protein	Tbp	1.23
10493530	pygopus 2	Pygo2	1.23
10533483	ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	Atp2a2	1.22
10529689	WD repeat domain 1	Wdr1	1.22
10541127	NA	NA	1.22
10536595	N(alpha)-acetyltransferase 38, NatC auxiliary subunit	Naa38	1.22
10444685	HLA-B associated transcript 5	Bat5	1.22
10572906	minichromosome maintenance deficient 5, cell division cycle 46 (S. cerevisiae)	Mcm5	1.22
10379708	NA	NA	1.21
10403584	nidogen 1	Nid1	1.21
10501121	family with sequence similarity 40, member A	Fam40a	1.21
10575376	FtsJ methyltransferase domain containing 1	Ftsjd1	1.21
10426689	spermatogenesis associated, serine-rich 2	Spats2	1.21
10593103	ring finger protein 214	Rnf214	1.21
10578521	sorting nexin 25	Snx25	1.21
10474381	kinesin family member 18A	Kif18a	1.21
10448202	tropomyosin 4	Tpm4	1.21
10358064	importin 9	Ipo9	1.20
10391130	5'-nucleotidase, cytosolic III-like	Nt5c3l	1.20
10503150	RAB2A, member RAS oncogene family	Rab2a	1.20
10536061	cDNA sequence BC063263	BC063263	1.20
10363007	activating signal cointegrator 1 complex subunit 3	Ascc3	1.20
10533549	anaphase-promoting complex subunit 5	Anapc5	1.20
10443391	mitogen-activated protein kinase 14	Mapk14	1.20
10522827	casein alpha s1	Csn1s1	1.20
10562637	cyclin B1	Ccnb1	1.20
10523451	annexin A3	Anxa3	1.20
10577838	DDHD domain containing 2	Ddhd2	1.20
10548875	ADP-ribosyltransferase 4	Art4	1.20
10447361	tetratricopeptide repeat domain 7	Ttc7	1.20
10474769	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog, beta (S. cerevisiae)	Bub1b	1.19
10547531	BH3 interacting domain death agonist	Bid	1.19
10493758	GATA zinc finger domain containing 2B	Gatad2b	1.19
10554839	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	Picalm	1.19
10382257	archaelysin family metallopeptidase 2	Amz2	1.19
10371482	heat shock protein 90, beta (Grp94), member 1	Hsp90b1	1.19
10580986	RNA binding motif protein, X chromosome retrogene	Rbmxrt	1.19
10580807	kinesin family member C3	Kifc3	1.19
10416522	TSC22 domain family, member 1	Tsc22d1	1.18
10368585	Na+/K+ transporting ATPase interacting 2	Nkain2	1.18
10499930	late cornified envelope 1G	Lce1g	1.18
10385941	TNFAIP3 interacting protein 1	Tnip1	1.18
10537246	nucleoporin 205	Nup205	1.18
10441610	radial spoke 3A homolog (Chlamydomonas)	Rsph3a	1.18
10578623	WW, C2 and coiled-coil domain containing 2	Wwc2	1.18
10529028	RIKEN cDNA 2310016E02 gene	2310016E02Rik	1.18
10411739	cyclin B1	Ccnb1	1.18
10427895	brain abundant, membrane attached signal protein 1	Basp1	1.18
10432281	protein kinase, AMP-activated, gamma 1 non-catalytic subunit	Prkag1	1.17

10450367	heat shock protein 1A	Hspa1a	1.17
10529410	major facilitator superfamily domain containing 10	Mfsd10	1.17
10512061	TAF9 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	Taf9	1.17
10568376	cDNA sequence BC017158	BC017158	1.17
10352194	CDC42 binding protein kinase alpha	Cdc42bpa	1.17
10545379	ubiquitin specific peptidase 39	Usp39	1.17
10596271	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 13	Dnajc13	1.17
10474825	DNA segment, Chr 2, ERATO Doi 750, expressed	D2Ert750e	1.17
10548745	G protein-coupled receptor 19	Gpr19	1.17
10342196	NA	NA	1.16
10608662	zinc finger protein 273	Zfp273	1.16
10459620	RAB27b, member RAS oncogene family	Rab27b	1.16
10598912	cyclin-dependent kinase 16	Cdk16	1.16
10545644	WW domain binding protein 1	Wbp1	1.16
10483401	SPC25, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	Spc25	1.16
10396656	NA	NA	1.16
10579996	trans-2,3-enoyl-CoA reductase	Tecr	1.15
10590972	predicted gene 16379	Gm16379	1.15
10401616	mutL homolog 3 (E coli)	Mlh3	1.15
10508019	guanine nucleotide binding protein-like 2 (nucleolar)	Gnl2	1.15
10566966	eukaryotic translation initiation factor 4, gamma 2	Eif4g2	1.15
10410435	PAP associated domain containing 7	Papd7	1.15
10491860	PHD finger protein 17	Phf17	1.14
10553148	coiled-coil domain containing 114	Ccdc114	1.14
10576482	ARV1 homolog (yeast)	Arv1	1.14
10370259	collagen, type XVIII, alpha 1	Col18a1	1.14
10414256	RNA binding motif protein, X chromosome retrogene	Rbmxrt	1.14
10579830	RNA binding motif protein, X chromosome retrogene	Rbmxrt	1.13
10484402	catenin (cadherin associated protein), delta 1	Ctnnd1	1.13
10368883	thymine DNA glycosylase	Tdg	1.13
10452613	Rho GTPase activating protein 28	Arhgap28	1.13
10362350	thymocyte selection associated	Themis	1.12
10520718	sorting nexin 17	Snx17	1.12
10463557	golgi-specific brefeldin A-resistance factor 1	Gbf1	1.12
10568568	ornithine aminotransferase	Oat	1.12
10421917	poly(A) binding protein, cytoplasmic 4	Pabpc4	1.11
10487925	ribosomal protein L18	Rpl18	1.10
10384579	UDP-glucose pyrophosphorylase 2	Ugp2	1.10
10472376	sodium channel, voltage-gated, type II, alpha 1	Scn2a1	1.09
10416915	ribosomal protein L41	Rpl41	1.09
10394676	NA	NA	1.05
10535381	actin, beta	Actb	1.04
10354273	NA	NA	1.03
10438042	NA	NA	1.06
10338037	NA	NA	1.07
10398432	NA	NA	1.07
10410204	NA	NA	1.08
10368287	trace amine-associated receptor 9	Taar9	1.09
10338023	NA	NA	1.09
10492300	arylacetylamine deacetylase (esterase)	Aadac	1.09
10438198	mediator complex subunit 15	Med15	1.09
10477179	cytochrome c oxidase subunit IV isoform 2	Cox4i2	1.11
10371080	NA	NA	1.11
10465633	cytochrome c oxidase, subunit VIIIa	Cox8a	1.11
10354141	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 2	Lonrf2	1.12
10604589	NA	NA	1.12
10398392	NA	NA	1.12
10485261	1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase homolog (Arabidopsis)(non-functional)-like	Accsl	1.12
10366457	protein tyrosine phosphatase, receptor type, R	Ptprr	1.12
10419719	olfactory receptor 1508	Olf1508	1.12
10370089	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (Drosophila)	Dip2a	1.13
10456889	RIKEN cDNA 4930465K10 gene	4930465K10Rik	1.13
10559667	interleukin 11	Il11	1.13
10599648	NA	NA	1.13
10461402	ferritin heavy chain 1	Fth1	1.13
10540405	SET domain and mariner transposase fusion gene	Setmar	1.14
10426827	La ribonucleoprotein domain family, member 4	Larp4	1.14
10526882	HEAT repeat containing 2	Heatr2	1.14
10433145	gametocyte specific factor 1	Gtsf1	1.14
10544326	RIKEN cDNA 2210010C04 gene	2210010C04Rik	1.14
10406718	WD repeat domain 41	Wdr41	1.14
10410063	ribosomal protein L10A	Rpl10a	1.14
10568826	NA	NA	1.14
10348682	calpain 10	Capn10	1.14

10479112	GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus	Gnas	1.15
10439675	transmembrane serine protease 7	Tmprs7	1.15
10524394	NA	NA	1.15
10532903	NA	NA	1.15
10347297	actin related protein 2/3 complex, subunit 2	Arpc2	1.15
10404402	forkhead box Q1	Foxq1	1.15
10474606	transmembrane and coiled-coil domains 5B	Tmco5b	1.15
10459405	asparaginyl-tRNA synthetase	Nars	1.15
10395869	RIKEN cDNA 4921506M07 gene	4921506M07Rik	1.15
10503251	RIKEN cDNA 2610301B20 gene	2610301B20Rik	1.15
10430748	RAN GTPase activating protein 1	Rangap1	1.15
10600150	zinc finger protein 275	Zfp275	1.16
10514317	interferon alpha B	Ifnab	1.16
10445458	exportin 5	Xpo5	1.16
10602501	HECT, UBA and WWE domain containing 1	Huwe1	1.16
10443360	ribosomal protein L10A	Rpl10a	1.16
10515383	ribosomal protein L36	Rpl36	1.16
10373810	dual specificity phosphatase 18	Dusp18	1.16
10442638	mitochondrial ribosomal protein S34	Mrps34	1.17
10435745	predicted gene 16498	Gm16498	1.17
10480699	dipeptidylpeptidase 7	Dpp7	1.17
10430892	protocadherin beta 11	Pcdhb11	1.17
10566664	olfactory receptor 470	Olf470	1.17
10377953	kinesin family member 1C	Kif1c	1.17
10408113	histone cluster 1, H4i	Hist1h4i	1.17
10591844	dpy-19-like 2 (C. elegans)	Dpy19l2	1.17
10572064	NA	NA	1.17
10545298	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (S. cerevisiae)	Rmnd5a	1.17
10483178	Cobl-like 1	Cobl1	1.17
10510859	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	1.17
10383514	urotensin 2 receptor	Uts2r	1.18
10484822	olfactory receptor 1240	Olf1240	1.18
10578916	sterol-C4-methyl oxidase-like	Sc4mol	1.18
10559644	transmembrane protein 150B	Tmem150b	1.18
10589632	protease, serine, 45	Prss45	1.18
10396358	protein phosphatase 1A, magnesium dependent, alpha isoform	Ppm1a	1.18
10462111	NA	NA	1.18
10350992	RING CCCH (C3H) domains 1	Rc3h1	1.18
10453456	potassium channel, subfamily K, member 12	Kcnk12	1.18
10535095	zinc finger, AN1-type domain 2A	Zfand2a	1.18
10476620	U2 small nuclear ribonucleoprotein B	Snrpb2	1.18
10378088	MYB binding protein (P160) 1a	Mybbp1a	1.19
10547664	C-type lectin domain family 4, member e	Clec4e	1.19
10423346	zinc finger protein 622	Zfp622	1.19
10521222	adducin 1 (alpha)	Add1	1.19
10387797	B-cell CLL/lymphoma 6, member B	Bcl6b	1.19
10395889	somatostatin receptor 1	Sstr1	1.19
10513922	RAS and EF hand domain containing	Rasef	1.19
10397054	DDB1 and CUL4 associated factor 4	Dcaf4	1.19
10345620	mitochondrial ribosomal protein L30	Mrpl30	1.19
10594946	ribosomal protein L36	Rpl36	1.19
10416419	NA	NA	1.19
10478994	RIKEN cDNA 1700029J11 gene	1700029J11Rik	1.19
10523001	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 1A (yeast)	Mobk1a	1.20
10601152	neuroligin 3	Nlgn3	1.20
10379936	T-box 2	Tbx2	1.20
10476660	RIKEN cDNA 8430406I07 gene	8430406I07Rik	1.20
10535524	oncomodulin	Ocm	1.20
10542108	target of myb1 homolog (chicken)	Tom1	1.20
10416485	seven in absentia homolog 3 (Drosophila)	Siah3	1.20
10467637	Rho GTPase activating protein 19	Arhgap19	1.20
10475990	solute carrier family 20, member 1	Slc20a1	1.20
10603909	testis derived transcript pseudogene	Gm4985	1.21
10396877	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-like 1	Galnt1	1.21
10343111	NA	NA	1.21
10556178	tubby candidate gene	Tub	1.21
10338147	NA	NA	1.21
10456423	SEH1-like (S. cerevisiae)	Seh1	1.21
10520506	potassium channel, subfamily K, member 3	Kcnk3	1.21
10405013	inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase	Ippk	1.22
10598831	ribosomal protein L23a	Rpl23a	1.22
10446427	open reading frame 19	ORF19	1.22

10461251	LRRN4 C-terminal like	Lrrn4cl	1.22
10353522	NA	NA	1.22
10572880	target of myb1 homolog (chicken)	Tom1	1.22
10539364	dynactin 1	Dctn1	1.22
10467258	myoferlin	Myof	1.22
10602474	PHD finger protein 8	Phf8	1.22
10597354	programmed cell death 6 interacting protein	Pdcd6ip	1.22
10465114	K(lysine) acetyltransferase 5	Kat5	1.22
10405191	SECIS binding protein 2	Secisbp2	1.22
10511325	ribosomal protein S20	Rps20	1.22
10588691	hyaluronoglucosaminidase 1	Hyal1	1.22
10401805	SNW domain containing 1	Snw1	1.23
10532025	ribosomal protein S15A	Rps15a	1.23
10512514	talin 1	Tln1	1.23
10356800	high density lipoprotein (HDL) binding protein	Hdlbp	1.23
10363983	breakpoint cluster region	Bcr	1.23
10518686	phosphatidylinositol 3-kinase catalytic delta polypeptide	Pik3cd	1.23
10458052	erythrocyte protein band 4.1-like 4a	Epb4.14a	1.23
10431894	solute carrier family 38, member 2	Slc38a2	1.23
10454564	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3	Ercc3	1.23
10340602	NA	NA	1.23
10395984	family with sequence similarity 179, member B	Fam179b	1.23
10512704	exosome component 3	Exosc3	1.23
10350535	translocated promoter region	Tpr	1.23
10394448	pumilio 2 (Drosophila)	Pum2	1.23
10585390	sarcolipin	Sln	1.24
10442393	netrin 3	Ntn3	1.24
10466848	DNA segment, Chr 19, Brigham & Women's Genetics 1357 expressed	D19Bwg13 57e	1.24
10588720	RNA binding motif protein 6	Rbm6	1.24
10494441	ankyrin repeat domain 34A	Ankrd34a	1.24
10482323	protein phosphatase 6, catalytic subunit	Ppp6c	1.24
10387936	sperm associated antigen 7	Spag7	1.24
10360789	degenerative spermatocyte homolog 1 (Drosophila)	Degs1	1.24
10364990	eukaryotic translation elongation factor 2	Eef2	1.24
10411393	ribosomal protein S18	Rps18	1.25
10372114	NA	NA	1.25
10471171	far upstream element (FUSE) binding protein 3	Fubp3	1.25
10513268	expressed sequence AI314180	AI314180	1.25
10449731	U2 small nuclear ribonucleoprotein auxiliary factor (U2AF) 1	U2af1	1.25
10415960	integrator complex subunit 9	Ints9	1.25
10358259	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 7	Nek7	1.25
10385719	Sec24 related gene family, member A (S. cerevisiae)	Sec24a	1.25
10512709	mitochondrial carrier triple repeat 1	Mcart1	1.25
10605090	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+), gamma	Idh3g	1.25
10451167	transmembrane protein 63b	Tmem63b	1.25
10378445	RIKEN cDNA E130309D14 gene	E130309D 14Rik	1.25
10590004	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 4	Golga4	1.25
10431284	bromodomain containing 1	Brd1	1.26
10568060	RIKEN cDNA 4930451111 gene	493045111 1Rik	1.26
10483563	tousled-like kinase 1	Tlk1	1.26
10520111	nucleoporin like 2	Nupl2	1.26
10522335	ATPase, class V, type 10D	Atp10d	1.26
10433264	GLIS family zinc finger 2	Glis2	1.26
10589685	leucine rich repeat containing 2	Lrrc2	1.26
10604837	SRY-box containing gene 3	Sox3	1.26
10580829	cyclic nucleotide gated channel beta 1	Cngb1	1.26
10438570	melanoma antigen family F, 1	Magf1	1.26
10469965	anaphase promoting complex subunit 2	Anapc2	1.26
10554164	NA	NA	1.26
10392033	NA	NA	1.26
10593361	expressed sequence AU019823	AU019823	1.26
10487252	GA repeat binding protein, beta 1	Gabpb1	1.27
10373964	THO complex 5	Thoc5	1.27
10427199	prefoldin 5	Pfdn5	1.27
10339530	NA	NA	1.27
10526972	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 1	Nudt1	1.27
10370999	leucine rich repeat and Ig domain containing 3	Lingo3	1.27
10455809	RIKEN cDNA 1700065117 gene	170006511 7Rik	1.27
10479351	adhesion regulating molecule 1	Adrm1	1.27
10345930	tripeptidyl peptidase II	Tpp2	1.27
10451493	NA	NA	1.27
10428983	family with sequence similarity 49, member B	Fam49b	1.27
10420390	exportin 4	Xpo4	1.27

10345904	expressed sequence AI597479	AI597479	1.27
10390979	keratin 31	Krt31	1.27
10472195	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 15	Nudt15	1.27
10422701	ribosomal protein L37	Rpl37	1.27
10352947	mitochondrial ribosomal protein L15	Mrpl15	1.28
10386388	synaptosomal-associated protein, 47	Snap47	1.28
10356932	DNA segment, Chr 1, ERATO Doi 622, expressed	D1Ert622e	1.28
10376230	Ras-GTPase-activating protein SH3-domain binding protein 1	G3bp1	1.28
10533659	CAP-GLY domain containing linker protein 1	Clip1	1.28
10510720	ribosomal protein L22	Rpl22	1.28
10603109	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A	Piga	1.28
10340553	NA	NA	1.28
10562767	NA	NA	1.28
10525989	G protein-coupled receptor 133	Gpr133	1.28
10527538	RAS-like, family 11, member A	Ras11a	1.28
10489253	zinc fingers and homeoboxes 3	Zhx3	1.28
10471256	nucleoporin 214	Nup214	1.28
10372928	MON2 homolog (yeast)	Mon2	1.28
10365450	PWP1 homolog (S. cerevisiae)	Pwp1	1.28
10489936	activity-dependent neuroprotective protein	Adnp	1.28
10438262	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, citrate transporter), member 1	Slc25a1	1.28
10394821	NA	NA	1.28
10350286	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 59	Ddx59	1.29
10380260	tripartite motif-containing 25	Trim25	1.29
10504008	chromatin modifying protein 5	Chmp5	1.29
10490104	aurora kinase A	Aurka	1.29
10491066	neuroligin 1	Nlgn1	1.29
10596433	glycerate kinase	Glyctk	1.29
10579532	bone marrow stromal cell antigen 2	Bst2	1.29
10604528	muscleblind-like 3 (Drosophila)	Mbnl3	1.29
10424607	protein tyrosine phosphatase 4a3	Ptp4a3	1.29
10380773	Rho GTPase activating protein 23	Arhgap23	1.29
10441646	SFT2 domain containing 1	Sft2d1	1.29
10453562	SFT2 domain containing 1	Sft2d1	1.29
10372668	transformed mouse 3T3 cell double minute 2	Mdm2	1.29
10389238	dual specificity phosphatase 14	Dusp14	1.29
10532905	RIKEN cDNA 4930519G04 gene	4930519G04Rik	1.29
10546586	TATA element modulatory factor 1	Tmf1	1.29
10543442	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 5	Ndufa5	1.29
10524525	ubiquitin protein ligase E3B	Ube3b	1.29
10512332	NA	NA	1.29
10512354	NA	NA	1.29
10455769	casein kinase 1, gamma 3	Csnk1g3	1.29
10475665	ubiquitin specific peptidase 8	Usp8	1.30
10453792	RAE1 RNA export 1 homolog (S. pombe)	Rae1	1.30
10378649	solute carrier family 43, member 2	Slc43a2	1.30
10422348	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 2	Uggt2	1.30
10540855	histamine receptor H1	Hrh1	1.30
10424860	HEAT repeat containing 7A	Heatr7a	1.30
10413220	NA	NA	1.30
10454606	WD repeat domain 36	Wdr36	1.30
10566454	protein kinase C, delta binding protein	Prkcdbp	1.30
10547404	ELKS/RAB6-interacting/CAST family member 1	Erc1	1.30
10378438	NA	NA	1.30
10456158	NA	NA	1.30
10352945	NA	NA	1.30
10454332	elongation protein 2 homolog (S. cerevisiae)	Elp2	1.30
10384776	RIKEN cDNA 5730522E02 gene	5730522E02Rik	1.30
10339093	NA	NA	1.30
10457948	solute carrier family 25, member 46	Slc25a46	1.30
10562439	G patch domain containing 1	Gpatch1	1.30
10341530	NA	NA	1.30
10547251	BMS1 homolog, ribosome assembly protein (yeast)	Bms1	1.30
10522973	UTP3, small subunit (SSU) processome component, homolog (S. cerevisiae)	Utp3	1.31
10355246	acyl-Coenzyme A dehydrogenase, long-chain	Acadl	1.31
10346310	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 3 (yeast)	Mobk3	1.31
10403664	UDP-GalNAc:betaGlcNAc beta 1,3-galactosaminyltransferase, polypeptide 2	B3galnt2	1.31
10430945	polymerase (DNA-directed), delta interacting protein 3	Poldip3	1.31
10393628	TBC1 domain family, member 16	Tbc1d16	1.31
10525893	acetoacetyl-CoA synthetase	Aacs	1.31
10397068	RNA binding motif protein 25	Rbm25	1.31
10394532	ubiquitin-conjugating enzyme E2F (putative)	Ube2f	1.31
10454447	Sin3A associated protein	Sap130	1.32
10430289	RAB, member of RAS oncogene family-like 4	Rab14	1.32

10548455	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 1	Klra1	1.32
10384603	malate dehydrogenase 1, NAD (soluble)	Mdh1	1.32
10448731	ring finger protein 151	Rnf151	1.32
10526232	Williams Beuren syndrome chromosome region 27 (human)	Wbscr27	1.32
10338880	NA	NA	1.32
10396466	NA	NA	1.32
10537428	RAB19, member RAS oncogene family	Rab19	1.32
10431154	PHD finger protein 21B	Phf21b	1.32
10343020	NA	NA	1.32
10430201	myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle	Myh9	1.32
10570771	vacuolar protein sorting 36 (yeast)	Vps36	1.32
10358757	Smg-7 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans)	Smg7	1.33
10456891	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, alpha subunit, isoform 1	Atp5a1	1.33
10509441	endothelin converting enzyme 1	Ece1	1.33
10434869	coiled-coil domain containing 50	Ccdc50	1.33
10373924	activating signal cointegrator 1 complex subunit 2	Ascc2	1.33
10420216	short chain dehydrogenase/reductase family 39U, member 1	Sdr39u1	1.33
10400405	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	Nfkbia	1.33
10398461	protein phosphatase 2, regulatory subunit B (B56), gamma isoform	Ppp2r5c	1.33
10452151	regulatory factor X, 2 (influences HLA class II expression)	Rfx2	1.33
10527101	forkhead box K1	Foxk1	1.33
10473965	Rho GTPase activating protein 1	Arhgap1	1.33
10465651	MAP/microtubule affinity-regulating kinase 2	Mark2	1.33
10495773	deoxynucleotidyltransferase, terminal, interacting protein 2	Dnntp2	1.33
10504402	transmembrane protein 8B	Tmem8b	1.33
10569656	two pore segment channel 2	Tpcn2	1.33
10488816	S-adenosylhomocysteine hydrolase	Ahcy	1.33
10520842	brain and reproductive organ-expressed protein	Bre	1.33
10496890	GIPC PDZ domain containing family, member 2	Gipc2	1.33
10355813	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N	Ptprn	1.33
10467871	dynamin binding protein	Dnmbp	1.33
10474274	coiled-coil domain containing 73	Ccdc73	1.33
10347564	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 2	Dnajb2	1.33
10605522	predicted gene 7173	Gm7173	1.33
10433996	synaptosomal-associated protein 29	Snap29	1.34
10474851	bromo adjacent homology domain containing 1	Bahd1	1.34
10338466	NA	NA	1.34
10455974	dynactin 4	Dctn4	1.34
10526363	P450 (cytochrome) oxidoreductase	Por	1.34
10434191	thioredoxin reductase 2	Txnrd2	1.34
10355958	ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1	Ube2v1	1.34
10400795	salvador homolog 1 (Drosophila)	Sav1	1.34
10385826	ankyrin repeat domain 43	Ankrd43	1.34
10425166	nucleolar protein 12	Nol12	1.34
10340825	NA	NA	1.34
10441436	sorting nexin 9	Snx9	1.34
10511629	ribosomal protein L26 pseudogene	Gm10136	1.34
10480379	mitochondrial ribosomal protein S5	Mrps5	1.34
10364559	AT rich interactive domain 3A (BRIGHT-like)	Arid3a	1.34
10557481	yippee-like 3 (Drosophila)	Ypel3	1.34
10413229	annexin A11	Anxa11	1.35
10556350	ubiquitin specific peptidase 47	Usp47	1.35
10594988	mitogen-activated protein kinase 6	Mapk6	1.35
10468828	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit A	Eif3a	1.35
10383684	LIM motif-containing protein kinase 2	Limk2	1.35
10457273	kinesin family member 5B	Kif5b	1.35
10598389	WD repeat domain 45	Wdr45	1.35
10432986	achalasia, adrenocortical insufficiency, alacrimia	Aaas	1.35
10528527	family with sequence similarity 126, member A	Fam126a	1.35
10600819	zinc finger, X-linked, duplicated B	Zxdb	1.35
10397083	RNA binding motif protein 25	Rbm25	1.35
10513061	catenin (cadherin associated protein), alpha-like 1	Cttnal1	1.35
10384522	ARP2 actin-related protein 2 homolog (yeast)	Actr2	1.35
10607002	NA	NA	1.35
10601192	TAF1 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	Taf1	1.36
10592655	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 12	Arhgef12	1.36
10415045	mitochondrial ribosomal protein L52	Mrpl52	1.36
10349793	dual serine/threonine and tyrosine protein kinase	Dsty	1.36
10589368	plexin B1	Plxnb1	1.36
10402572	coiled-coil domain containing 85C	Ccdc85c	1.36
10454877	purine rich element binding protein A	Pura	1.36
10395312	TWIST neighbor	Twistnb	1.36
10460102	RIKEN cDNA 1700034H14 gene	1700034H14Rik	1.36
10467956	biogenesis of lysosome-related organelles complex-1, subunit 2	Bloc1s2	1.36
10339064	NA	NA	1.36
10459375	thioredoxin-like 1	Txn1	1.36

10560063	chromatin modifying protein 2A	Chmp2a	1.36
10402302	BTB (POZ) domain containing 7	Btbd7	1.37
10452419	ephrin A5	Efna5	1.37
10489266	chromodomain helicase DNA binding protein 6	Chd6	1.37
10477073	casein kinase 2, alpha 1 polypeptide	Csnk2a1	1.37
10600973	immunoglobulin (CD79A) binding protein 1	Igbbp1	1.37
10339590	NA	NA	1.37
10386951	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 3B1	Hs3st3b1	1.37
10414113	wings apart-like homolog (Drosophila)	Wapal	1.37
10432756	predicted gene 5414	Gm5414	1.37
10350819	casein kinase 2, alpha 1 polypeptide	Csnk2a1	1.37
10472095	biogenesis of lysosome-related organelles complex-1, subunit 2	Bloc1s2	1.37
10341204	NA	NA	1.37
10418004	adaptor-related protein complex 3, mu 1 subunit	Ap3m1	1.37
10417605	fragile histidine triad gene	Fhit	1.37
10342227	NA	NA	1.37
10584124	Rho GTPase activating protein 32	Arhgap32	1.37
10341561	NA	NA	1.37
10466304	deltex 4 homolog (Drosophila)	Dtx4	1.37
10420694	integrator complex subunit 6	Ints6	1.37
10590343	trafficking protein, kinesin binding 1	Trak1	1.37
10453254	cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 2-like	Cox7a2l	1.37
10471677	disabled homolog 2 (Drosophila) interacting protein	Dab2ip	1.37
10342979	NA	NA	1.37
10441497	tubby like protein 4	Tulp4	1.37
10401244	actinin, alpha 1	Actn1	1.37
10365933	early endosome antigen 1	Eea1	1.37
10447023	HEAT repeat containing 5B	Heatr5b	1.37
10393944	RFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	Rfng	1.38
10399760	ribosomal protein S7	Rps7	1.38
10484735	NA	NA	1.38
10492325	ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1	Ube2v1	1.38
10440414	Finkel-Biskis-Reilly murine sarcoma virus (FBR-MuSV) ubiquitously expressed (fox derived)	Fau	1.38
10376094	NA	NA	1.38
10581961	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 18	Adamts18	1.38
10534570	ORAI calcium release-activated calcium modulator 2	Orai2	1.38
10357242	diazepam binding inhibitor	Dbi	1.38
10558150	HtrA serine peptidase 1	Htra1	1.38
10338723	NA	NA	1.38
10536931	S-adenosylhomocysteine hydrolase-like 2	Ahcyl2	1.38
10601612	attractin	Atrn	1.38
10447891	acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 2	Acat2	1.38
10471784	RAB GTPase activating protein 1	Rabgap1	1.38
10486396	EH-domain containing 4	Ehd4	1.39
10405866	NA	NA	1.39
10598771	monoamine oxidase A	Maoa	1.39
10402225	thyroid hormone receptor interactor 11	Trip11	1.39
10421648	solute carrier family 25, member 30	Slc25a30	1.39
10594986	ribosomal protein L17	Rpl17	1.39
10356194	thyroid hormone receptor interactor 12	Trip12	1.39
10585282	NA	NA	1.39
10419471	telomerase associated protein 1	Tep1	1.39
10374348	NA	NA	1.39
10459944	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1	Nfatc1	1.39
10407420	neuroepithelial cell transforming gene 1	Net1	1.39
10478291	splicing factor, arginine/serine-rich 6	Sfrs6	1.39
10339463	NA	NA	1.39
10374366	epidermal growth factor receptor	Egfr	1.39
10385034	ribosomal protein SA	Rpsa	1.39
10462501	NA	NA	1.40
10514658	NA	NA	1.40
10456709	ribosomal protein L17	Rpl17	1.40
10542750	mediator complex subunit 21	Med21	1.40
10396059	ribosomal protein L17	Rpl17	1.40
10400668	serologically defined colon cancer antigen 1	Sdccag1	1.40
10534324	LIM-domain containing, protein kinase	Limk1	1.40
10587339	predicted gene 10639	Gm10639	1.40
10396372	menage a trois 1	Mnat1	1.40
10456120	casein kinase 1, alpha 1	Csnk1a1	1.40
10348201	GRB10 interacting GYF protein 2	Gigyf2	1.40
10564563	ribosomal protein L17	Rpl17	1.40
10354868	family with sequence similarity 126, member B	Fam126b	1.40
10429389	ribosomal protein L17	Rpl17	1.40
10438854	ATPase type 13A4	Atp13a4	1.40
10552242	ribosomal protein L17	Rpl17	1.40
10343293	NA	NA	1.40
10367091	nascent polypeptide-associated complex alpha polypeptide	Naca	1.40

10379340	NA	NA	1.40
10416199	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4	Entpd4	1.40
10382985	arylfornamidase	Afmid	1.40
10397311	dihydroliipoamide S-succinyltransferase (E2 component of 2-oxo-glutarate complex)	Dist	1.41
10528478	ribosomal protein L17	Rpl17	1.41
10357292	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 18	Ddx18	1.41
10416510	nuclear fragile X mental retardation protein interacting protein 1	Nufip1	1.41
10476526	RIKEN cDNA 2210009G21 gene	2210009G21Rik	1.41
10520950	PDZ and LIM domain 1 (elfin)	Pdlim1	1.41
10492997	ets variant gene 3	Etv3	1.41
10453918	RIKEN cDNA 3110002H16 gene	3110002H16Rik	1.41
10569513	oxysterol binding protein-like 5	Osbp15	1.41
10558090	transforming, acidic coiled-coil containing protein 2	Tacc2	1.41
10413795	ELL associated factor 1	Eaf1	1.41
10600884	ribosomal protein L17	Rpl17	1.41
10436034	NA	NA	1.41
10607391	ribosomal protein S7	Rps7	1.41
10365845	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6	Fgd6	1.41
10442396	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 3	Abca3	1.41
10520923	phospholipase B1	Pib1	1.41
10551614	enoyl coenzyme A hydratase 1, peroxisomal	Ech1	1.41
10425966	ataxin 10	Atxn10	1.41
10465521	phospholipase C, beta 3	Plcb3	1.42
10351163	SCY1-like 3 (S. cerevisiae)	Scyl3	1.42
10417813	ecdysoneless homolog (Drosophila)	Ecd	1.42
10462195	KN motif and ankyrin repeat domains 1	Kank1	1.42
10433656	MKL/myocardin-like 2	Mkl2	1.42
10416653	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 7	Kbtbd7	1.42
10595148	glutathione S-transferase, alpha 2 (Yc2)	Gsta2	1.42
10489364	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D17Rik	1.42
10487906	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	Slc23a2	1.42
10530759	ubiquitin-conjugating enzyme E2N	Ube2n	1.42
10408450	SRY-box containing gene 4	Sox4	1.43
10398885	expressed sequence AW555464	AW555464	1.43
10540540	RIKEN cDNA 0610010K06 gene	0610010K06Rik	1.43
10454912	ankyrin repeat and KH domain containing 1	Ankhd1	1.43
10476969	brain glycogen phosphorylase	Pygb	1.43
10379875	ribosomal protein L13	Rpl13	1.43
10357003	ring finger protein 152	Rnf152	1.43
10561453	zinc finger protein 36	Zfp36	1.43
10463695	RIKEN cDNA 2010012O05 gene	2010012O05Rik	1.43
10418131	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide A	Polr3a	1.43
10340497	NA	NA	1.43
10349453	RAB3 GTPase activating protein subunit 1	Rab3gap1	1.43
10568873	a disintegrin and metallopeptidase domain 8	Adam8	1.44
10421046	dedicator of cytokinesis 5	Dock5	1.44
10464825	copper chaperone for superoxide dismutase	Ccs	1.44
10547056	transmembrane protein 40	Tmem40	1.44
10364478	hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated K+2	Hcn2	1.44
10482109	RNA binding motif protein 18	Rbm18	1.44
10504458	clathrin, light polypeptide (Lca)	Cita	1.44
10389269	apoptosis antagonizing transcription factor	Aatf	1.44
10459158	HMG box domain containing 3	Hmgxb3	1.44
10455813	lamin B1	Lmnb1	1.44
10546706	RING1 and YY1 binding protein	Rybp	1.44
10582811	interferon regulatory factor 2 binding protein 2	Irf2bp2	1.44
10396485	synaptic nuclear envelope 2	Syne2	1.45
10423293	myosin X	Myo10	1.45
10463826	RIKEN cDNA 6330577E15 gene	6330577E15Rik	1.45
10557009	eukaryotic elongation factor-2 kinase	Eef2k	1.45
10575775	RIKEN cDNA 4933407C03 gene	4933407C03Rik	1.45
10426065	TBC1 domain family, member 22a	Tbc1d22a	1.45
10464754	ras homolog gene family, member D	Rhod	1.45
10478875	ring finger protein 114	Rnf114	1.45
10489620	nuclear receptor coactivator 5	Ncoa5	1.45
10533751	phosphatidylinositol transfer protein, membrane-associated 2	Pitpnm2	1.45
10545255	ribose 5-phosphate isomerase A	Rpia	1.45
10380823	LIM and SH3 protein 1	Lasp1	1.45
10462406	RIKEN cDNA C030046E11 gene	C030046E11Rik	1.46

10439936	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta	Nfkbiz	1.46
10492291	NA	NA	1.46
10467420	PDZ and LIM domain 1 (elfin)	Pdlim1	1.46
10401958	nascent polypeptide-associated complex alpha polypeptide	Naca	1.46
10538318	Tax1 (human T-cell leukemia virus type I) binding protein 1	Tax1bp1	1.46
10439732	phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 2	Plcx2	1.46
10398920	cDNA sequence BC022687	BC022687	1.46
10605943	PDZ domain containing 11	Pdzd11	1.46
10346808	ribosomal protein L17	Rpl17	1.46
10376142	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D17Rik	1.46
10524703	paxillin	Pxn	1.46
10477887	RIKEN cDNA 0610011L14 gene	0610011L14Rik	1.46
10397866	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 5	Golga5	1.46
10384656	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2	B3gnt2	1.46
10386070	ATX1 (antioxidant protein 1) homolog 1 (yeast)	Atox1	1.46
10503833	ribosomal protein, large, P1	Rplp1	1.46
10608136	NA	NA	1.46
10504362	RGP1 retrograde golgi transport homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	Rgp1	1.47
10455873	solute carrier family 12, member 2	Slc12a2	1.47
10414460	N(alpha)-acetyltransferase 30, NatC catalytic subunit	Naa30	1.47
10420823	homeobox containing 1	Hmbox1	1.47
10365918	ubiquitin-conjugating enzyme E2N	Ube2n	1.47
10517301	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1	Ldlrap1	1.47
10513143	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	1.47
10503204	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.47
10391146	ATP citrate lyase	Acly	1.47
10556381	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2	Mical2	1.47
10383047	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 7	Enpp7	1.47
10360443	fumarate hydratase 1	Fh1	1.47
10488303	Crn, crooked neck-like 1 (<i>Drosophila</i>)	Crnk1	1.47
10564888	unc-45 homolog A (<i>C. elegans</i>)	Unc45a	1.47
10507824	3-oxoacid CoA transferase 2B	Oxct2b	1.47
10472893	RIKEN cDNA B230120H23 gene	B230120H23Rik	1.47
10376021	septin 8	08-Sep	1.47
10593856	RIKEN cDNA C230081A13 gene	C230081A13Rik	1.47
10601778	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armcx3	1.47
10587503	SH3 domain binding glutamic acid-rich protein like 2	Sh3bgrl2	1.48
10365428	BTB (POZ) domain containing 11	Btbd11	1.48
10401637	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 9	Nek9	1.48
10599997	myotubularin related protein 1	Mtmr1	1.48
10461497	damage specific DNA binding protein 1	Ddb1	1.48
10387180	nuclear distribution gene E-like homolog 1 (<i>A. nidulans</i>)	Ndel1	1.48
10488892	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 4 associated protein	Trpc4ap	1.48
10460285	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 8	Nudt8	1.48
10526897	Sad1 and UNC84 domain containing 1	Sun1	1.48
10343903	NA	NA	1.48
10429657	eukaryotic translation elongation factor 1 delta (guanine nucleotide exchange protein)	Eef1d	1.48
10565002	CREB regulated transcription coactivator 3	Crtc3	1.48
10521813	NSFL1 (p97) cofactor (p47)	Nsfl1c	1.48
10607841	transcription elongation factor A (SII) N-terminal and central domain containing	Tceanc	1.48
10398936	phosphofurin acidic cluster sorting protein 2	Pacs2	1.49
10419343	DNA segment, Chr 14, ERATO Doi 436, expressed	D14Ertd436e	1.49
10479026	RAE1 RNA export 1 homolog (<i>S. pombe</i>)	Rae1	1.49
10397081	RNA binding motif protein 25	Rbm25	1.49
10392735	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 4	Cdc42ep4	1.49
10344637	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit H	Atp6v1h	1.49
10556820	transmembrane protein 159	Tmem159	1.49
10346564	caspase 8	Casp8	1.49
10542557	AE binding protein 2	Aebp2	1.49
10477543	core-binding factor, runt domain, alpha subunit 2, translocated to, 2 (human)	Cbfa2t2	1.50
10432972	retinoic acid receptor, gamma	Rarg	1.50
10606195	ring finger protein, LIM domain interacting	Rlim	1.50
10475080	mitogen-activated protein kinase binding protein 1	Mapkbp1	1.50
10427928	triple functional domain (PTPRF interacting)	Trio	1.50
10534596	cut-like homeobox 1	Cux1	1.50
10344302	NA	NA	1.50
10452213	general transcription factor IIF, polypeptide 1	Gtf2f1	1.50
10344161	NA	NA	1.50
10394776	NA	NA	1.50
10476538	BTB (POZ) domain containing 3	Btbd3	1.50
10399376	NA	NA	1.50
10585276	POU domain, class 2, associating factor 1	Pou2af1	1.50

10408121	NA	NA	1.51
10354739	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial FO complex, subunit g	Atp5l	1.51
10398453	protein phosphatase 2, regulatory subunit B (B56), gamma isoform	Ppp2r5c	1.51
10474814	dispatched homolog 2 (Drosophila)	Disp2	1.51
10468489	X-prolyl aminopeptidase (aminopeptidase P) 1, soluble	Xpnpep1	1.51
10396511	synaptic nuclear envelope 2	Syne2	1.51
10424400	myelocytomatosis oncogene	Myc	1.51
10453857	GATA binding protein 6	Gata6	1.51
10360695	nuclear VCP-like	Nvl	1.51
10416290	receptor accessory protein 4	Reep4	1.51
10360720	WD repeat domain 26	Wdr26	1.51
10402249	ataxin 3	Atxn3	1.51
10394942	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, B	Taf1b	1.51
10462957	TBC1D12: TBC1 domain family, member 12	Tbc1d12	1.51
10409660	G kinase anchoring protein 1	Gkap1	1.51
10391895	Rho GTPase activating protein 27	Arhgap27	1.51
10364650	histocompatibility (minor) HA-1	Hmha1	1.51
10338292	NA	NA	1.51
10489694	zinc finger protein 334	Zfp334	1.51
10489195	RIKEN cDNA 2610036D13 gene	2610036D 13Rik	1.51
10478133	ARP5 actin-related protein 5 homolog (yeast)	Actr5	1.51
10503602	F-box and leucine-rich repeat protein 4	Fbxl4	1.51
10460423	spectrin beta 3	Spnb3	1.51
10478615	PDX1 C-terminal inhibiting factor 1	Pcif1	1.51
10481654	folypolyglutamyl synthetase	Fpgs	1.52
10414093	glutamate dehydrogenase 1	Glud1	1.52
10419977	adaptor protein complex AP-1, gamma 2 subunit	Ap1g2	1.52
10421293	protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isoform	Ppp3cc	1.52
10459296	F-box protein 38	Fbxo38	1.52
10380821	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial FO complex, subunit g	Atp5l	1.52
10498576	latexin	Lxn	1.52
10578683	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	Eif2s2	1.52
10370946	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 2A (yeast)	Mobk12a	1.52
10357594	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 5	Rassf5	1.52
10489043	RIKEN cDNA 2900097C17 gene	2900097C 17Rik	1.52
10478943	prefoldin 4	Pfdn4	1.52
10428554	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit H	Eif3h	1.52
10495854	protease, serine, 12 neurotrypsin (motopsin)	Prss12	1.52
10559420	transmembrane channel-like gene family 4	Tmc4	1.52
10358894	sorbitol dehydrogenase	Sord	1.52
10463997	programmed cell death 4	Pdcd4	1.53
10575777	RIKEN cDNA 4933407C03 gene	4933407C 03Rik	1.53
10478854	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 8	Slc9a8	1.53
10488156	kinesin family member 16B	Kif16b	1.53
10412981	Sec24 related gene family, member C (S. cerevisiae)	Sec24c	1.53
10429802	plectin	Plec	1.53
10487847	RIKEN cDNA 1700037H04 gene	1700037H 04Rik	1.53
10343575	NA	NA	1.53
10375903	CDKN2A interacting protein N-terminal like	Cdkn2aipn l	1.53
10350823	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2 (arg, Abelson-related gene)	Abl2	1.53
10385747	PHD finger protein 15	Phf15	1.53
10414245	RIKEN cDNA 4930503E14 gene	4930503E 14Rik	1.53
10404848	jumonji, AT rich interactive domain 2	Jarid2	1.53
10390748	tensin 4	Tns4	1.53
10401428	NA	NA	1.53
10349166	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 10	Serpnb10	1.53
10452030	perilipin 3	Plin3	1.53
10475437	sorbitol dehydrogenase	Sord	1.54
10525086	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 6	Slc24a6	1.54
10443527	proviral integration site 1	Pim1	1.54
10607366	shroom family member 2	Shroom2	1.54
10373986	adaptor protein complex AP-1, beta 1 subunit	Ap1b1	1.54
10593430	salt inducible kinase 2	Sik2	1.54
10478424	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, beta polypeptide	Ywhab	1.54
10425257	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide F	Polr2f	1.54
10396606	synaptic nuclear envelope 2	Syne2	1.54
10340464	NA	NA	1.54
10344324	NA	NA	1.54
10455533	eukaryotic translation initiation factor 1A	Eif1a	1.54
10503208	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.54
10545921	MAX dimerization protein 1	Mxd1	1.54

10391301	signal transducer and activator of transcription 3	Stat3	1.54
10539973	vomeronal 1 receptor, A2	V1ra2	1.54
10588028	nicotinamide nucleotide adenyltransferase 3	Nmnat3	1.54
10564451	myocyte enhancer factor 2A	Mef2a	1.54
10393064	unc-13 homolog D (C. elegans)	Unc13d	1.54
10395692	Rho GTPase activating protein 5	Arhgap5	1.55
10454651	NA	NA	1.55
10343407	NA	NA	1.55
10387971	inhibitor of CDK, cyclin A1 interacting protein 1	Inca1	1.55
10398286	NA	NA	1.55
10358978	immediate early response 5	Ier5	1.55
10477297	kinesin family member 3B	Kif3b	1.55
10421661	general transcription factor IIF, polypeptide 2	Gtf2f2	1.55
10538715	family with sequence similarity 190, member A	Fam190a	1.55
10453705	RAB18, member RAS oncogene family	Rab18	1.55
10476893	GDNF-inducible zinc finger protein 1	Gzfi	1.55
10503176	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.56
10478890	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta	Cebpb	1.56
10560217	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 34	Dhx34	1.56
10512165	nucleolar protein family 6 (RNA-associated)	Nol6	1.56
10478160	family with sequence similarity 83, member D	Fam83d	1.56
10477311	additional sex combs like 1 (Drosophila)	Asxl1	1.56
10548699	predicted gene 8956	Gm8956	1.56
10342681	NA	NA	1.56
10466008	dihydroxyacetone kinase 2 homolog (yeast)	Dak	1.56
10456566	methyl-CpG binding domain protein 2	Mbd2	1.56
10466920	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	Slc1a1	1.57
10347970	calcium binding protein 39	Cab39	1.57
10567043	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	Rras2	1.57
10602739	acyl-CoA thioesterase 9	Acot9	1.57
10358191	calmodulin regulated spectrin-associated protein 1-like 1	Camsap11	1.57
10503206	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.57
10338104	NA	NA	1.57
10453939	laminin, alpha 3	Lama3	1.57
10508490	splicing factor, arginine/serine-rich 5 (SRp40, HRS)	Sfrs5	1.57
10589438	microtubule-associated protein 4	Mtap4	1.57
10455312	RNA binding motif protein 27	Rbm27	1.57
10340925	NA	NA	1.57
10339399	NA	NA	1.57
10589212	collagen, type VII, alpha 1	Col7a1	1.57
10341060	NA	NA	1.57
10459930	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) phosphatase, subunit 1	Ctdp1	1.57
10493831	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A)	S100a8	1.57
10514939	podocan	Podn	1.57
10567108	SRY-box containing gene 6	Sox6	1.57
10466104	coiled-coil domain containing 86	Ccdc86	1.58
10489065	N-myc downstream regulated gene 3	Ndr3	1.58
10425999	tetratricopeptide repeat domain 38	Ttc38	1.58
10546661	forkhead box P1	Foxp1	1.58
10394819	similar to Hippocampal-like protein 1 (Visinin-like protein 3) (VILIP-3) (Neural visinin-like protein 3) (NVL-3) (NVP-3)	LOC677565	1.58
10375461	ribosomal protein L7	Rpl7	1.58
10479077	vesicle-associated membrane protein, associated protein B and C	Vapb	1.58
10362628	predicted gene 8899	Gm8899	1.58
10467344	nucleolar complex associated 3 homolog (S. cerevisiae)	Noc3l	1.58
10507817	bone morphogenetic protein 8b	Bmp8b	1.59
10553897	myotubularin related protein 10	Mttr10	1.59
10338463	NA	NA	1.59
10522782	ribosomal protein L7	Rpl7	1.59
10457780	family with sequence similarity 59, member A	Fam59a	1.59
10561204	inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C	Itpkc	1.59
10364194	lanosterol synthase	Lss	1.59
10490384	laminin, alpha 5	Lama5	1.59
10396383	solute carrier family 38, member 6	Slc38a6	1.59
10425880	proline rich 5 (renal)	Prr5	1.59
10482075	tubulin tyrosine ligase-like family, member 11	Tll11	1.59
10455007	zinc finger, matrin type 2	Zmat2	1.59
10461723	family with sequence similarity 111, member A	Fam111a	1.59
10497920	ankyrin repeat domain 50	Ankr50	1.59
10388520	glyoxalase domain containing 4	Glod4	1.59
10415377	RIKEN cDNA 2610027L16 gene	2610027L16Rik	1.60
10564220	G kinase anchoring protein 1	Gkap1	1.60
10419790	ajuba	Jub	1.60
10420035	importin 4	Ipo4	1.60
10474199	NA	NA	1.60

10376950	peripheral myelin protein 22	Pmp22	1.60
10576524	predicted gene 505	Gm505	1.60
10606513	choroideremia	Chm	1.60
10479335	oxysterol binding protein-like 2	Osbp12	1.60
10413282	family with sequence similarity 116, member A	Fam116a	1.60
10400479	NK2 transcription factor related, locus 9 (Drosophila)	Nkx2-9	1.60
10407291	ADP-ribosylation factor-like 15	Arl15	1.60
10574789	family with sequence similarity 65, member A	Fam65a	1.60
10339502	NA	NA	1.60
10386495	target of myb1-like 2 (chicken)	Tom112	1.60
10418247	phosphodiesterase 12	Pde12	1.61
10521593	ribosomal protein L7	Rpl7	1.61
10367673	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 1	Plekhhg1	1.61
10605370	membrane protein, palmitoylated	Mpp1	1.61
10468452	VPS10 domain receptor protein SORCS 1	Sorcs1	1.61
10488449	NA	NA	1.61
10530319	ATPase, aminophospholipid transporter (APLT), class I, type 8A, member 1	Atp8a1	1.61
10488844	nuclear receptor coactivator 6	Ncoa6	1.61
10476383	cardiolipin synthase 1	Crls1	1.61
10416777	Kruppel-like factor 5	Klf5	1.61
10511901	ankyrin repeat domain 6	Ankrd6	1.61
10342736	NA	NA	1.62
10338203	NA	NA	1.62
10459552	spire homolog 1 (Drosophila)	Spire1	1.62
10413174	ribosomal protein S24	Rps24	1.62
10503210	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.62
10456296	mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1	Malt1	1.62
10391103	junction plakoglobin	Jup	1.62
10343802	NA	NA	1.62
10503184	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.62
10420659	RIKEN cDNA 6330409N04 gene	6330409N04Rik	1.62
10400357	bromodomain adjacent to zinc finger domain 1A	Baz1a	1.62
10478077	Ral GTPase activating protein, beta subunit (non-catalytic)	Ralgapb	1.62
10442321	host cell factor C1 regulator 1 (XPO1-dependent)	Hcfc1r1	1.62
10353265	ribosomal protein L7	Rpl7	1.62
10499062	FH2 domain containing 1	Fhdc1	1.62
10600453	inhibitor of kappaB kinase gamma	Ikbkg	1.62
10586039	transducin-like enhancer of split 3, homolog of Drosophila E(spl)	Tle3	1.63
10560381	pregnancy-specific glycoprotein 27	Psg27	1.63
10446615	ribosomal protein S24	Rps24	1.63
10348670	arginyl aminopeptidase (aminopeptidase B)-like 1	Rnpepl1	1.63
10478022	regulation of nuclear pre-mRNA domain containing 1B	Rprd1b	1.63
10587446	myosin VI	Myo6	1.63
10407126	polo-like kinase 2 (Drosophila)	Plk2	1.63
10467068	sphingomyelin synthase 1	Sgms1	1.63
10459089	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 1	Ndst1	1.63
10589654	ALS2 C-terminal like	Als2cl	1.63
10416302	hairless	Hr	1.63
10582295	ornithine decarboxylase, structural 1	Odc1	1.63
10425211	glycine C-acetyltransferase (2-amino-3-ketobutyrate-coenzyme A ligase)	Gcat	1.64
10469289	interleukin 15 receptor, alpha chain	Il15ra	1.64
10355717	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 3	Slc23a3	1.64
10394837	similar to development and differentiation enhancing factor 2	LOC100043371	1.64
10485674	RIKEN cDNA 2700007P21 gene	2700007P21Rik	1.64
10341832	NA	NA	1.64
10417759	ubiquitin-conjugating enzyme E2E 2 (UBC4/5 homolog, yeast)	Ube2e2	1.64
10443786	phosphodiesterase 9A	Pde9a	1.64
10456579	mex3 homolog C (C. elegans)	Mex3c	1.64
10477897	discs, large homolog-associated protein 4 (Drosophila)	Dlgap4	1.64
10478219	phospholipase C, gamma 1	Plcg1	1.64
10503220	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.64
10581299	agouti related protein	AgRP	1.65
10354247	four and a half LIM domains 2	Fhl2	1.65
10415700	myotubularin related protein 6	Mtmr6	1.65
10350159	ladinin	Lad1	1.65
10395855	predicted gene 5081	Gm5081	1.65
10449000	mesothelin	Msln	1.65
10429160	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1	St3gal1	1.65
10419119	NA	NA	1.65
10345626	eukaryotic translation initiation factor 5B	Eif5b	1.65
10396800	NA	NA	1.65
10457054	zinc binding alcohol dehydrogenase, domain containing 2	Zadh2	1.65
10455346	transcription elongation regulator 1 (CA150)	Tcerg1	1.65
10459772	lipase, endothelial	Lipg	1.66

10492428	TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase	Tiparp	1.66
10516490	gap junction protein, beta 5	Gjb5	1.66
10394381	ATPase family, AAA domain containing 2B	Atad2b	1.66
10478774	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Argef2	1.66
10391052	keratin 14	Krt14	1.66
10353135	nuclear receptor coactivator 2	Ncoa2	1.66
10452538	RIKEN cDNA 1110012J17 gene	1110012J17Rik	1.66
10478997	transcription factor AP-2, gamma	Tcfap2c	1.66
10404612	ras responsive element binding protein 1	Rreb1	1.66
10489038	SCAN domain-containing 1	Scand1	1.67
10521391	acyl-Coenzyme A oxidase 3, pristanoyl	Acox3	1.67
10542522	pleckstrin homology domain containing, family A member 5	Plekha5	1.67
10351843	V-set and immunoglobulin domain containing 8	Vsig8	1.67
10468344	collagen, type XVII, alpha 1	Col17a1	1.67
10402752	RIKEN cDNA 2010107E04 gene	2010107E04Rik	1.67
10457038	NA	NA	1.67
10359235	RAS protein activator like 2	Rasal2	1.67
10426042	GRAM domain containing 4	Gramd4	1.67
10343207	NA	NA	1.68
10532819	potassium channel tetramerisation domain containing 10	Kctd10	1.68
10360764	enabled homolog (Drosophila)	Enah	1.68
10455123	protocadherin beta 19	Pcdhb19	1.68
10519555	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1B	Abcb1b	1.68
10398831	inverted formin, FH2 and WH2 domain containing	Inf2	1.68
10465649	MAP/microtubule affinity-regulating kinase 2	Mark2	1.68
10357814	zinc finger CCCH type containing 11A	Zc3h11a	1.68
10488748	CDK5 regulatory subunit associated protein 1	Cdk5rap1	1.68
10587266	glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit	Gclc	1.68
10517009	synaptotagmin-like 1	Syt11	1.68
10367919	syntaxin 11	Stx11	1.69
10476834	5'-3' exoribonuclease 2	Xrn2	1.69
10457359	membrane protein, palmitoylated 7 (MAGUK p55 subfamily member 7)	Mpp7	1.69
10531610	RasGEF domain family, member 1B	Rasgef1b	1.69
10348493	leucine rich repeat (in FLII) interacting protein 1	Lrrfip1	1.69
10535586	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1	Smurf1	1.69
10341627	NA	NA	1.69
10478169	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 35	Dhx35	1.69
10425421	family with sequence similarity 83, member F	Fam83f	1.69
10374464	sprouty-related, EVH1 domain containing 2	Spred2	1.69
10453178	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3	Map4k3	1.69
10590628	chemokine (C-C motif) receptor 3	Ccr3	1.69
10422396	serine/threonine kinase 24 (STE20 homolog, yeast)	Stk24	1.69
10457598	synovial sarcoma translocation, Chromosome 18	Ss18	1.69
10513381	ROD1 regulator of differentiation 1 (S. pombe)	Rod1	1.69
10489004	nitrogen fixation gene 1 (S. cerevisiae)	Nfs1	1.70
10400967	sine oculis-related homeobox 1 homolog (Drosophila)	Six1	1.70
10476691	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide F	Polr3f	1.70
10450996	G protein-coupled receptor 111	Gpr111	1.70
10432785	keratin 5	Krt5	1.70
10398695	MAP/microtubule affinity-regulating kinase 3	Mark3	1.70
10477970	Rous sarcoma oncogene	Src	1.70
10454030	calcium-binding tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated (fibrousheathin 2)	Cabyr	1.70
10455148	protocadherin gamma subfamily A, 12	Pcdhga12	1.70
10561335	protein kinase C, zeta	Prkcz	1.70
10580286	bestrophin 2	Best2	1.71
10428755	zinc fingers and homeoboxes 1	Zhx1	1.71
10369783	zinc finger protein 365	Zfp365	1.71
10346867	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2	Eef1b2	1.71
10605338	glucose-6-phosphate dehydrogenase X-linked	G6pdx	1.71
10479649	PRP6 pre-mRNA splicing factor 6 homolog (yeast)	Prpf6	1.71
10479550	pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor homolog (zebrafish)RIKEN cDNA 2700038C09 gene	Ppdpf	1.71
10591653	transmembrane protein 205	Tmem205	1.71
10463836	glutathione S-transferase omega 1	Gsto1	1.71
10341608	NA	NA	1.71
10422272	SRY-box containing gene 21	Sox21	1.71
10585097	NA	NA	1.72
10416256	bridging integrator 3	Bin3	1.72
10422185	ring finger protein 219	Rnf219	1.72
10398717	tRNA methyltransferase 61 homolog A (S. cerevisiae)	Trmt61a	1.72
10490838	fatty acid binding protein 5, epidermal	Fabp5	1.72
10415911	kinesin family member 13B	Kif13b	1.72
10368577	ring finger protein 217	Rnf217	1.72
10503186	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.72
10523260	shroom family member 3	Shroom3	1.73

10340458	NA	NA	1.73
10578902	NA	NA	1.73
10339741	NA	NA	1.73
10459604	RIKEN cDNA 4933403F05 gene	4933403F05Rik	1.73
10478258	lipin 3	Lpin3	1.73
10598499	NA	NA	1.73
10464672	slingshot homolog 3 (Drosophila)	Ssh3	1.73
10588495	dual specificity phosphatase 7	Dusp7	1.73
10339928	NA	NA	1.74
1059297	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 18	Slc22a18	1.74
10418251	adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1	App1	1.74
10339175	NA	NA	1.74
10440738	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1	Tiam1	1.74
10455752	sorting nexin 24	Snx24	1.74
10466606	annexin A1	Anxa1	1.74
10587323	glutathione S-transferase, alpha 1 (Ya)	Gsta1	1.74
10373740	phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1	Pik3ip1	1.74
10399677	cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 2-like	Cox7a2l	1.74
10413222	peptidylprolyl isomerase F (cyclophilin F)	Ppif	1.74
10583992	immunoglobulin superfamily, member 9B	Igsf9b	1.74
10558971	adaptor protein complex AP-2, alpha 2 subunit	Ap2a2	1.75
10400504	forkhead box A1	Foxa1	1.75
10338493	NA	NA	1.75
10339497	NA	NA	1.75
10538842	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 12	Gng12	1.75
10530310	BEN domain containing 4	Bend4	1.75
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndr1	1.75
10437687	LPS-induced TN factor	Litaf	1.75
10558515	inositol polyphosphate-5-phosphatase A	Inpp5a	1.75
10541089	RIKEN cDNA 2900097C17 gene	2900097C17Rik	1.75
10370303	adenosine deaminase, RNA-specific, B1	Adarb1	1.76
10472846	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 1	Pdk1	1.76
10399265	nuclear receptor coactivator 1	Ncoa1	1.76
10528038	a disintegrin and metallopeptidase domain 22	Adam22	1.76
10415787	potassium channel regulator	Kcng	1.76
10478967	cleavage stimulation factor, 3' pre-RNA, subunit 1	Cstf1	1.76
10347748	acyl-CoA synthetase long-chain family member 3	Acsf3	1.77
10350046	lysine (K)-specific demethylase 5B	Kdm5b	1.77
10478196	topoisomerase (DNA) I	Top1	1.77
10568436	fibroblast growth factor receptor 2	Fgfr2	1.77
10424437	NA	NA	1.77
10489831	staufer (RNA binding protein) homolog 1 (Drosophila)	Stau1	1.77
10410501	Iroquois related homeobox 1 (Drosophila)	Irx1	1.77
10429607	DNA topoisomerase 1, mitochondrial	Top1mt	1.77
10493873	small proline-rich protein 2G	Sprr2g	1.77
10476021	signal-regulatory protein alpha	Sirpa	1.77
10425321	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3	Apobec3	1.77
10547436	WNK lysine deficient protein kinase 1	Wnk1	1.77
10521337	regulator of G-protein signaling 12	Rgs12	1.77
10421012	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), alpha isoform	Ppp2r2a	1.77
10394800	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l	1.78
10587331	glutathione S-transferase, alpha 1 (Ya)	Gsta1	1.78
10418410	protein kinase C, delta	Prkcd	1.78
10584634	ubiquitin specific peptidase 2	Usp2	1.78
10478772	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Arfgef2	1.78
10489660	engulfment and cell motility 2, ced-12 homolog (C. elegans)	Elmo2	1.78
10554814	protease, serine, 23	Prss23	1.78
10500011	tuftelin 1	Tuft1	1.78
10539702	family with sequence similarity 136, member A	Fam136a	1.78
10521602	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2	Cpeb2	1.78
10479726	protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 2	Pcmt2	1.78
10394812	similar to development and differentiation enhancing factor 2	LOC100043371	1.78
10503212	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.79
10488687	p53 and DNA damage regulated 1	Pdrg1	1.79
10393926	dicarbonyl L-xylulose reductase	Dcxr	1.79
10597978	FYVE and coiled-coil domain containing 1	Fyco1	1.79
10418506	stabilin 1	Stab1	1.79
10419274	glia maturation factor, beta	Gmfb	1.79
10549655	EPS8-like 1	Eps8l1	1.79
10478983	RIKEN cDNA 2410001C21 gene	2410001C21Rik	1.79
10486988	dual oxidase maturation factor 1	Duoxa1	1.79
10445514	delta-like 2 homolog (Drosophila)	Dll2	1.79
10394770	ornithine decarboxylase, structural 1	Odc1	1.80

10401343	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9	Map3k9	1.80
10605113	L1 cell adhesion molecule	L1cam	1.80
10548437	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 17	Klra17	1.80
10488382	CD93 antigen	Cd93	1.80
10479639	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5	Dnajc5	1.80
10504094	galactose-1-phosphate uridylyl transferase	Galt	1.80
10359201	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2	Ralgps2	1.80
10552508	kallikrein related-peptidase 7 (chymotryptic, stratum corneum)	Klk7	1.80
10421269	sorbin and SH3 domain containing 3	Sorbs3	1.80
10538356	chimerin (chimaerin) 2	Chn2	1.80
10449741	salt inducible kinase 1	Sik1	1.81
10455695	serum response factor binding protein 1	Srfbp1	1.81
10415875	RIKEN cDNA 2610028A01 gene	2610028A01Rik	1.81
10558880	EPS8-like 2	Eps8l2	1.81
10572130	lipoprotein lipase	Lpl	1.81
10600403	family with sequence similarity 50, member A	Fam50a	1.81
10367945	phosphatase and actin regulator 2	Phactr2	1.81
10421003	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l	1.82
10499666	ATPase, class I, type 8B, member 2	Atp8b2	1.82
10425890	Rho GTPase activating protein 8	Arhgap8	1.82
10526931	cytochrome P450, family 2, subfamily w, polypeptide 1	Cyp2w1	1.82
10466521	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	Gcnt1	1.82
10498119	Fras1 related extracellular matrix protein 2	Frem2	1.82
10503198	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.82
10357875	B-cell translocation gene 2, anti-proliferative	Btg2	1.82
10357535	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2	Pfkfb2	1.82
10476276	mitochondrial antiviral signaling protein	Mavs	1.82
10421258	PDZ and LIM domain 2	Pdlim2	1.82
10358711	NA	NA	1.82
10394843	ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2 pseudogene	Gm16476	1.82
10485402	four jointed box 1 (Drosophila)	Fjx1	1.83
10497931	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	1.83
10378914	myosin XVIIIa	Myo18a	1.83
10344421	NA	NA	1.83
10461369	AHNAK nucleoprotein (desmoyokin)	Ahnak	1.83
10492231	mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog (yeast)-like	Med12l	1.83
10488108	ESF1, nucleolar pre-rRNA processing protein, homolog (S. cerevisiae)	Esf1	1.83
10552276	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	Ube2h	1.83
10503222	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.83
10487945	glycerophosphocholine phosphodiesterase GDE1 homolog (S. cerevisiae)	Gpcpd1	1.83
10543054	split hand/foot malformation (ectrodactyly) type 1	Shfm1	1.83
10503214	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.84
10371054	cAMP responsive element binding protein 3-like 3	Creb3l3	1.84
10478718	nuclear receptor coactivator 3	Ncoa3	1.84
10503218	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.84
10427877	predicted gene, ENSMUSG00000072643	ENSMUSG00000072643	1.84
10477994	catenin, beta like 1	Cttnbl1	1.84
10338545	NA	NA	1.85
10457853	INO80 complex subunit C	Ino80c	1.85
10413018	RIKEN cDNA 2310021P13 gene	2310021P13Rik	1.85
10606939	ribosomal protein S4, X-linked	Rps4x	1.85
10543686	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	Ube2h	1.85
10392347	phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1	Pitpnc1	1.86
10478754	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Argef2	1.86
10348354	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9	Ugt1a9	1.86
10415513	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 4	Parp4	1.86
10513592	WD repeat domain 31	Wdr31	1.86
10455647	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8	Tnfai8	1.86
10530059	sel-1 suppressor of lin-12-like 3 (C. elegans)	Sel1l3	1.86
10478341	intraflagellar transport 52 homolog (Chlamydomonas)	Ift52	1.86
10455784	GRAM domain containing 3	Gramd3	1.86
10550706	NA	NA	1.86
10414218	RIKEN cDNA 4930503E14 gene	4930503E14Rik	1.87
10395849	paired box gene 9	Pax9	1.87
10454015	tetratricopeptide repeat domain 39C	Ttc39c	1.87
10376899	tripartite motif-containing 16	Trim16	1.87
10489569	phospholipid transfer protein	Pltp	1.87
10356172	phosphotyrosine interaction domain containing 1	Pid1	1.87
10404380	dual specificity phosphatase 22	Dusp22	1.87
10560356	NA	NA	1.88
10344633	transcription elongation factor A (SII) 1	Tcea1	1.88
10425240	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing -like 1	Micall1	1.88

10355456	melanoregulin	Mreg	1.88
10476252	cell division cycle 25 homolog B (S. pombe)	Cdc25b	1.88
10597575	phospholipase C, delta 1	Plcd1	1.89
10590918	angiomin-like 1	Amotl1	1.89
10595680	TBC1 domain family, member 2B	Tbc1d2b	1.89
10493803	S100 calcium binding protein A3	S100a3	1.89
10520362	insulin induced gene 1	Insig1	1.89
10557326	interleukin 4 receptor, alpha	Il4ra	1.89
10454154	desmoglein 3	Dsg3	1.89
10599576	pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor homolog (zebrafish)RIKEN cDNA 2700038C09 gene	Ppdpf	1.89
10579602	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 3	B3gnt3	1.90
10455738	sorting nexin 2	Snx2	1.90
10519488	tubulin, beta 2C	Tubb2c	1.90
10338407	NA	NA	1.90
10403253	ribosomal protein S4, X-linked	Rps4x	1.90
10519886	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3C	Sema3c	1.90
10339293	NA	NA	1.90
10550274	Meis homeobox 3	Meis3	1.90
10442616	hydroxyacyl glutathione hydrolase	Hagh	1.90
10547521	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1	Atp6v1e1	1.90
10345423	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 2	Plekhb2	1.90
10545588	hexokinase 2	Hk2	1.91
10414250	RIKEN cDNA 4930503E14 gene	4930503E14Rik	1.91
10355806	tubulin, alpha 4A	Tuba4a	1.91
10562251	sodium channel, voltage-gated, type I, beta	Scn1b	1.91
10542757	serine/threonine kinase 38 like	Stk38l	1.91
10528877	limb region 1	Lmbr1	1.91
10581824	fatty acid 2-hydroxylase	Fa2h	1.91
10402783	AHNAK nucleoprotein 2	Ahna2	1.91
10504234	unc-13 homolog B (C. elegans)	Unc13b	1.91
10339283	NA	NA	1.92
10503196	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.92
10419132	predicted gene 10375	Gm10375	1.92
10419128	predicted gene 10375	Gm10375	1.92
10593460	RIKEN cDNA 4833427G06 gene	4833427G06Rik	1.92
10343218	NA	NA	1.92
10568586	family with sequence similarity 53, member B	Fam53b	1.92
10445061	ring finger protein 39	Rnf39	1.92
10503216	chromodomain helicase DNA binding protein 7	Chd7	1.93
10483410	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11	Abcb11	1.93
10578045	neuregulin 1	Nrg1	1.93
10528880	limb region 1	Lmbr1	1.94
10520946	phospholipase B1	Plb1	1.94
10400304	EGL nine homolog 3 (C. elegans)	Egl3	1.94
10529375	Max dimerization protein 4	Mxd4	1.94
10528238	putative homeodomain transcription factor 2	Phtf2	1.94
10527233	cytohesin 3	Cy3	1.94
10488929	eukaryotic translation initiation factor 6	Eif6	1.94
10339814	NA	NA	1.94
10446739	CAP-GLY domain containing linker protein family, member 4	Clip4	1.95
10428302	Kruppel-like factor 10	Klf10	1.95
10419116	predicted gene 10375	Gm10375	1.95
10418096	discs, large homolog 5 (Drosophila)	Dlg5	1.95
10581455	epithelial splicing regulatory protein 2	Esrp2	1.95
10421672	RIKEN cDNA 120001118 gene	120001118Rik	1.96
10415857	family with sequence similarity 167, member A	Fam167a	1.96
10384044	myosin, light polypeptide 7, regulatory	Myl7	1.96
10562663	ribosomal protein S4, X-linked	Rps4x	1.96
10378802	bleomycin hydrolase	Blmh	1.97
10442083	NA	NA	1.97
10568930	RIKEN cDNA 1810014F10 gene	1810014F10Rik	1.97
10560190	EH-domain containing 2	Ehd2	1.97
10392056	cytochrome b-561	Cyb561	1.97
10578222	deleted in liver cancer 1	Dlc1	1.97
10502823	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily B, member 4	Dnajb4	1.97
10479362	ribosomal protein S21	Rps21	1.98
10355266	LanC (bacterial lantibiotic synthetase component C)-like 1	Lancl1	1.98
10534301	predicted gene 52	Gm52	1.99
10488982	copine I	Cpne1	1.99
10585186	RIKEN cDNA 1600029D21 gene	1600029D21Rik	1.99
10408629	RIKEN cDNA 1300014I06 gene	1300014I06Rik	1.99

		6Rik	
10392739	sidekick homolog 2 (chicken)	Sdk2	1.99
10419140	predicted gene 10375	Gm10375	1.99
10543448	Wiskott-Aldrich syndrome-like (human)	Wasl	2.00
10460841	NA	NA	2.00
10560655	basal cell adhesion molecule	Bcam	2.00
10593225	zinc finger and BTB domain containing 16	Zbtb16	2.00
10494889	DENN/MADD domain containing 2C	Dennd2c	2.00
10376832	adenosine A2b receptor	Adora2b	2.00
10544417	Eph receptor A1	Epha1	2.00
10484357	ribosomal protein S4, X-linked	Rps4x	2.00
10578123	RNA binding protein gene with multiple splicing	Rbpms	2.00
10407792	G protein-coupled receptor 137B, pseudogene	Gpr137b-ps	2.00
10439566	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit A	Atp6v1a	2.01
10355567	transmembrane BAX inhibitor motif containing 1	Tmbim1	2.01
10443332	peroxisome proliferator activator receptor delta	Ppard	2.01
10547540	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 3	Mical3	2.01
10584142	E26 avian leukemia oncogene 1, 5' domain	Ets1	2.01
10517808	peptidyl arginine deiminase, type III	Padi3	2.01
10594277	progesterin and adipoQ receptor family member V	Paqr5	2.02
10445826	molybdenum cofactor synthesis 1	Mocs1	2.02
10569038	anoctamin 9	Ano9	2.02
10572693	Janus kinase 3	Jak3	2.02
10405216	spleen tyrosine kinase	Sykb	2.03
10443408	mitogen-activated protein kinase 13	Mapk13	2.03
10504294	RUN and SH3 domain containing 2	Rusc2	2.03
10493798	S100 calcium binding protein A16	S100a16	2.03
10454786	catenin (cadherin associated protein), alpha 1	Ctnna1	2.04
10540860	autophagy-related 7 (yeast)	Atg7	2.04
10477361	EF-hand calcium binding domain 8	Efcab8	2.04
10414065	annexin A8	Anxa8	2.04
10573549	F-box and WD-40 domain protein 9	Fbxw9	2.05
10490690	uridine-cytidine kinase 1-like 1	Uckl1	2.05
10440333	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 2	Speer2	2.05
10448034	delta-like 1 (Drosophila)	Dll1	2.05
10483025	RNA binding motif, single stranded interacting protein 1	Rbms1	2.05
10417561	family with sequence similarity 107, member A	Fam107a	2.06
10551638	lectin, galactose binding, soluble 7	Lgals7	2.06
10551998	NA	NA	2.06
10504417	histidine rich carboxyl terminus 1	Hrct1	2.06
10429691	family with sequence similarity 83, member H	Fam83h	2.06
10480628	tubulin, beta 2C	Tubb2c	2.06
10453272	zinc finger protein 36, C3H type-like 2	Zfp36l2	2.06
10376803	family with sequence similarity 83, member G	Fam83g	2.07
10606075	ribosomal protein S4, X-linked	Rps4x	2.07
10550980	Ly6/Plaur domain containing 3	Lypd3	2.07
10526459	RAS p21 protein activator 4	Rasa4	2.07
10416464	zinc finger CCCH type containing 13	Zc3h13	2.08
10476648	destrin	Dstn	2.08
10455135	protocadherin beta 21	Pcdhb21	2.08
10405211	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma	Gadd45g	2.08
10558795	plakophilin 3	Pkp3	2.08
10567010	dickkopf homolog 3 (Xenopus laevis)	Dkk3	2.09
10455112	protocadherin beta 17	Pcdhb17	2.09
10589511	SREBF chaperone	Scap	2.09
10345203	polyamine oxidase (exo-N4-amino)	Paox	2.09
10537102	exocyst complex component 4	Exoc4	2.09
10349782	NUAK family, SNF1-like kinase, 2	Nuak2	2.09
10352957	regulator of G-protein signaling 20	Rgs20	2.10
10478487	SYS1 Golgi-localized integral membrane protein homolog (S. cerevisiae)	Sys1	2.10
10504534	FERM and PDZ domain containing 1	Frmpd1	2.10
10471535	family with sequence similarity 129, member B	Fam129b	2.10
10455118	protocadherin beta 18	Pcdhb18	2.10
10470446	retinoid X receptor alpha	Rxra	2.10
10470014	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2	Entpd2	2.10
10419111	predicted gene 10375	Gm10375	2.10
10389025	myosin ID	Myo1d	2.11
10394288	intersectin 2	Itsn2	2.12
10574259	G protein-coupled receptor 56	Gpr56	2.12
10355141	Kruppel-like factor 7 (ubiquitous)	Klf7	2.12
10365344	t-complex 11 (mouse) like 2	Tcp11l2	2.12
10399540	PQ loop repeat containing	Pqlc3	2.12
10575763	giant axonal neuropathy	Gan	2.13
10381122	FK506 binding protein 10	Fkbp10	2.13
10369932	sushi domain containing 2	Susd2	2.13
10545130	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	Gadd45a	2.13

10593740	WD repeat domain 61	Wdr61	2.13
10502284	tet oncogene family member 2	Tet2	2.13
10478401	tocopherol (alpha) transfer protein-like	Ttpal	2.14
10554586	RIKEN cDNA 4833418N17 gene	4833418N17Rik	2.15
10460833	EH-domain containing 1	Ehd1	2.15
10497673	zinc finger matrin type 3	Zmat3	2.15
10346551	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	2.16
10396278	dishevelled associated activator of morphogenesis 1	Daam1	2.16
10340125	NA	NA	2.16
10349108	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 5	Serpnb5	2.17
10420155	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 1	Dhrs1	2.17
10572146	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit B2	Atp6v1b2	2.17
10340279	NA	NA	2.17
10456988	par-6 partitioning defective 6 homolog gamma (C. elegans)	Pard6g	2.18
10603252	La ribonucleoprotein domain family, member 4	Larp4	2.18
10491962	forkhead box O1	Foxo1	2.19
10510884	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	2.19
10564177	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.19
10351588	poliovirus receptor-related 4	Pvr14	2.19
10513362	NA	NA	2.20
10432780	keratin 6A	Krt6a	2.20
10380116	ring finger protein 43	Rnf43	2.20
10351298	G protein-coupled receptor 161	Gpr161	2.21
10468311	SH3 and PX domains 2A	Sh3pxd2a	2.22
10347291	chemokine (C-X-C motif) receptor 2	Cxcr2	2.22
10466745	tight junction protein 2	Tjp2	2.22
10545827	RAB11 family interacting protein 5 (class I)	Rab11fip5	2.22
10360684	epoxide hydrolase 1, microsomal	Ephx1	2.22
10442327	claudin 6	Cldn6	2.23
10585214	crystallin, alpha B	Cryab	2.23
10586781	myosin IE	Myo1e	2.23
10585942	GRAM domain containing 2	Gramd2	2.24
10587315	glutathione S-transferase, alpha 4	Gsta4	2.24
10477022	syndecan binding protein (syntenin) 2	Sdcbp2	2.24
10551218	cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 9	Cyp2b9	2.24
10512791	TBC1 domain family, member 2	Tbc1d2	2.24
10575926	ATPase, Ca++ transporting, type 2C, member 2	Atp2c2	2.25
10457669	desmocollin 3	Dsc3	2.25
10445678	expressed sequence Al661453	Al661453	2.25
10348299	NA	NA	2.25
10564527	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2	Nr2f2	2.25
10513164	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.26
10426835	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog B (Drosophila)	Dip2b	2.26
10432682	keratin 80	Krt80	2.26
10399360	ras homolog gene family, member B	Rhob	2.27
10584615	poliovirus receptor-related 1	Pvr11	2.27
10438907	glycoprotein 5 (platelet)	Gp5	2.27
10472022	LY6/PLAUR domain containing 6B	Lypd6b	2.28
10494804	calsequestrin 2	Casq2	2.28
10483249	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide e N-acetylgalactosaminyltransferase 3	Galnt3	2.28
10554034	LAG1 homolog, ceramide synthase 3	Lass3	2.28
10396402	protein kinase C, eta	Prkch	2.29
10542872	ribosomal protein S4, Y-linked 2	Rps4y2	2.29
10590445	SNF related kinase	Snrk	2.29
10469828	pleckstrin and Sec7 domain containing 4	Psd4	2.29
10341737	NA	NA	2.30
10368888	forkhead box O3	Foxo3	2.30
10402096	tetratricopeptide repeat domain 7B	Ttc7b	2.31
10511290	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 18	Tnfrsf18	2.32
10419578	N-myc downstream regulated gene 2	Ndrp2	2.32
10369835	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein-like	Phyhip1	2.33
10342156	NA	NA	2.33
10422436	dedicator of cytokinesis 9	Dock9	2.33
10463200	dihydrodipicolinate synthase-like, mitochondrial	Dhdpsl	2.34
10346562	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	2.34
10393197	envoplakin	Evpl	2.35
10411274	synaptic vesicle glycoprotein 2c	Sv2c	2.36
10530819	HOP homeobox	Hopx	2.36
10479510	NA	NA	2.37
10499655	interleukin 6 receptor, alpha	Il6ra	2.38
10530692	kinase insert domain protein receptor	Kdr	2.38
10431935	adhesion molecule with Ig like domain 2	Amigo2	2.39
10519747	sema domain, immunoglobulin domain (lg), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3E	Sema3e	2.39
10475456	dual oxidase 1	Duox1	2.39
10402835	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 14	Nudt14	2.40
10471154	argininosuccinate synthetase 1	Ass1	2.40

10499412	RAB25, member RAS oncogene family	Rab25	2.41
10339785	NA	NA	2.41
10407803	G protein-coupled receptor 137B	Gpr137b	2.41
10363541	argininosuccinate synthetase 1	Ass1	2.41
10494016	thioesterase superfamily member 5	Them5	2.42
10558441	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase	Mgmt	2.42
10477717	protein C receptor, endothelial	Procr	2.43
10348244	inositol polyphosphate-5-phosphatase D	Inpp5d	2.43
10360806	calpain 2	Capn2	2.43
10489368	fat storage-inducing transmembrane protein 2	Fitm2	2.45
10564290	Kruppel-like factor 13	Klf13	2.45
10456378	chromatin modifying protein 1B	Chmp1b	2.45
10460085	CNDP dipeptidase 2 (metallopeptidase M20 family)	Cndp2	2.45
10376490	wingless-type MMTV integration site 9A	Wnt9a	2.46
10458033	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 4	Stard4	2.46
10457071	cytochrome b-5	Cyb5	2.46
10395702	A kinase (PRKA) anchor protein 6	Akap6	2.46
10447602	ezrin	Ezr	2.47
10358713	RIKEN cDNA 1700025G04 gene	1700025G04Rik	2.47
10606989	TSC22 domain family, member 3	Tsc22d3	2.47
10476301	spermine oxidase	Smox	2.47
10564237	NA	NA	2.47
10529671	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9	Slc2a9	2.47
10401473	aldehyde dehydrogenase family 6, subfamily A1	Aldh6a1	2.49
10394862	ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2	Asap2	2.49
10483023	RNA binding motif, single stranded interacting protein 1	Rbms1	2.49
10345409	NA	NA	2.49
10499378	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4A	Sema4a	2.49
10388824	forkhead box N1	Foxn1	2.50
10404965	ring finger protein 144B	Rnf144b	2.51
10533729	vacuolar protein sorting 37B (yeast)	Vps37b	2.51
10386376	wingless-related MMTV integration site 3A	Wnt3a	2.51
10458340	heparin-binding EGF-like growth factor	Hbegf	2.51
10564539	multiple C2 domains, transmembrane 2	Mctp2	2.52
10605919	praja1, RING-H2 motif containing	Pja1	2.52
10546659	NA	NA	2.52
10396699	farnesyltransferase, CAAX box, beta	Fntb	2.52
10513158	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.52
10478907	par-6 (partitioning defective 6) homolog beta (C. elegans)	Pard6b	2.52
10513152	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.53
10360522	adenylosuccinate synthetase, non muscle	Adss	2.53
10412624	PX domain containing serine/threonine kinase	Pxx	2.53
10445241	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 21	Tnfrsf21	2.53
10564161	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564183	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564205	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564187	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564195	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564193	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564179	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564163	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564173	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564167	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564201	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564199	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564189	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564207	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564185	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564191	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564171	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564181	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564197	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10564175	small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	Snord116	2.54
10474373	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 4	Kcna4	2.55
10513154	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.55
10380566	phosphatase, orphan 1	Phospho1	2.55
10454310	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1	Galnt1	2.55
10368675	myristoylated alanine rich protein kinase C substrate	Marcks	2.55
10408975	kinesin family member 13A	Kif13a	2.56
10510874	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	2.56
10343037	NA	NA	2.56
10548146	TEA domain family member 4	Tead4	2.56
10588855	macrophage stimulating 1 (hepatocyte growth factor-like)	Mst1	2.57
10341831	NA	NA	2.57
10463945	dual specificity phosphatase 5	Dusp5	2.57

10457007	PQ loop repeat containing 1	Pqlc1	2.61
10582310	mevalonate (diphospho) decarboxylase	Mvd	2.61
10460057	teashirt zinc finger family member 1	Tshz1	2.61
10469457	plexin domain containing 2	Plxdc2	2.61
10592719	OAF homolog (Drosophila)	Oaf	2.62
10435789	NA	NA	2.62
10507137	PDZK1 interacting protein 1	Pdzk1ip1	2.63
10594802	family with sequence similarity 63, member B	Fam63b	2.63
10547553	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 3	Mical3	2.63
10483626	distal-less homeobox 2	Dlx2	2.64
10608712	trimethyllysine hydroxylase, epsilon	Tmlhe	2.64
10438272	proline dehydrogenase	Prodh	2.65
10341334	NA	NA	2.65
10468253	5'-nucleotidase, cytosolic II	Nt5c2	2.66
10457686	desmocollin 2	Dsc2	2.66
10567299	inositol 1,4,5-triphosphate receptor interacting protein-like 2	Itpripl2	2.66
10340952	NA	NA	2.67
10597531	RNA binding motif, single stranded interacting protein	Rbms3	2.67
10438815	RIKEN cDNA 1600021P15 gene	1600021P 15Rik	2.68
10534945	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 13	Cyp3a13	2.69
10463389	paired box gene 2	Pax2	2.69
10556302	adenosine monophosphate deaminase 3	Ampd3	2.69
10371220	guanine nucleotide binding protein, alpha 15	Gna15	2.71
10360398	interferon activated gene 202B	Ifi202b	2.71
10361956	microtubule-associated protein 7	Mtap7	2.73
10606495	premature ovarian failure 1B	Pof1b	2.74
10567106	ribosomal protein S4, Y-linked 2	Rps4y2	2.75
10544148	jumonji C domain-containing histone demethylase 1 homolog D (S. cerevisiae)	Jhdm1d	2.75
10385271	cyclin G1	Ccng1	2.76
10389022	myosin ID	Myo1d	2.77
10434815	transformation related protein 63	Trp63	2.77
10340424	NA	NA	2.77
10513160	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.78
10513141	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.80
10347036	microtubule-associated protein 2	Mtap2	2.81
10603099	c-fos induced growth factor	Figf	2.82
10468309	RIKEN cDNA 2310014D11 gene	2310014D 11Rik	2.82
10350753	glutamate-ammonia ligase (glutamine synthetase)	Glul	2.82
10406551	single-stranded DNA binding protein 2	Ssbp2	2.83
10593035	transmembrane protease, serine 4	Tmprss4	2.84
10510260	natriuretic peptide precursor type B	Nppb	2.86
10408928	heat shock protein 1	Hspb1	2.86
10358124	plakophilin 1	Pkp1	2.86
10438347	T-box 1	Tbx1	2.86
10368886	NA	NA	2.87
10526410	heat shock protein 1	Hspb1	2.87
10539960	NA	NA	2.87
10474793	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6	Pak6	2.87
10456346	SEC11 homolog C (S. cerevisiae)	Sec11c	2.88
10513166	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.88
10596637	mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3	Mapkapk3	2.88
10459510	NA	NA	2.89
10546631	FERM domain containing 4B	Frdm4b	2.89
10510876	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	2.90
10456140	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2	Sh3tc2	2.90
10565962	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 2	P2ry2	2.91
10390519	plexin domain containing 1	Plxdc1	2.91
10591522	adaptor protein complex AP-1, mu 2 subunit	Ap1m2	2.93
10362201	connective tissue growth factor	Ctgf	2.93
10435712	CD80 antigen	Cd80	2.94
10572635	stratifin	Sfn	2.94
10449756	NA	NA	2.95
10544150	jumonji C domain-containing histone demethylase 1 homolog D (S. cerevisiae)	Jhdm1d	2.95
10512129	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 1	B4galt1	2.96
10384223	insulin-like growth factor binding protein 3	Igfbp3	2.96
10480849	ficolin A	Fcna	2.96
10466735	family with sequence similarity 189, member A2	Fam189a2	2.97
10542764	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 2	Arntl2	2.97
10509526	kinesin family member 17	Kif17	2.97
10513145	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	2.98
10460259	NA	NA	2.98
10574532	carboxylesterase 2	Ces2	2.98
10456357	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	Pmaip1	2.98
10478897	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	Ptpn1	2.99
10416850	sciellin	Scel	3.00

10377588	SRY-box containing gene 15	Sox15	3.00
10458323	NA	NA	3.01
10460253	NA	NA	3.01
10567316	transmembrane channel-like gene family 7	Tmc7	3.02
10341932	NA	NA	3.03
10390860	keratin 23	Krt23	3.07
10553833	neclin	Ndn	3.07
10449452	FK506 binding protein 5	Fkbp5	3.08
10352439	sushi domain containing 4	Susd4	3.08
10506201	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	Ror1	3.08
10349157	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 2	Serpnb2	3.10
10416505	potassium channel tetramerisation domain containing 4	Kctd4	3.12
10361265	NA	NA	3.13
10387536	CD68 antigen	Cd68	3.13
10431210	wingless-related MMTV integration site 7B	Wnt7b	3.15
10395925	melanoma inhibitory activity 2	Mia2	3.15
10481272	RIKEN cDNA 1700007K13 gene	1700007K13Rik	3.17
10434758	beta galactoside alpha 2,6 sialyltransferase 1	St6gal1	3.18
10382625	lethal giant larvae homolog 2 (Drosophila)	Lgl2	3.18
10481210	vav 2 oncogene	Vav2	3.18
10513162	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3	3.19
10398052	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3H	Serpina3h	3.19
10510882	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	3.22
10366346	pleckstrin homology-like domain, family A, member 1	Phlda1	3.22
10449284	dual specificity phosphatase 1	Dusp1	3.24
10525955	frizzled homolog 10 (Drosophila)	Fzd10	3.24
10357604	inhibitor of kappaB kinase epsilon	Ikbke	3.25
10374453	glutamate-ammonia ligase (glutamine synthetase)	Glul	3.26
10489190	bladder cancer associated protein homolog (human)	Bicap	3.27
10397763	RIKEN cDNA 9030617O03 gene	9030617O03Rik	3.27
10399421	v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived (avian)	Mycn	3.28
10500469	phosphodiesterase 4D interacting protein (myomegalin)	Pde4dip	3.30
10355312	IKAROS family zinc finger 2	Ikzf2	3.34
10489961	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 2	Nfatc2	3.34
10379344	NA	NA	3.34
10464202	von Willebrand factor A domain containing 2	Vwa2	3.35
10459241	actin filament associated protein 1-like 1	Afap11	3.36
10432957	integrin beta 7	Itgb7	3.37
10565204	basonuclin 1	Bnc1	3.38
10458569	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1	Nr3c1	3.41
10405179	sphingosine-1-phosphate receptor 3	S1pr3	3.42
10555197	microtubule-associated protein 6	Mtap6	3.42
10347277	insulin-like growth factor binding protein 2	Igfbp2	3.42
10365891	transmembrane and coiled coil domains 3	Tmcc3	3.46
10394954	grainyhead-like 1 (Drosophila)	Grhl1	3.46
10471655	gelsolin	Gsn	3.47
10389177	matrix metalloproteinase 28 (epilysin)	Mmp28	3.47
10368970	PR domain containing 1, with ZNF domain	Prdm1	3.48
10402490	RIKEN cDNA 4831426I19 gene	4831426I19Rik	3.48
10452815	xanthine dehydrogenase	Xdh	3.48
10343724	NA	NA	3.51
10414360	lectin, galactose binding, soluble 3	Lgals3	3.52
10468795	RAB11 family interacting protein 2 (class I)	Rab11fip2	3.53
10608638	killer cell lectin-like receptor subfamily A member 33	Klra33	3.53
10381049	Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF)-like 1	Rapgef1	3.53
10465314	calpain 1	Capn1	3.54
10464999	cystatin E/M	Cst6	3.54
10475532	sulfide quinone reductase-like (yeast)	Sqrdl	3.55
10529497	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 1	Sh3tc1	3.59
10397346	FBJ osteosarcoma oncogene	Fos	3.59
10443367	RIKEN cDNA E230001N04 gene	E230001N04Rik	3.59
10457022	myelin basic protein	Mbp	3.60
10543791	podocalyxin-like	Podxl	3.61
10597182	neurobeachin-like 2	Nbeal2	3.61
10405587	transforming growth factor, beta induced	Tgfb1	3.62
10458709	predicted gene 94	Gm94	3.66
10460585	fos-like antigen 1	Fosl1	3.67
10510886	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	3.68
10342942	NA	NA	3.69
10508800	hypothetical gene LOC433762	LOC433762	3.70
10573865	hypothetical gene LOC433762	LOC433762	3.70

10588731	macrophage stimulating 1 receptor (c-met-related tyrosine kinase)	Mst1r	3.74
10439710	pleckstrin homology-like domain, family B, member 2	Phldb2	3.75
10345411	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 4	Arhgef4	3.76
10467115	ankyrin repeat domain 22	Ankrd22	3.77
10383109	caspase recruitment domain family, member 14	Card14	3.80
10584870	transmembrane protease, serine 13	Tmprss13	3.80
10495781	breast cancer anti-estrogen resistance 3	Bcar3	3.83
10415392	leukotriene B4 receptor 1	Ltb4r1	3.84
10594800	family with sequence similarity 63, member B	Fam63b	3.84
10541260	cat eye syndrome chromosome region, candidate 2 homolog (human)	Cecr2	3.87
10397633	fibronectin leucine rich transmembrane protein 2	Flrt2	3.88
10352448	dual specificity phosphatase 10	Dusp10	3.88
10570644	predicted gene 6040	Gm6040	3.89
10600936	ephrin B1	Efnb1	3.91
10340419	NA	NA	3.95
10410776	NA	NA	3.97
10348451	chemokine (C-X-C motif) receptor 7	Cxcr7	3.99
10464594	cDNA sequence BC021614	BC021614	4.00
10401149	pleckstrin 2	Plek2	4.01
10472097	formin-like 2	Fmnl2	4.02
10345404	RIKEN cDNA C230030N03 gene	C230030N03Rik	4.03
10510880	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	4.05
10469571	NA	NA	4.10
10548038	neurotrophin 3	Ntf3	4.15
10571344	DNA segment, Chr 8, ERATO Doi 82, expressed	D8Ert82e	4.16
10495896	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, delta	Camk2d	4.20
10357158	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog B (ras related)	Ralb	4.22
10374777	epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	Efemp1	4.24
10426425	PDZ domain containing RING finger 4	Pdzrn4	4.26
10493794	S100 calcium binding protein A14	S100a14	4.27
10462565	lipase, family member N	Lipn	4.28
10359861	microsomal glutathione S-transferase 3	Mgst3	4.33
10494428	thioredoxin interacting protein	Txnip	4.35
10408861	RIKEN cDNA 9530008L14 gene	9530008L14Rik	4.41
10420957	PTK2 protein tyrosine kinase 2 beta	Ptk2b	4.42
10375058	hemoglobin alpha, adult chain 2	Hba-a2	4.44
10468691	actin-binding LIM protein 1	Ablim1	4.44
10563377	sulfotransferase family, cytosolic, 2B, member 1	Sult2b1	4.52
10349174	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 8	Serpinh8	4.52
10349562	expressed sequence AA986860	AA986860	4.55
10349569	NA	NA	4.56
10391013	keratin 13	Krt13	4.56
10582322	snail homolog 3 (Drosophila)	Snai3	4.59
10550482	IGF-like family member 3	Igf3	4.61
10345406	NA	NA	4.61
10565596	NA	NA	4.64
10480035	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3	Pfkfb3	4.69
10600093	zinc finger protein 185	Zfp185	4.72
10548504	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 8	Klra8	4.74
10608686	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 19	Klra19	4.74
10600044	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 3 (transmembrane)	Prrg3	4.79
10379765	HNF1 homeobox B	Hnf1b	4.79
10561128	cytochrome P450, family 2, subfamily s, polypeptide 1	Cyp2s1	4.83
10469786	interleukin 1 family, member 9	Il1f9	4.84
10375051	hemoglobin alpha, adult chain 1	Hba-a1	4.84
10415388	leukotriene B4 receptor 2	Ltb4r2	4.99
10535174	transmembrane protein 184a	Tmem184a	4.99
10357488	CD55 antigen	Cd55	5.04
10349953	chitinase 1 (chitotriosidase)	Chit1	5.07
10459288	adrenergic receptor, beta 2	Adrb2	5.10
10443463	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Cdkn1a	5.13
10493864	small proline-rich protein 2D	Sprr2d	5.16
10503259	transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1	Trp53inp1	5.16
10373515	sulfite oxidase	Suox	5.16
10509273	NA	NA	5.17
10605051	three prime repair exonuclease 2	Trex2	5.17
10477649	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	Acsc2	5.30
10483000	integrin beta 6	Itgb6	5.32
10342914	NA	NA	5.33
10357155	inhibin beta-B	Inhbb	5.49
10510878	multiple EGF-like-domains 6	Megf6	5.56
10552044	dermokine	Dmkn	5.65
10454077	TAF4B RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	Taf4b	5.71
10449775	Notch gene homolog 3 (Drosophila)	Notch3	5.72

10584604	tripartite motif-containing 29	Trim29	5.73
10377215	growth arrest specific 7	Gas7	5.75
10561702	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily K, member 6	Kcnk6	5.75
10554521	phosphodiesterase 8A	Pde8a	5.76
10397112	papilin, proteoglycan-like sulfated glycoprotein	Papln	5.89
10559509	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 5	Cdc42ep5	5.90
10385384	NIPA-like domain containing 4	Nipal4	5.93
10416273	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein	Phyhip	6.03
10539957	vomer nasal 1 receptor, B4	V1rb4	6.28
10351400	family with sequence similarity 78, member B	Fam78b	6.29
10396454	synaptotagmin XVI	Syt16	6.30
10347497	wingless related MMTV integration site 10a	Wnt10a	6.33
10491952	microsomal glutathione S-transferase 2	Mgst2	6.34
10471247	allograft inflammatory factor 1-like	Aif1l	6.36
10487447	mal, T-cell differentiation protein-like	Mall	6.54
10522368	NIPA-like domain containing 1	Nipal1	6.56
10499545	ephrin A3	Efna3	6.63
10488378	thrombomodulin	Thbd	6.73
10560366	pregnancy-specific glycoprotein 28	Psg28	6.74
10349571	Fc receptor, IgA, IgM, high affinity	Fcamr	6.75
10581992	avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (v-maf) AS42 oncogene homolog	Maf	6.77
10424662	prostate stem cell antigen	Psca	6.82
10481518	prostaglandin E synthase	Ptges	6.92
10399691	inhibitor of DNA binding 2	Id2	6.99
10565255	RIKEN cDNA 9930013L23 gene	9930013L23Rik	6.99
10470101	chloride intracellular channel 3	Clic3	7.10
10599348	glutamate receptor, ionotropic, AMPA3 (alpha 3)	Gria3	7.17
10437516	periplakin	Ppl	7.28
10396840	retinol dehydrogenase 12	Rdh12	7.35
10405693	death associated protein kinase 1	Dapk1	7.65
10502638	chloride channel calcium activated 5	Clca5	7.67
10420114	transglutaminase 1, K polypeptide	Tgm1	7.74
10509267	wingless-related MMTV integration site 4	Wnt4	7.77
10487937	prokineticin receptor 2	Prokr2	7.78
10459262	actin binding LIM protein family, member 3	Ablim3	8.03
10523506	bone morphogenetic protein 3	Bmp3	8.14
10439500	uropod 1B	Upk1b	8.41
10546233	vomer nasal 1 receptor, A5	V1ra5	8.43
10484389	tissue factor pathway inhibitor	Tfpi	8.50
10489759	sulfatase 2	Sulf2	8.51
10366546	carboxypeptidase M	Cpm	8.56
10512156	aquaporin 3	Aqp3	8.57
10440019	transmembrane protein 45a	Tmem45a	8.57
10377550	transformation related protein 53	Trp53	8.94
10537026	carboxypeptidase A4	Cpa4	9.33
10352867	plexin A2	Plxna2	9.54
10391061	keratin 16	Krt16	9.75
10408402	prolactin family 8, subfamily a, member 1	Prl8a1	9.78
10526452	RIKEN cDNA 2310043J07 gene	2310043J07Rik	9.93
10531009	transmembrane protease, serine 11b N terminal like	Tmprss11b nl	10.24
10378793	transmembrane and immunoglobulin domain containing 1	Tmigd1	10.25
10521471	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), gamma isoform	Ppp2r2c	10.65
10570741	defensin beta 1	Defb1	11.47
10475324	creatine kinase, mitochondrial 1, ubiquitous	Ckmt1	11.85
10523168	epithelial mitogen	Epgn	12.52
10408395	prolactin family8, subfamily a, member 9	Prl8a9	13.03
10466976	glycine decarboxylase	Gldc	13.67
10357553	interleukin 24	Il24	14.54
10594758	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 3, mucin type	Gcnt3	14.59
10574572	RIKEN cDNA 2210023G05 gene	2210023G05Rik	14.78
10404439	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9b	Serpnb9b	15.39
10427052	keratin 7	Krt7	15.67
10578880	tolloid-like	Tll1	16.91
10552037	suprabasin	Sbsn	16.95
10499904	involucrin	Ivl	18.88
10500780	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 5	Nr1h5	19.52
10391036	keratin 19	Krt19	20.33
10493882	small proline-rich protein 2J, pseudogene	Sprr2j-ps	20.38
10355343	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12	Abca12	21.02
10464400	RIKEN cDNA E330013P04 gene	E330013P04Rik	21.57
10531724	placenta-specific 8	Plac8	23.76
10500796	NA	NA	24.65

10499891	small proline-rich protein 1B	Sprr1b	24.77
10472538	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9	Dhrs9	26.79
10574560	RIKEN cDNA 2310038E17 gene	2310038E 17Rik	27.34
10601044	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	Gdpd2	30.29
10390850	keratin 20	Krt20	37.40
10574545	carboxylesterase 5	Ces5	39.83
10505438	orosomucoid 1	Orm1	40.37
10476545	serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 3	Sptlc3	43.79
10552064	keratinocyte differentiation associated protein	Krtdap	88.77

Tabla S2.- Genes expresados diferencialmente (997) entre células myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (690) y en azul las sondas con expresión disminuida (307).

Identificación de la sonda	Nombre del gen	Símbolo del gen	Incremento en expresión
10416155	potassium channel tetramerisation domain containing 9	Kctd9	4.05
10507894	Ras-related GTP binding C	Rragc	3.97
10572596	RIKEN cDNA 5430437P03 gene	5430437P 03Rik	3.91
10490028	zinc finger protein 64	Zfp64	3.69
10460585	fos-like antigen 1	Fos1	3.69
10458478	FCH and double SH3 domains 1	Fchsdl	3.60
10462603	Fas (TNF receptor superfamily member 6)	Fas	3.55
10500876	leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 2	Lrig2	3.02
10479187	ribosomal protein S8	Rps8	3.00
10504398	small EDRK-rich factor 2	Serf2	2.90
10599369	X-linked inhibitor of apoptosis	Xiap	2.82
10406663	arylsulfatase B	Arsb	2.81
10576696	insulin receptor	Insr	2.78
10498210	neurobeachin	Nbea	2.76
10498018	protocadherin 18	Pcdh18	2.75
10461930	RIKEN cDNA D030056L22 gene	D030056L 22Rik	2.73
10432122	ankyrin repeat and SOCS box-containing 8	Asb8	2.72
10546891	calcium/calmodulin-dependent protein kinase I	Camk1	2.71
10346551	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	2.71
10455210	ribosomal protein L17	Rpl17	2.71
10561552	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit K	Eif3k	2.57
10395466	dedicator of cytokinesis 4	Dock4	2.56
10545993	gastrokine 1	Gkn1	2.53
10574471	CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 3	Cmtm3	2.50
10466947	endoplasmic reticulum metalloproteinase 1	Ermp1	2.48
10573519	transportin 2 (importin 3, karyopherin beta 2b)	Tnp2	2.47
10355069	INO80 complex subunit D	Ino80d	2.46
10527465	zinc finger with KRAB and SCAN domains 5	Zkscan5	2.46
10528036	NA	NA	2.41
10388776	ribosomal protein L23a	Rpl23a	2.41
10543686	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	Ube2h	2.39
10385572	sequestosome 1	Sqstm1	2.37
10388591	carboxypeptidase D	Cpd	2.35
10431839	developing brain homeobox 2	Dbx2	2.33
10545720	STAM binding protein	Stambp	2.32
10511629	ribosomal protein L26 pseudogene	Gm10136	2.31
10494662	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide	Ywhah	2.31
10438753	leprecan-like 1	Leprel1	2.28
10372130	RIKEN cDNA 4930430F08 gene	4930430F 08Rik	2.26
10503259	transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1	Trp53inp1	2.24
10359635	golgin, RAB6-interacting	Gorab	2.20
10344658	RB1-inducible coiled-coil 1	Rb1cc1	2.20
10432281	protein kinase, AMP-activated, gamma 1 non-catalytic subunit	Prkg1	2.17
10403352	Kruppel-like factor 6	Klf6	2.14
10381744	ADP-ribosylation factor 2	Arf2	2.10
10488441	zinc finger protein 120	Zfp120	2.10
10419469	NA	NA	2.10
10350039	RAB interacting factor	Rabif	2.09
10424607	protein tyrosine phosphatase 4a3	Ptp4a3	2.08
10507394	HECT domain containing 3	Hectd3	2.08
10546454	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	2.08
10380219	vascular endothelial zinc finger 1	Vezf1	2.07
10525086	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 6	Slc24a6	2.06
10456194	N-ethylmaleimide sensitive fusion protein attachment protein gamma	Napg	2.05
10555039	potassium channel tetramerisation domain containing 21	Kctd21	2.05
10578619	CDKN2A interacting protein	Cdkn2aip	2.04

10594199	thrombospondin, type I, domain containing 4	Thsd4	2.04
10398936	phosphofurin acidic cluster sorting protein 2	Pacs2	2.04
10569646	cyclin D1	Ccnd1	2.03
10431935	adhesion molecule with Ig like domain 2	Amigo2	2.03
10452496	ralA binding protein 1	Ralbp1	2.02
10528238	putative homeodomain transcription factor 2	Phtf2	2.02
10412773	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7	Slc4a7	2.02
10391454	vesicle amine transport protein 1 homolog (T californica)	Vat1	2.01
10512739	xeroderma pigmentosum, complementation group A	Xpa	2.00
10601778	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armxc3	2.00
10447294	protein kinase C, epsilon	Prkce	1.99
10594590	sorting nexin 1	Snx1	1.99
10556005	integrin linked kinase	Ilk	1.99
10495359	chloride channel CLIC-like 1	Clcc1	1.98
10405001	bicaudal D homolog 2 (Drosophila)	Bicd2	1.98
10461305	beta-1,3-glucuronyltransferase 3 (glucuronosyltransferase I)	B3gat3	1.97
10574656	F-box and leucine-rich repeat protein 8	Fbxl8	1.95
10411739	cyclin B1	Ccnb1	1.94
10366310	oxysterol binding protein-like 8	Osbp18	1.94
10550025	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm6946	1.93
10377982	kinesin family member 1C	Kif1c	1.92
10487588	interleukin 1 alpha	Il1a	1.92
10440050	TBC1 domain family, member 23	Tbc1d23	1.92
10443000	predicted gene, EG240055	EG240055	1.92
10505894	methylthioadenosine phosphorylase	Mtap	1.92
10576034	interferon regulatory factor 8	Irf8	1.90
10360983	programmed cell death 5	Pdcd5	1.90
10546430	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	1.90
10484457	CLP1, cleavage and polyadenylation factor I subunit, homolog (S. cerevisiae)	Clp1	1.90
10488060	jagged 1	Jag1	1.90
10407924	HLA-B associated transcript 4	Bat4	1.89
10501971	ankyrin 2, brain	Ank2	1.89
10598409	transcription factor E3	Tcfe3	1.89
10440307	chromatin modifying protein 2B	Chmp2b	1.89
10435654	leucine rich repeat containing 58	Lrrc58	1.89
10394827	NA	NA	1.88
10581910	transmembrane protein 170	Tmem170	1.88
10582275	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5	Slc7a5	1.88
10592023	amyloid beta (A4) precursor-like protein 2	Aplp2	1.87
10430596	Sad1 and UNC84 domain containing 2	Sun2	1.87
10531173	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.86
10413482	wingless-related MMTV integration site 5A	Wnt5a	1.86
10574096	adaptor-related protein complex 3, sigma 1 subunit	Ap3s1	1.86
10551423	RIKEN cDNA 493342612 gene	493342612 1Rik	1.86
10518735	splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 1	Spsb1	1.86
10543226	RIKEN cDNA 2610001J05 gene	2610001J05 5Rik	1.85
10370950	adaptor-related protein complex 3, delta 1 subunit	Ap3d1	1.85
10365420	expressed sequence A1597468	A1597468	1.85
10415144	neuroguidin, EIF4E binding protein	Ngdn	1.84
10421258	PDZ and LIM domain 2	Pdlim2	1.83
10593293	neural cell adhesion molecule 1	Ncam1	1.83
10540579	myotubularin related protein 14	Mtmr14	1.83
10443463	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Cdkn1a	1.82
10381416	Rho family GTPase 2	Rnd2	1.82
10497904	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 6	Nudt6	1.81
10489266	chromodomain helicase DNA binding protein 6	Chd6	1.81
10433352	ubiquitin 1	Ubn1	1.81
10402195	tandem C2 domains, nuclear	Tc2n	1.80
10447341	ras homolog gene family, member Q	Rhoq	1.80
10358894	sorbitol dehydrogenase	Sord	1.80
10588691	hyaluronoglucosaminidase 1	Hyal1	1.79
10436604	NA	NA	1.79
10400326	E2F-associated phosphoprotein	Eapp	1.79
10393106	tripartite motif-containing 47	Trim47	1.79
10455656	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4	Hsd17b4	1.78
10599333	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial FO complex, subunit g	Atp5l	1.78
10432404	tubulin, alpha 1A	Tuba1a	1.78
10375234	NudC domain containing 2	Nudcd2	1.77
10451736	TBC1 domain family, member 5	Tbc1d5	1.77
10491617	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A 13Rik	1.77
10531187	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.77
10495574	spindle assembly 6 homolog (C. elegans)	Sass6	1.77
10594110	neogenin	Neo1	1.76
10457054	zinc binding alcohol dehydrogenase, domain containing 2	Zadh2	1.76

10374706	pseudouridylate synthase 10	Pus10	1.75
10519855	calcium channel, voltage-dependent, alpha2/delta subunit 1	Cacna2d1	1.75
10516789	protein tyrosine phosphatase, receptor type, U	Ptpru	1.75
10488892	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 4 associated protein	Trpc4ap	1.74
10493664	NA	NA	1.74
10511207	cleavage and polyadenylation specific factor 3-like	Cpsf3l	1.74
10565081	translocase of inner mitochondrial membrane 17a	Timm17a	1.74
10604630	motile sperm domain containing 1	Mospd1	1.74
10427235	proline rich 13	Prr13	1.73
10452516	ankyrin repeat domain 12	Ankrd12	1.73
10528090	RUN domain containing 3B	Rundc3b	1.73
10439895	activated leukocyte cell adhesion molecule	Alcam	1.73
10414514	purine-nucleoside phosphorylase 1	Pnp1	1.73
10474825	DNA segment, Chr 2, ERATO Doi 750, expressed	D2Erd750e	1.72
10538939	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3	Eif2ak3	1.72
10377534	RIKEN cDNA A030009H04 gene	A030009H04Rik	1.72
10409866	cytotoxic T lymphocyte-associated protein 2 beta	Ctla2b	1.72
10481474	carnitine acetyltransferase	Crat	1.72
10358978	immediate early response 5	Ier5	1.72
10407792	G protein-coupled receptor 137B, pseudogene	Gpr137b-ps	1.72
10363901	ets variant gene 5	Etv5	1.72
10437970	RIKEN cDNA 2310008H04 gene	2310008H04Rik	1.72
10450069	predicted gene 7035	Gm7035	1.71
10354372	myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	Myl6	1.71
10372177	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 2	Tmtc2	1.71
10471844	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 6	Nek6	1.70
10564343	tight junction protein 1	Tjp1	1.70
10453233	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	Slc8a1	1.70
10423805	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit C1	Atp6v1c1	1.70
10578045	neuregulin 1	Nrg1	1.69
10406854	ribosomal protein L27A	Rpl27a	1.69
10590343	trafficking protein, kinesin binding 1	Trak1	1.69
10439854	bobby sox homolog (Drosophila)	Bbx	1.69
10535720	RIKEN cDNA 1700001J03 gene	1700001J03Rik	1.69
10435075	transferrin receptor	Tfrc	1.68
10433057	calcium binding and coiled coil domain 1	Calcoco1	1.68
10557831	MYST histone acetyltransferase 1	Myst1	1.68
10374185	cerebral cavernous malformation 2 homolog (human)	Ccm2	1.68
10391513	dual specificity phosphatase 3 (vaccinia virus phosphatase VH1-related)	Dusp3	1.68
10566454	protein kinase C, delta binding protein	Prkcdp	1.67
10581800	ring finger and WD repeat domain 3	Rfwd3	1.67
10435212	oxysterol binding protein-like 11	Osbpl11	1.67
10494735	ganglioside-induced differentiation-associated-protein 2	Gdap2	1.67
10356520	collagen, type VI, alpha 3	Col6a3	1.67
10556381	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2	Mical2	1.67
10487629	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+) beta	Idh3b	1.67
10407392	cDNA sequence BC016423	BC016423	1.67
10411052	NA	NA	1.66
10406419	LysM, putative peptidoglycan-binding, domain containing 3	Lysmd3	1.66
10523297	cyclin G2	Ccng2	1.66
10574220	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	Cx3cl1	1.66
10489078	DSN1, MIND kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	Dsn1	1.66
10491331	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide	Pik3ca	1.66
10489694	zinc finger protein 334	Zfp334	1.66
10560354	potassium channel tetramerisation domain containing 20	Kctd20	1.65
10506929	calreticulin 4	Calr4	1.65
10571444	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	Slc7a2	1.65
10364375	cystatin B	Cstb	1.65
10433702	Mpv17 transgene, kidney disease mutant-like	Mpv17l	1.64
10480329	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily C, member 1	Dnajc1	1.64
10386033	FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)	Fat2	1.64
10437934	ribosomal protein SA	Rpsa	1.64
10377560	spermidine/spermine N1-acetyl transferase 2	Sat2	1.64
10594289	glucuronyl C5-epimerase	Glce	1.64
10466304	deltex 4 homolog (Drosophila)	Dtx4	1.64
10458757	mortality factor 4 like 1	Morf4l1	1.64
10522782	ribosomal protein L7	Rpl7	1.63
10568668	a disintegrin and metallopeptidase domain 12 (meltrin alpha)	Adam12	1.63
10439651	CD200 antigen	Cd200	1.63
10447569	serine active site containing 1	Serac1	1.63
10591446	tyrosine kinase 2	Tyk2	1.62
10452709	NDC80 homolog, kinetochore complex component (S. cerevisiae)	Ndc80	1.62

10350090	ubiquitin-conjugating enzyme E2T (putative)	Ube2t	1.62
10551822	zinc finger protein 382	Zfp382	1.62
10523201	NA	NA	1.62
10560103	ribosomal protein S8	Rps8	1.62
10568363	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armcx3	1.62
10350113	ADP-ribosylation factor-like 8A	Arl8a	1.62
10365005	death-associated protein kinase 3	Dapk3	1.62
10472916	cell division cycle associated 7	Cdca7	1.62
10561204	inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C	Itpkc	1.62
10449315	RIKEN cDNA 2900010M23 gene	2900010M23Rik	1.61
10526410	heat shock protein 1	Hspb1	1.61
10491062	ribosomal protein L27A	Rpl27a	1.61
10355806	tubulin, alpha 4A	Tuba4a	1.61
10481711	syntaxin binding protein 1	Stxbp1	1.61
10416023	scavenger receptor class A, member 5 (putative)	Scara5	1.61
10463457	leucine zipper, putative tumor suppressor 2	Lzts2	1.61
10450034	RAB11B, member RAS oncogene family	Rab11b	1.61
10577361	NA	NA	1.61
10521759	slit homolog 2 (Drosophila)	Slit2	1.60
10541131	DCP1 decapping enzyme homolog b (S. cerevisiae)	Dcp1b	1.60
10397002	signal-induced proliferation-associated 1 like 1	Sipa1l1	1.60
10562563	cyclin E1	Ccne1	1.59
10476660	RIKEN cDNA 8430406I07 gene	8430406I07Rik	1.59
10439547	GRAM domain containing 1C	Gramd1c	1.59
10482762	isopentenyl-diphosphate delta isomerase	Idi1	1.59
10504574	NA	NA	1.59
10593988	CDC-like kinase 3	Clk3	1.59
10358050	translocase of inner mitochondrial membrane 17a	Timm17a	1.58
10604199	cullin 4B	Cul4b	1.58
10528546	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor-associated protein-like 2	Gabarapl2	1.58
10561351	zinc finger protein 850	Zfp850	1.58
10447264	solute carrier family 3, member 1	Slc3a1	1.58
10347796	rhomboid domain containing 1	Rhbdd1	1.58
10362201	connective tissue growth factor	Ctgf	1.57
10357242	diazepam binding inhibitor	Dbi	1.57
10519007	transformation related protein 63 regulated like	Tprgl	1.57
10514590	dedicator of cytokinesis 7	Dock7	1.57
10496580	guanylate binding protein 3	Gbp3	1.57
10455259	Rho GTPase activating protein 26	Arhgap26	1.57
10591781	anillin, actin binding protein	Anln	1.57
10395414	transmembrane protein 195	Tmem195	1.57
10363983	breakpoint cluster region	Bcr	1.57
10373810	dual specificity phosphatase 18	Dusp18	1.57
10588263	solute carrier organic anion transporter family, member 2a1	Slco2a1	1.57
10383684	LIM motif-containing protein kinase 2	Limk2	1.56
10558880	EPS8-like 2	Eps8l2	1.56
10538545	NA	NA	1.56
10359235	RAS protein activator like 2	Rasal2	1.56
10545298	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (S. cerevisiae)	Rmnd5a	1.56
10605370	membrane protein, palmitoylated	Mpp1	1.56
10350297	kinesin family member 14	Kif14	1.56
10502776	latrophilin 2	Lphn2	1.56
10410351	expressed sequence AA987161	AA987161	1.56
10546567	RIKEN cDNA A130022J15 gene	A130022J15Rik	1.56
10459183	solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2	Slc26a2	1.56
10351551	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 4	Adams4	1.56
10523021	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 4	Slc4a4	1.55
10351013	RING CCCH (C3H) domains 1	Rc3h1	1.55
10345423	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 2	Plekhb2	1.55
10576639	neuropilin 1	Nrp1	1.55
10606600	protocadherin 19	Pcdh19	1.55
10576246	ribosomal protein S12	Rps12	1.55
10574259	G protein-coupled receptor 56	Gpr56	1.55
10451495	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2	Ubr2	1.55
10438517	asparagine-linked glycosylation 3 homolog (yeast, alpha-1,3-mannosyltransferase)	Alg3	1.54
10555041	asparagine-linked glycosylation 8 homolog (yeast, alpha-1,3-glucosyltransferase)	Alg8	1.54
10491611	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.54
10516590	zinc finger and BTB domain containing 8a	Zbtb8a	1.54
10423346	zinc finger protein 622	Zfp622	1.54
10344990	cysteine-rich secretory protein LCCL domain containing 1	Crispld1	1.54
10499655	interleukin 6 receptor, alpha	Il6ra	1.54
10389775	phosphatidylcholine transfer protein	Pctp	1.54
10549282	inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2	Itrp2	1.54

10438626	ets variant gene 5	Etv5	1.53
10394627	neuroblastoma amplified sequence	Nbas	1.53
10439532	queuine tRNA-ribosyltransferase domain containing 1	Qtrtd1	1.53
10361748	F-box protein 30	Fbxo30	1.53
10377372	solute carrier family 25, member 35	Slc25a35	1.53
10584382	olfactory receptor 893	Olf893	1.53
10462507	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2	Paps2	1.53
10420011	myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	Myl6	1.53
10531195	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.53
10396278	dishevelled associated activator of morphogenesis 1	Daam1	1.52
10556200	ribosomal protein L27A	Rpl27a	1.52
10463695	RIKEN cDNA 2010012005 gene	20100120 05Rik	1.52
10430660	platelet derived growth factor, B polypeptide	Pdgfb	1.52
10561983	cDNA sequence BC053749	BC053749	1.52
10437687	LPS-induced TN factor	Litaf	1.52
10588669	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 1	Rassf1	1.52
10388682	TAO kinase 1	Taok1	1.52
10522335	ATPase, class V, type 10D	Atp10d	1.52
10411690	RAD17 homolog (S. pombe)	Rad17	1.51
10479794	PRP18 pre-mRNA processing factor 18 homolog (yeast)	Prpf18	1.51
10357965	leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 6	Lgr6	1.51
10381419	neighbor of Brca1 gene 1	Nbr1	1.51
10571530	FAT tumor suppressor homolog 1 (Drosophila)	Fat1	1.51
10511342	ubiquitin A-52 residue ribosomal protein fusion product 1	Uba52	1.51
10427052	keratin 7	Krt7	1.51
10489107	SAM domain and HD domain, 1	Samhd1	1.51
10541520	ribosomal protein S15	Rps15	1.51
10373890	TBC1 domain family, member 10a	Tbc1d10a	1.50
10606001	sorting nexin 12	Snx12	1.50
10481560	pyroglutamylated RFamide peptide	Qrfp	1.50
10371159	fizzy/cell division cycle 20 related 1 (Drosophila)	Fzr1	1.50
10364451	predicted gene, Gm16517	Gm16517	1.50
10465114	K(lysine) acetyltransferase 5	Kat5	1.50
10560063	chromatin modifying protein 2A	Chmp2a	1.50
10391490	ets variant gene 4 (E1A enhancer binding protein, E1AF)	Etv4	1.50
10448506	cyclin F	Ccnf	1.49
10352152	kinesin family member 26B	Kif26b	1.49
10400515	SEC23A (S. cerevisiae)	Sec23a	1.49
10500091	sodium channel modifier 1	Scnm1	1.49
10416837	immunoresponsive gene 1	Irg1	1.49
10539727	expressed sequence C87436	C87436	1.49
10428594	sterile alpha motif domain containing 12	Samd12	1.48
10533483	ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	Atp2a2	1.48
10458843	sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6A	Sema6a	1.48
10390153	MYST histone acetyltransferase 2	Myst2	1.48
10517996	pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 2	Plekhm2	1.48
10525016	T-box 3	Tbx3	1.48
10569513	oxysterol binding protein-like 5	Osbpl5	1.48
10441436	sorting nexin 9	Snx9	1.48
10410576	centrosomal protein 72	Cep72	1.48
10514221	perilipin 2	Plin2	1.48
10604240	ribosomal protein L17	Rpl17	1.48
10385325	pituitary tumor-transforming gene 1	Pttg1	1.48
10410959	autophagy-related 10 (yeast)	Atg10	1.47
10497931	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	1.47
10454099	mortality factor 4 like 1	Morf4l1	1.47
10554945	prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C)	Prpc	1.47
10558410	protein tyrosine phosphatase, receptor type, E	Ptpre	1.47
10573490	hook homolog 2 (Drosophila)	Hook2	1.47
10552845	PIH1 domain containing 1	Pih1d1	1.47
10542200	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor-associated protein-like 1	Gabarap1	1.47
10420426	RIKEN cDNA F630043A04 gene	F630043A 04Rik	1.47
10364593	calponin 2	Cnn2	1.47
10438672	TBCC domain containing 1	Tbccd1	1.46
10448376	FLYWCH family member 2	Flywch2	1.46
10590844	RIKEN cDNA 9030420J04 gene	9030420J0 4Rik	1.46
10475437	sorbitol dehydrogenase	Sord	1.46
10541002	DNA segment, Chr 6, Wayne State University 116, expressed	D6Wsu116 e	1.46
10404874	myosin regulatory light chain interacting protein	Mylip	1.46
10533644	vacuolar protein sorting 33A (yeast)	Vps33a	1.46
10486616	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 1	Ubr1	1.45
10572906	minichromosome maintenance deficient 5, cell division cycle 46 (S. cerevisiae)	Mcm5	1.45
10422028	TBC1 domain family, member 4	Tbc1d4	1.45

10440414	Finkel-Biskis-Reilly murine sarcoma virus (FBR-MuSV) ubiquitously expressed (fox derived)	Fau	1.45
10484941	MAP-kinase activating death domain	Madd	1.45
10480714	UDP-N-acteylglucosamine pyrophosphorylase 1-like 1	Uap111	1.45
10376685	alkB, alkylation repair homolog 5 (E. coli)	Alkbh5	1.44
10452815	xanthine dehydrogenase	Xdh	1.44
10577824	leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 2	Letm2	1.44
10381939	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	Tanc2	1.44
10357875	B-cell translocation gene 2, anti-proliferative	Btg2	1.44
10422699	NA	NA	1.44
10479726	protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 2	Pcmt2	1.43
10414262	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 2	Ear2	1.43
10490104	aurora kinase A	Aurka	1.43
10463557	golgi-specific brefeldin A-resistance factor 1	Gbf1	1.43
10406466	transmembrane protein 161B	Tmem161b	1.43
10538791	TNFAIP3 interacting protein 3	Tnip3	1.43
10591522	adaptor protein complex AP-1, mu 2 subunit	Ap1m2	1.43
10368270	ribosomal protein S12	Rps12	1.43
10491993	stomatin (Epb7.2)-like 3	Stoml3	1.43
10497842	Bardet-Biedl syndrome 7 (human)	Bbs7	1.43
10356681	otospiralin	Otos	1.43
10378341	sedoheptulokinase	Shpk	1.43
10440186	beta-gamma crystallin domain containing 3	Crybg3	1.43
10532926	acyl-Coenzyme A dehydrogenase, short chain	Acads	1.43
10528038	a disintegrin and metallopeptidase domain 22	Adam22	1.43
10531193	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.43
10559261	CD81 antigen	Cd81	1.43
10346365	shugoshin-like 2 (S. pombe)	Sgol2	1.43
10460582	expressed sequence AI837181	AI837181	1.42
10576661	integrin beta 1 (fibronectin receptor beta)	Itgb1	1.42
10502951	acyl-Coenzyme A dehydrogenase, medium chain	Acadm	1.42
10527940	cyclin-dependent kinase 14	Cdk14	1.42
10385248	hyaluronan mediated motility receptor (RHAMM)	Hmmr	1.42
10446928	latent transforming growth factor beta binding protein 1	Ltbp1	1.42
10591563	KN motif and ankyrin repeat domains 2	Kank2	1.42
10562911	TBC1 domain family, member 17	Tbc1d17	1.42
10465980	succinate dehydrogenase complex assembly factor 2	Sdhaf2	1.42
10363786	ankyrin 3, epithelial	Ank3	1.42
10425012	zinc finger protein 7	Zfp7	1.42
10457323	mohawk homeobox	Mkx	1.41
10375487	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 2 like 1	Gnb2l1	1.41
10509063	interleukin 22 receptor, alpha 1	Il22ra1	1.41
10462632	kinesin family member 20B	Kif20b	1.41
10354418	oligonucleotide/oligosaccharide-binding fold containing 2A	Obfc2a	1.41
10456522	transcription factor 4	Tcf4	1.41
10469145	antigenic determinant of rec-A protein	Kin	1.41
10503659	Eph receptor A7	Epha7	1.41
10572146	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit B2	Atp6v1b2	1.41
10375909	cyclin-dependent kinase-like 3	Cdkl3	1.41
10395389	sclerostin domain containing 1	Sostdc1	1.41
10366767	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2	Ctdsp2	1.41
10456904	proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2	Pstpip2	1.41
10355813	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N	Ptprn	1.41
10536931	S-adenosylhomocysteine hydrolase-like 2	Ahcyl2	1.40
10596900	T-cell leukemia translocation altered gene	Tcta	1.40
10447190	pleckstrin homology domain containing, family H (with MyTH4 domain) member 2	Plekhh2	1.40
10551336	numb-like	Numbl	1.40
10379215	intraflagellar transport 20 homolog (Chlamydomonas)	Ift20	1.40
10381006	thyroid hormone receptor alpha	Thra	1.40
10586616	vacuolar protein sorting 13C (yeast)	Vps13c	1.40
10455542	adaptor-related protein complex 3, sigma 1 subunit	Ap3s1	1.40
10423185	ribonuclease III, nuclear	Rnasen	1.40
10554445	protein regulator of cytokinesis 1	Prc1	1.40
10587854	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 9	Slc9a9	1.40
10531177	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.40
10458940	zinc finger protein 608	Zfp608	1.40
10419354	microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta	Map1lc3b	1.39
10521950	stromal interaction molecule 2	Stim2	1.39
10465395	protein phosphatase 2, regulatory subunit B (B56), beta isoform	Ppp2r5b	1.39
10446615	ribosomal protein S24	Rps24	1.39
10392787	RIKEN cDNA 4932435O22 gene	4932435O22Rik	1.39
10585097	NA	NA	1.39
10558840	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 7	Rassf7	1.39
10556658	RIKEN cDNA 9030624J02 gene	9030624J02Rik	1.39
10490256	ribosomal protein S8	Rps8	1.39

10454154	desmoglein 3	Dsg3	1.39
10497996	IKAROS family zinc finger 5	Ikzf5	1.39
10600453	inhibitor of kappaB kinase gamma	Ikbkg	1.38
10427704	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily C, member 21	Dnajc21	1.38
10478772	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Arfgef2	1.38
10432972	retinoic acid receptor, gamma	Rarg	1.38
10607933	holocytochrome c synthetase	Hccs	1.38
10440091	collagen, type VIII, alpha 1	Col8a1	1.38
10488608	tribbles homolog 3 (Drosophila)	Trib3	1.38
10494781	immunoglobulin superfamily, member 3	Igsf3	1.38
10494817	nerve growth factor	Ngf	1.38
10478077	Ral GTPase activating protein, beta subunit (non-catalytic)	Ralgapb	1.38
10579996	trans-2,3-enoyl-CoA reductase	Tecr	1.38
10572089	N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase)	Nat2	1.38
10378367	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 3	Trpv3	1.37
10406982	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 6	Adams6	1.37
10579060	NA	NA	1.37
10577190	RAS p21 protein activator 3	Rasa3	1.37
10398665	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 2	Tnfaip2	1.37
10387890	chemokine (C-X-C motif) ligand 16	Cxcl16	1.37
10427606	S-phase kinase-associated protein 2 (p45)	Skp2	1.37
10384539	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4	Slc1a4	1.37
10403716	expressed sequence AW209491	AW209491	1.37
10584712	hypoxia up-regulated 1	Hyou1	1.37
10438570	melanoma antigen family F, 1	Magef1	1.37
10519488	tubulin, beta 2C	Tubb2c	1.37
10459604	RIKEN cDNA 4933403F05 gene	4933403F05Rik	1.37
10399478	lipin 1	Lpin1	1.36
10516064	major facilitator superfamily domain containing 2A	Mfsd2a	1.36
10573713	HEAT repeat containing 3	Heatr3	1.36
10521913	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	Rbpj	1.36
10577910	farnesyltransferase, CAAX box, alpha	Fnta	1.36
10354897	trafficking protein, kinesin binding 2	Trak2	1.36
10495343	WD repeat domain 47	Wdr47	1.36
10594948	unc-13 homolog C (C. elegans)	Unc13c	1.36
10592830	vacuolar protein sorting 11 (yeast)	Vps11	1.36
10490955	mitochondrial fission regulator 1	Mtfr1	1.36
10526726	zinc finger with KRAB and SCAN domains 1	Zkscan1	1.36
10478907	par-6 (partitioning defective 6) homolog beta (C. elegans)	Pard6b	1.36
10387821	arachidonate 12-lipoxygenase	Alox12	1.36
10595718	carbohydrate sulfotransferase 2	Chst2	1.36
10561453	zinc finger protein 36	Zfp36	1.35
10370303	adenosine deaminase, RNA-specific, B1	Adarb1	1.35
10558274	family with sequence similarity 175, member B	Fam175b	1.35
10562709	CD33 antigen	Cd33	1.35
10465790	TAF6-like RNA polymerase II, p300/CBP-associated factor (PCAF)-associated factor	Taf6l	1.35
10579012	chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1	Csgalnact1	1.35
10571342	ribosomal protein S12	Rps12	1.35
10571567	sorbin and SH3 domain containing 2	Sorbs2	1.35
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3	1.35
10503399	myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	Myl6	1.35
10534570	ORAI calcium release-activated calcium modulator 2	Orai2	1.35
10590479	zinc finger protein 167	Zfp167	1.35
10574866	par-6 (partitioning defective 6,) homolog alpha (C. elegans)	Pard6a	1.35
10369604	vacuolar protein sorting 26 homolog A (yeast)	Vps26a	1.35
10515431	kinesin family member 2C	Kif2c	1.34
10460833	EH-domain containing 1	Ehd1	1.34
10430723	suppression of tumorigenicity 13	St13	1.34
10445514	delta-like 2 homolog (Drosophila)	Dlk2	1.34
10405094	isoleucine-tRNA synthetase	Iars	1.34
10399360	ras homolog gene family, member B	Rhob	1.34
10598389	WD repeat domain 45	Wdr45	1.34
10515012	PRP38 pre-mRNA processing factor 38 (yeast) domain containing A	Prpf38a	1.34
10507475	NA	NA	1.34
10464754	ras homolog gene family, member D	Rhod	1.34
10536505	met proto-oncogene	Met	1.34
10535725	ring finger protein (C3H2C3 type) 6	Rnf6	1.34
10510391	spermidine synthase	Srm	1.34
10388227	cytochrome b5 domain containing 2	Cyb5d2	1.34
10559820	RIKEN cDNA 5730403M16 gene	5730403M16Rik	1.34
10547837	ubiquitin specific peptidase 5 (isopeptidase T)	Usp5	1.33
10454709	kinesin family member 20A	Kif20a	1.33
10440794	RIKEN cDNA 2610039C10 gene	2610039C10Rik	1.33
10561170	EGL nine homolog 2 (C. elegans)	Egln2	1.33

10587495	interleukin-1 receptor-associated kinase 1 binding protein 1	Irak1bp1	1.33
10400170	protein kinase D1	Prkd1	1.33
10561994	lin-37 homolog (C. elegans)	Lin37	1.33
10539773	glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1	Gfpt1	1.33
10486057	RAB5B, member RAS oncogene family	Rab5b	1.33
10540705	interleukin 17 receptor C	Il17rc	1.33
10545130	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	Gadd45a	1.32
10534041	syntaxin 2	Stx2	1.32
10395103	peroxidasin homolog (Drosophila)	Pxdn	1.32
10478774	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Argef2	1.32
10606195	ring finger protein, LIM domain interacting	Rlim	1.32
10577144	DCN1, defective in cullin neddylation 1, domain containing 2 (S. cerevisiae)	Dcun1d2	1.32
10406026	mitochondrial ribosomal protein L36	Mrp136	1.32
10487040	fibrillin 1	Fbn1	1.32
10503723	midasin homolog (yeast)	Mdn1	1.32
10488687	p53 and DNA damage regulated 1	Pdrg1	1.32
10365428	BTB (POZ) domain containing 11	Btbd11	1.31
10434094	kelch-like 22 (Drosophila)	Klh122	1.31
10353004	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2	Cks2	1.31
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc	1.31
10412667	protein tyrosine phosphatase, receptor type, G	Ptprg	1.31
10575763	giant axonal neuropathy	Gan	1.31
10583942	thymocyte nuclear protein 1	Thyn1	1.31
10567750	general transcription factor III C 1	Gtf3c1	1.31
10385034	ribosomal protein SA	Rpsa	1.31
10419343	DNA segment, Chr 14, ERATO Doi 436, expressed	D14Erttd43 6e	1.31
10412054	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, assembly factor 2	Ndufaf2	1.31
10426439	periphilin 1	Pphln1	1.31
10547621	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 1	Apobec1	1.31
10415248	phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 (mitochondrial)	Pck2	1.30
10596303	acid phosphatase, prostate	Acpp	1.30
10373467	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian)	ErbB3	1.30
10502780	latrophilin 2	Lphn2	1.29
10490986	RRS1 ribosome biogenesis regulator homolog pseudogene	4632415L0 5Rik	1.29
10507594	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	Slc2a1	1.29
10456254	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 4-like	Nedd4l	1.29
10408616	solute carrier family 22, member 23	Slc22a23	1.29
10361509	synaptic nuclear envelope 1	Syne1	1.29
10475280	adenosine deaminase-like	Adal	1.28
10558971	adaptor protein complex AP-2, alpha 2 subunit	Ap2a2	1.28
10586591	carbonic anhydrase 12	Car12	1.28
10454039	imprinted and ancient	Impact	1.28
10578623	WW, C2 and coiled-coil domain containing 2	Wwc2	1.28
10378749	RIKEN cDNA 1700016K19 gene	1700016K 19Rik	1.28
10399897	high mobility group box transcription factor 1	Hbp1	1.28
10370946	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 2A (yeast)	Mobkl2a	1.28
10383615	meteorin, glial cell differentiation regulator-like	Metrn1	1.28
10569265	toll interacting protein	Tollip	1.28
10362758	zinc finger and BTB domain containing 24	Zbtb24	1.28
10443027	RIKEN cDNA A930001N09 gene	A930001N 09Rik	1.28
10428707	hyaluronan synthase 2	Has2	1.28
10356339	phosphodiesterase 6D, cGMP-specific, rod, delta	Pde6d	1.28
10360227	phosphoprotein enriched in astrocytes 15A	Pea15a	1.28
10425240	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing -like 1	Micall1	1.28
10344897	sulfatase 1	Sulf1	1.28
10596568	NA	NA	1.27
10433996	synaptosomal-associated protein 29	Snap29	1.27
10346562	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator	Cflar	1.27
10392318	bromodomain PHD finger transcription factor	Bptf	1.27
10405211	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma	Gadd45g	1.27
10386633	predicted gene, Gm16516	Gm16516	1.27
10455826	multiple EGF-like-domains 10	Megf10	1.27
10575861	heat shock factor binding protein 1	Hsbp1	1.27
10371888	thymopoietin	Tmpo	1.27
10446693	WD repeat domain 43	Wdr43	1.27
10607910	male-specific lethal 3 homolog (Drosophila)	Msl3	1.27
10370931	MAP kinase-interacting serine/threonine kinase 2	Mknk2	1.27
10472589	phosphatase, orphan 2	Phospho2	1.27
10593740	WD repeat domain 61	Wdr61	1.27
10383708	ring finger protein 185	Rnf185	1.26
10504918	zinc finger protein 189	Zfp189	1.26
10385175	WW, C2 and coiled-coil domain containing 1	Wwc1	1.26
10367544	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2	Ctdsp2	1.26

10519354	peroxisomal biogenesis factor 1	Pex1	1.26
10530215	RIKEN cDNA 1110003E01 gene	1110003E01Rik	1.26
10549256	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kras	1.26
10545394	ring finger protein 181	Rnf181	1.26
10478698	eyes absent 2 homolog (Drosophila)	Eya2	1.25
10355974	WD repeat and FYVE domain containing 1	Wdfy1	1.25
10521090	transforming, acidic coiled-coil containing protein 3	Tacc3	1.25
10569618	anoctamin 1, calcium activated chloride channel	Ano1	1.25
10604564	glypican 4	Gpc4	1.25
10509147	galactose-4-epimerase, UDP	Gale	1.25
10377953	kinesin family member 1C	Kif1c	1.25
10553163	nodal modulator 1	Nomo1	1.25
10403754	HLA-B associated transcript 4	Bat4	1.25
10522368	NIPA-like domain containing 1	Nipal1	1.25
10497831	cyclin A2	Ccna2	1.24
10553280	general transcription factor II H, polypeptide 1	Gtf2h1	1.24
10441392	claudin 20	Cldn20	1.24
10598240	shroom family member 4	Shroom4	1.24
10402302	BTB (POZ) domain containing 7	Btb7	1.24
10394940	RIKEN cDNA 2410018L13 gene	2410018L13Rik	1.24
10550833	zinc finger protein 180	Zfp180	1.24
10558795	plakophilin 3	Pkp3	1.24
10594802	family with sequence similarity 63, member B	Fam63b	1.24
10523563	CDP-diacylglycerol synthase 1	Cds1	1.24
10467766	lysyl oxidase-like 4	Loxl4	1.24
10577388	NA	NA	1.23
10424779	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2	Cks2	1.23
10509218	zinc finger protein 46	Zfp46	1.23
10364293	ubiquitin-conjugating enzyme E2G 2	Ube2g2	1.23
10474123	COMM domain containing 9	Commd9	1.23
10517036	WD and tetratricopeptide repeats 1	Wdtd1	1.23
10597575	phospholipase C, delta 1	Plcd1	1.23
10349569	NA	NA	1.23
10549237	cancer susceptibility candidate 1	Casc1	1.23
10541049	membrane-associated ring finger (C3HC4) 8	08-Mar	1.23
10373396	myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	Myl6	1.23
10496737	B-cell leukemia/lymphoma 10	Bcl10	1.23
10571743	claudin 22-like	LOC100039801	1.23
10419542	transmembrane protein 55b	Tmem55b	1.22
10547521	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1	Atp6v1e1	1.22
10483809	nuclear factor, erythroid derived 2, like 2	Nfe2l2	1.22
10526687	RIKEN cDNA 2010007H12 gene	2010007H12Rik	1.22
10392735	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 4	Cdc42ep4	1.22
10481592	dynamitin 1	Dnm1	1.22
10563390	cytohesin 2	Cyth2	1.22
10448676	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 2	Slc9a3r2	1.21
10357008	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class N	Pign	1.21
10566405	MAPK scaffold protein 1	Mapksp1	1.21
10408902	coiled-coil domain containing 90A	Ccdc90a	1.21
10593421	RIKEN cDNA 1110032A03 gene	1110032A03Rik	1.21
10515836	cyclin B1	Ccnb1	1.21
10476270	RIKEN cDNA 2310035K24 gene	2310035K24Rik	1.21
10496417	RNA (guanine-9-) methyltransferase domain containing 2	Rg9mt2	1.21
10594661	tropomyosin 1, alpha	Tpm1	1.20
10477090	TBC1 domain family, member 20	Tbc1d20	1.20
10480725	cDNA sequence BC029214	BC029214	1.20
10444578	neuraminidase 1	Neu1	1.20
10367337	ring finger protein 41	Rnf41	1.20
10521589	corepressor interacting with RBPJ, 1	Cir1	1.19
10592847	myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle	Myl6	1.19
10395259	nicotinamide phosphoribosyltransferase	Nampt	1.19
10489364	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D17Rik	1.19
10400350	cofilin 2, muscle	Cfl2	1.19
10371676	UTP20, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	Utp20	1.19
10447084	galactose mutarotase	Galm	1.19
10399659	NA	NA	1.19
10570483	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 10	Arhgef10	1.19
10434302	kelch-like 24 (Drosophila)	Klh24	1.19
10431017	tubulin tyrosine ligase-like 1	Ttl1	1.19
10404686	bone morphogenetic protein 6	Bmp6	1.18

10349174	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 8	Serpib8	1.18
10564631	solute carrier organic anion transporter family, member 3a1	Sloc3a1	1.18
10465209	mammary tumor virus receptor 2	Mtvr2	1.18
10482824	activin A receptor, type 1	Acvr1	1.18
10510061	PRAME family member 8	Pramef8	1.18
10594986	ribosomal protein L17	Rpl17	1.18
10416588	RIKEN cDNA 1300010F03 gene	1300010F03Rik	1.17
10592201	checkpoint kinase 1 homolog (S. pombe)	Chek1	1.17
10357833	ATPase, Ca++ transporting, plasma membrane 4	Atp2b4	1.17
10364950	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 beta	Gadd45b	1.17
10508723	small nucleolar RNA, H/ACA box 61	Snora61	1.17
10542006	DNA segment, Chr 6, Wayne State University 163, expressed	D6Wsu163e	1.17
10460057	teashirt zinc finger family member 1	Tshz1	1.17
10362794	peptidylprolyl isomerase (cyclophilin)-like 6	Ppil6	1.17
10411974	importin 11	Ipo11	1.17
10566846	DENN/MADD domain containing 5A	Dennd5a	1.17
10462796	kinesin family member 11	Kif11	1.17
10550632	optic atrophy 3 (human)	Opa3	1.17
10497501	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase-like 2	Naaladl2	1.16
10368739	general transcription factor IIC, polypeptide 6, alpha	Gtf3c6	1.16
10521593	ribosomal protein L7	Rpl7	1.16
10349562	expressed sequence AA986860	AA986860	1.16
10514255	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 3	Mllt3	1.16
10567010	dickkopf homolog 3 (Xenopus laevis)	Dkk3	1.15
10423902	zinc finger protein, multitype 2	Zfp2	1.15
10531181	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adamts3	1.15
10386427	folliculin	Fln	1.15
10428534	trichorhinophalangeal syndrome I (human)	Trps1	1.15
10346607	frizzled homolog 7 (Drosophila)	Fzd7	1.15
10428407	transmembrane protein 74	Tmem74	1.15
10402783	AHNAK nucleoprotein 2	Ahnak2	1.14
10506031	nuclear factor I/A	Nfia	1.14
10376555	COP9 (constitutive photomorphogenic) homolog, subunit 3 (Arabidopsis thaliana)	Cops3	1.14
10474998	NA	NA	1.14
10572527	NA	NA	1.14
10571752	dCMP deaminase	Dctd	1.14
10439542	zinc finger, DHHC domain containing 23	Zdhhc23	1.14
10517005	G-protein coupled receptor 3	Gpr3	1.13
10597833	SEC22 vesicle trafficking protein homolog C (S. cerevisiae)	Sec22c	1.13
10558921	patatin-like phospholipase domain containing 2	Pnpla2	1.12
10559509	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 5	Cdc42ep5	1.12
10569057	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	Rnh1	1.12
10576946	ligase IV, DNA, ATP-dependent	Lig4	1.11
10487643	ribosomal protein L27A	Rpl27a	1.11
10568859	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1, alpha/beta subcomplex, 1	Ndufab1	1.10
10375439	mediator complex subunit 7	Med7	1.10
10588826	inositol hexaphosphate kinase 1	Ip6k1	1.09
10430649	chromobox homolog 7	Cbx7	1.08
10426584	RIKEN cDNA 1700031M16 gene	1700031M16Rik	1.08
10531166	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adamts3	1.06
10408487	ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1	Uqcrcf1	1.05
10424188	Mdm2, transformed 3T3 cell double minute p53 binding protein	Mtbp	1.07
10415645	mitochondrial ribosomal protein 63	Mrp63	1.08
10552725	vaccinia related kinase 3	Vrk3	1.10
10434248	RIKEN cDNA 2510002D24 gene	2510002D24Rik	1.10
10562073	RNA binding motif protein 42	Rbm42	1.10
10599120	dedicator of cytokinesis 11	Dock11	1.11
10506201	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	Ror1	1.13
10399391	Gen homolog 1, endonuclease (Drosophila)	Gen1	1.14
10378681	inositol polyphosphate 5-phosphatase K	Inpp5k	1.14
10396064	thioredoxin domain containing 9	Txndc9	1.14
10374560	zinc finger (CCCH type), RNA binding motif and serine/arginine rich 1	Zrsr1	1.14
10545308	lysine (K)-specific demethylase 3A	Kdm3a	1.15
10562523	zinc finger protein 507	Zfp507	1.16
10475525	pallidin	Pldn	1.18
10367982	G protein-coupled receptor 126	Gpr126	1.18
10451763	special AT-rich sequence binding protein 1	Satb1	1.18
10412267	integrin alpha 2	Itga2	1.19
10526961	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein K (avian)	Mafk	1.19
10408455	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1	Cdkal1	1.19
10469954	transmembrane protein 203	Tmem203	1.20
10369738	sirtuin 1 (silent mating type information regulation 2, homolog) 1 (S. cerevisiae)	Sirt1	1.20

10461991	zinc finger, AN1-type domain 5	Zfand5	1.20
10428763	ATPase family, AAA domain containing 2	Atad2	1.21
10391301	signal transducer and activator of transcription 3	Stat3	1.21
10376060	interferon regulatory factor 1	Irf1	1.21
10363350	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	P4ha1	1.21
10452892	family with sequence similarity 98, member A	Fam98a	1.21
10574204	ADP-ribosylation factor-like 2 binding protein	Arl2bp	1.21
10452633	TGF β -induced factor homeobox 1	Tgif1	1.22
10422280	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4	Abcc4	1.22
10582978	RIKEN cDNA 8430410K20 gene	8430410K20Rik	1.22
10541873	mitochondrial ribosomal protein L51	Mrpl51	1.22
10520419	ubiquitin protein ligase E3C	Ube3c	1.23
10585048	cell adhesion molecule 1	Cadm1	1.23
10446253	vav 1 oncogene	Vav1	1.24
10428020	membrane-associated ring finger (C3HC4) 6	O6-Mar	1.25
10504008	chromatin modifying protein 5	Chmp5	1.26
10408928	heat shock protein 1	Hspb1	1.26
10428579	exostoses (multiple) 1	Ext1	1.26
10368970	PR domain containing 1, with ZNF domain	Prdm1	1.26
10432682	keratin 80	Krt80	1.26
10419854	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 8	Slc7a8	1.26
10485963	Rho GTPase activating protein 11A	Arhgap11a	1.26
10580875	gene trap locus 3	Gtl3	1.26
10346310	MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 3 (yeast)	Mobk3	1.26
10547151	ribosomal protein L27A	Rpl27a	1.27
10567702	Rho GTPase activating protein 17	Arhgap17	1.27
10437664	dexamethasone-induced transcript	Dexi	1.28
10585331	exophilin 5	Exph5	1.28
10452151	regulatory factor X, 2 (influences HLA class II expression)	Rfx2	1.28
10423520	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	Sema5a	1.28
10347970	calcium binding protein 39	Cab39	1.28
10520250	negative regulator of ubiquitin-like proteins 1	Nub1	1.28
10379875	ribosomal protein L13	Rpl13	1.28
10588137	DAZ interacting protein 1-like	Dzip11	1.28
10408331	acyl-CoA thioesterase 13	Acot13	1.29
10584435	von Willebrand factor A domain containing 5A	Vwa5a	1.29
10428561	RAD21 homolog (<i>S. pombe</i>)	Rad21	1.29
10505841	predicted gene 13271	Gm13271	1.29
10526508	fission 1 (mitochondrial outer membrane) homolog (yeast)	Fis1	1.29
10472022	LY6/PLAUR domain containing 6B	Lypd6b	1.29
10475435	ribosomal protein S12	Rps12	1.29
10561868	WD repeat domain 62	Wdr62	1.30
10479174	ribosomal protein S8	Rps8	1.30
10579302	ubiquitin A-52 residue ribosomal protein fusion product 1	Uba52	1.30
10372781	interleukin-1 receptor-associated kinase 3	Irak3	1.30
10426157	TraB domain containing	Trabd	1.31
10468653	RIKEN cDNA A630007B06 gene	A630007B06Rik	1.31
10502778	latrophilin 2	Lphn2	1.31
10498024	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 11	Slc7a11	1.31
10559796	paternally expressed 3	Peg3	1.31
10448459	TBC1 domain family, member 24	Tbc1d24	1.31
10580169	coiled-coil domain containing 130	Ccdc130	1.32
10515051	oxysterol binding protein-like 9	Osbpl9	1.32
10566457	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 1	Apbb1	1.32
10479215	ribosomal protein S8	Rps8	1.32
10508228	zinc finger, MYM-type 6	Zmym6	1.32
10493612	RIKEN cDNA 4933434E20 gene	4933434E20Rik	1.33
10372965	ubiquitin specific peptidase 15	Usp15	1.33
10353733	DNA primase, p58 subunit	Prim2	1.33
10578572	storkhead box 2	Stox2	1.33
10594879	transcription factor 12	Tcf12	1.33
10527012	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	Lfng	1.34
10531560	anthrax toxin receptor 2	Antxr2	1.34
10436764	NA	NA	1.34
10528544	ribosomal protein L11	Rpl11	1.34
10531185	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.34
10362711	RIKEN cDNA 9030224M15 gene	9030224M15Rik	1.35
10383785	RIKEN cDNA 4921536K21 gene	4921536K21Rik	1.35
10454564	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3	Erc3	1.35
10477187	TPX2, microtubule-associated protein homolog (<i>Xenopus laevis</i>)	Tpx2	1.35
10425207	H1 histone family, member 0	H1f0	1.35

10520483	DNA segment, Chr 5, Wayne State University 178, expressed	D5Wsu178e	1.35
10368527	histidine triad nucleotide binding protein 3	Hint3	1.35
10396511	synaptic nuclear envelope 2	Syne2	1.35
10498309	profilin 2	Pfn2	1.35
10531201	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adams3	1.36
10522749	latrophilin 3	Lphn3	1.36
10535852	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 1	Slc7a1	1.36
10422598	selenoprotein P, plasma, 1	Sepp1	1.36
10401365	zinc finger, FYVE domain containing 1	Zfyve1	1.37
10363173	gap junction protein, alpha 1	Gja1	1.37
10403727	GLI-Kruppel family member GLI3	Gli3	1.38
10400405	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	Nfkbia	1.38
10546725	PDZ domain containing RING finger 3	Pdzrn3	1.38
10558345	dedicator of cytokinesis 1	Dock1	1.38
10575021	zinc finger protein 90	Zfp90	1.39
10362499	fyn-related kinase	Frk	1.39
10604230	adaptor-related protein complex 3, sigma 1 subunit	Ap3s1	1.39
10580058	NA	NA	1.39
10352767	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 2	Nek2	1.39
10564111	NA	NA	1.39
10355456	melanoregulin	Mreg	1.41
10575291	zinc finger protein 821	Zfp821	1.41
10463826	RIKEN cDNA 6330577E15 gene	6330577E15Rik	1.41
10439018	RIKEN cDNA 0610012G03 gene	0610012G03Rik	1.41
10387180	nuclear distribution gene E-like homolog 1 (A. nidulans)	Ndel1	1.41
10555953	fractured callus expressed transcript 1	Fxc1	1.41
10519420	A kinase (PRKA) anchor protein (yotiao) 9	Akap9	1.41
10381934	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	Tanc2	1.41
10502451	bone morphogenetic protein receptor, type 1B	Bmpr1b	1.41
10407513	WD repeat domain 37	Wdr37	1.41
10380773	Rho GTPase activating protein 23	Arhgap23	1.42
10406757	collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen) binding protein	Col4a3bp	1.42
10359386	aspartyl-tRNA synthetase 2 (mitochondrial)	Dars2	1.42
10546113	Sec61 alpha 1 subunit (S. cerevisiae)	Sec61a1	1.42
10495416	vav 3 oncogene	Vav3	1.42
10376142	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D17Rik	1.42
10380087	myotubularin related protein 4	Mtmr4	1.43
10491613	RIKEN cDNA 4932438A13 gene	4932438A13Rik	1.43
10579054	NA	NA	1.43
10536762	staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1	Snd1	1.44
10388517	gem (nuclear organelle) associated protein 4	Gemin4	1.44
10526735	zinc finger and SCAN domain containing 21	Zscan21	1.44
10385716	RIKEN cDNA 0610009B22 gene	0610009B22Rik	1.44
10593413	RIKEN cDNA 2310030G06 gene	2310030G06Rik	1.45
10540540	RIKEN cDNA 0610010K06 gene	0610010K06Rik	1.46
10416340	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 2	Gfra2	1.46
10460841	NA	NA	1.46
10349671	solute carrier family 26, member 9	Slc26a9	1.46
10399655	NA	NA	1.47
10467637	Rho GTPase activating protein 19	Arhgap19	1.47
10441815	superoxide dismutase 2, mitochondrial	Sod2	1.47
10427590	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	Slc1a3	1.47
10372497	THAP domain containing, apoptosis associated protein 2	Thap2	1.47
10588696	N-acetyltransferase 6	Nat6	1.48
10401900	sel-1 suppressor of lin-12-like (C. elegans)	Sel1l	1.48
10422244	SLIT and NTRK-like family, member 6	Slitrk6	1.48
10443527	proviral integration site 1	Pim1	1.49
10520734	nuclear receptor binding protein 1	Nrbp1	1.50
10405185	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2	Cks2	1.50
10562637	cyclin B1	Ccnb1	1.50
10390381	aminopeptidase puromycin sensitive	Npepps	1.51
10456400	tubulin, beta 6	Tubb6	1.51
10594904	ubiquitin A-52 residue ribosomal protein fusion product 1	Uba52	1.51
10473281	integrin alpha V	Ilgav	1.51
10606989	TSC22 domain family, member 3	Tsc22d3	1.51
10521602	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2	Cpeb2	1.52
10464388	ribosomal protein S12	Rps12	1.52
10427083	eukaryotic translation initiation factor 4B	Eif4b	1.52
10383982	zinc and ring finger 3	Znrf3	1.52

10476740	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 3	Slc24a3	1.53
10449741	salt inducible kinase 1	Sik1	1.54
10406198	ferritin light chain 2	Ftl2	1.55
10576524	predicted gene 505	Gm505	1.55
10546031	aprataxin and PNKP like factor	Aplf	1.56
10448441	amidohydrolase domain containing 2	Amdhd2	1.57
10430974	ADP-ribosylation factor GTPase activating protein 3	Arfgap3	1.57
10440534	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 5 (aggrecanase-2)	Adamts5	1.58
10452030	perilipin 3	Plin3	1.58
10355246	acyl-Coenzyme A dehydrogenase, long-chain	Acadl	1.58
10544062	NA	NA	1.58
10507500	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	Slc6a9	1.59
10511694	oxidative stress induced growth inhibitor family member 2	Osgin2	1.59
10441400	AT rich interactive domain 1B (SWI-like)	Arid1b	1.59
10398288	YY1 transcription factor	Yy1	1.59
10576056	microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta	Map1lc3b	1.60
10388545	active BCR-related gene	Abr	1.60
10561956	ribosomal protein S12	Rps12	1.60
10514049	nuclear factor I/B	Nfib	1.61
10476443	phospholipase C, beta 4	Plcb4	1.61
10554969	odd Oz/ten-m homolog 4 (Drosophila)	Odz4	1.63
10425177	TRIO and F-actin binding protein	Triobp	1.63
10475957	tubulin tyrosine ligase	Ttl	1.64
10575129	vacuolar protein sorting 4a (yeast)	Vps4a	1.64
10430400	caspase recruitment domain family, member 10	Card10	1.64
10533003	RIKEN cDNA 1110006O24 gene	1110006O24Rik	1.64
10496204	centromere protein E	Cenpe	1.64
10603708	calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family)	Cask	1.65
10457959	SFT2 domain containing 3	Sft2d3	1.65
10404928	expressed sequence C78339	C78339	1.65
10360745	lamin B receptor	Lbr	1.65
10472820	integrin alpha 6	Itga6	1.66
10346808	ribosomal protein L17	Rpl17	1.66
10579744	like-glycosyltransferase	Large	1.66
10515385	uroporphyrinogen decarboxylase	Urod	1.67
10348432	ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 1	Agap1	1.68
10415415	KH and NYN domain containing	Khynyn	1.68
10453272	zinc finger protein 36, C3H type-like 2	Zfp36l2	1.70
10478754	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	Arfgef2	1.70
10475990	solute carrier family 20, member 1	Slc20a1	1.70
10352294	cDNA sequence BC031781	BC031781	1.71
10379262	neurofibromatosis 1	Nf1	1.71
10386070	ATX1 (antioxidant protein 1) homolog 1 (yeast)	Atox1	1.71
10422067	F-box and leucine-rich repeat protein 3	Fbxl3	1.71
10486722	transformation related protein 53 binding protein 1	Trp53bp1	1.71
10545921	MAX dimerization protein 1	Mxd1	1.72
10467470	aldehyde dehydrogenase 18 family, member A1	Aldh18a1	1.72
10378816	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	Slc6a4	1.73
10590298	eukaryotic translation initiation factor 1B	Eif1b	1.73
10500948	CTTNBP2 N-terminal like	Ctnnbp2nl	1.74
10479833	optineurin	Optn	1.74
10460765	RIKEN cDNA 2400001E08 gene	2400001E08Rik	1.75
10359648	SCY1-like 3 (S. cerevisiae)	Scy13	1.76
10358633	hemicentin 1	Hmcn1	1.76
10394625	NA	NA	1.77
10439566	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit A	Atp6v1a	1.77
10460631	v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A (avian)	Rela	1.78
10438171	THAP domain containing 7	Thap7	1.78
10575249	thioredoxin-like 4B	Txn14b	1.78
10426304	NA	NA	1.79
10596277	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily C, member 13	Dnajc13	1.79
10519717	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A	Sema3a	1.79
10374727	B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein)	Bcl11a	1.79
10570634	NA	NA	1.80
10439881	NA	NA	1.81
10502774	latrophilin 2	Lphn2	1.81
10462281	very low density lipoprotein receptor	Vldlr	1.81
10585233	asparagine-linked glycosylation 9 homolog (yeast, alpha 1,2 mannosyltransferase)	Alg9	1.82
10350816	ribosomal protein L35	Rpl35	1.83
10385239	methionine adenosyltransferase II, beta	Mat2b	1.83
10434998	nuclear cap binding protein subunit 2	Ncbp2	1.83
10494402	histone cluster 2, H3c1	Hist2h3c1	1.84
10395163	laminin B1 subunit 1	Lamb1-1	1.85
10386125	gem (nuclear organelle) associated protein 5	Gemin5	1.85

10422701	ribosomal protein L37	Rpl37	1.86
10547217	chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 2	Csgalnact2	1.86
10573461	deoxyribonuclease II alpha	Dnase2a	1.86
10358379	TROVE domain family, member 2	Trove2	1.86
10415700	myotubularin related protein 6	Mtmr6	1.86
10496397	MAPK scaffold protein 1	Mapksp1	1.86
10391918	pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 1	Plekhn1	1.87
10523960	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class G	Pigg	1.87
10607189	angiominin	Amot	1.89
10592217	STT3, subunit of the oligosaccharyltransferase complex, homolog A (S. cerevisiae)	Stt3a	1.89
10468344	collagen, type XVII, alpha 1	Col17a1	1.89
10385500	immunity-related GTPase family M member 1	Irgm1	1.89
10608721	steroid sulfatase	Sts	1.90
10608662	zinc finger protein 273	Zfp273	1.91
10344528	NA	NA	1.92
10344433	NA	NA	1.93
10344330	NA	NA	1.94
10344318	NA	NA	1.95
10344185	NA	NA	1.95
10344161	NA	NA	1.96
10343813	NA	NA	1.96
10343812	NA	NA	1.97
10343803	NA	NA	1.97
10343802	NA	NA	1.98
10343790	NA	NA	1.98
10343536	NA	NA	1.99
10343483	NA	NA	2.02
10343435	NA	NA	2.03
10343407	NA	NA	2.05
10343251	NA	NA	2.06
10343227	NA	NA	2.06
10343182	NA	NA	2.07
10342962	NA	NA	2.08
10342902	NA	NA	2.09
10342779	NA	NA	2.10
10342698	NA	NA	2.10
10342525	NA	NA	2.12
10342263	NA	NA	2.13
10341992	NA	NA	2.13
10341873	NA	NA	2.13
10341671	NA	NA	2.14
10341645	NA	NA	2.16
10341530	NA	NA	2.17
10341527	NA	NA	2.17
10341476	NA	NA	2.20
10341273	NA	NA	2.21
10341233	NA	NA	2.26
10341127	NA	NA	2.29
10340993	NA	NA	2.32
10340934	NA	NA	2.33
10340925	NA	NA	2.35
10340638	NA	NA	2.36
10340458	NA	NA	2.37
10340444	NA	NA	2.45
10340407	NA	NA	2.46
10340387	NA	NA	2.49
10340230	NA	NA	2.56
10339956	NA	NA	2.58
10339928	NA	NA	2.61
10339785	NA	NA	2.63
10339754	NA	NA	2.64
10339707	NA	NA	2.66
10339629	NA	NA	2.69
10339589	NA	NA	2.75
10339375	NA	NA	2.80
10339354	NA	NA	3.33
10339286	NA	NA	3.39
10338515	NA	NA	3.48
10338463	NA	NA	3.54
10338150	NA	NA	4.42
10338138	NA	NA	5.04
10338085	NA	NA	5.56

Tabla S3.- Genes expresados diferencialmente (1.669) entre células myrAkt;Trp53^{ACE} tratadas con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,005$. En rojo las sondas con expresión aumentada (962) y en azul las sondas con expresión disminuida (707).

Identificación de la sonda	Nombre del gen	Símbolo del gen	Incremento de expresión
10363070	glycoprotein 49 A	Gp49a	25.41
10347888	chemokine (C-C motif) ligand 20	Ccl20	19.37
10368970	PR domain containing 1, with ZNF domain	Prdm1	14.26
10416505	potassium channel tetramerisation domain containing 4	Kctd4	13.93
10427035	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	Nr4a1	12.53
10363082	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4	Lilrb4	10.64
10385912	colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	Csf2	10.32
10361091	activating transcription factor 3	Atf3	9.08
10443027	RIKEN cDNA A930001N09 gene	A930001N09Rik	8.38
10583090	matrix metalloproteinase 10	Mmp10	7.53
10583044	matrix metalloproteinase 13	Mmp13	7.36
10339159	NA	NA	7.23
10571312	dual specificity phosphatase 4	Dusp4	7.16
10395155	family with sequence similarity 110, member C	Fam110c	6.63
10343527	NA	NA	6.60
10390691	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	Nr1d1	6.58
10434302	kelch-like 24 (Drosophila)	Klhl24	6.53
10342188	NA	NA	6.07
10545130	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	Gadd45a	5.89
10341979	NA	NA	5.73
10338484	NA	NA	5.70
10366881	DNA-damage inducible transcript 3	Ddit3	5.42
10490826	zinc finger and BTB domain containing 10	Zbtb10	5.37
10474972	Chac, cation transport regulator-like 1 (E. coli)	Chac1	5.34
10338936	NA	NA	5.33
10510260	natriuretic peptide precursor type B	Nppb	5.22
10341940	NA	NA	5.15
10340065	NA	NA	5.14
10533729	vacuolar protein sorting 37B (yeast)	Vps37b	5.05
10443527	proviral integration site 1	Pim1	5.05
10597758	cysteine-serine-rich nuclear protein 1	Csrnp1	5.05
10342291	NA	NA	4.93
10463945	dual specificity phosphatase 5	Dusp5	4.92
10342334	NA	NA	4.86
10428407	transmembrane protein 74	Tmem74	4.81
10590801	baculoviral IAP repeat-containing 3	Birc3	4.74
10544150	jumonji C domain-containing histone demethylase 1 homolog D (S. cerevisiae)	Jhdm1d	4.72
10339838	NA	NA	4.56
10352448	dual specificity phosphatase 10	Dusp10	4.55
10338744	NA	NA	4.52
10343170	NA	NA	4.49
10469425	ADP-ribosylation factor-like 5B	Arl5b	4.48
10339535	NA	NA	4.48
10368144	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	Tnfaip3	4.48
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndrg1	4.47
10342108	NA	NA	4.44
10540472	basic helix-loop-helix family, member e40	Bhlhe40	4.43
10340147	NA	NA	4.33
10482772	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	Nr4a2	4.32
10341079	NA	NA	4.26
10341186	NA	NA	4.26
10360398	interferon activated gene 202B	Ifi202b	4.26
10349157	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 2	Serpib2	4.24
10394770	ornithine decarboxylase, structural 1	Odc1	4.19
10400405	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	Nfkbia	4.14
10563338	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 15A	Ppp1r15a	4.07
10343362	NA	NA	4.00
10523156	chemokine (C-X-C motif) ligand 2	Cxcl2	3.96
10458245	NA	NA	3.94
10338431	NA	NA	3.93
10399897	high mobility group box transcription factor 1	Hbp1	3.93
10343762	NA	NA	3.93
10344236	NA	NA	3.92
10380999	colony stimulating factor 3 (granulocyte)	Csf3	3.86
10339496	NA	NA	3.84
10508115	serine/threonine kinase 40	Stk40	3.83
10340482	NA	NA	3.82
10343194	NA	NA	3.82
10488608	tribbles homolog 3 (Drosophila)	Trib3	3.81

10454782	early growth response 1	Egr1	3.81
10576971	insulin receptor substrate 2	Irs2	3.80
10552311	NA	NA	3.80
10338926	NA	NA	3.80
10476301	spermine oxidase	Smox	3.79
10341662	NA	NA	3.79
10344524	NA	NA	3.74
10344195	NA	NA	3.73
10339252	NA	NA	3.73
10339829	NA	NA	3.71
10342364	NA	NA	3.69
10456254	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 4-like	Nedd4l	3.66
10462091	Kruppel-like factor 9	Klf9	3.61
10338765	NA	NA	3.60
10487588	interleukin 1 alpha	Il1a	3.60
10341054	NA	NA	3.59
10339742	NA	NA	3.59
10582811	interferon regulatory factor 2 binding protein 2	Irf2bp2	3.54
10344401	NA	NA	3.52
10508392	ring finger protein 19B	Rnf19b	3.50
10407126	polo-like kinase 2 (Drosophila)	Plk2	3.50
10340083	NA	NA	3.50
10468525	NA	NA	3.49
10582295	ornithine decarboxylase, structural 1	Odc1	3.48
10526961	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein K (avian)	Mafk	3.47
10400095	interferon-related developmental regulator 1	Ifrd1	3.45
10342937	NA	NA	3.45
10515399	polo-like kinase 3 (Drosophila)	Plk3	3.41
10523182	amphiregulin	Areg	3.37
10338611	NA	NA	3.34
10458340	heparin-binding EGF-like growth factor	Hbegf	3.33
10338185	NA	NA	3.31
10481634	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, phosphate carrier), member 25	Slc25a25	3.29
10342963	NA	NA	3.29
10521602	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2	Cpeb2	3.28
10444890	immediate early response 3	Ier3	3.27
10580282	Jun-B oncogene	Junb	3.27
10342538	NA	NA	3.26
10341244	NA	NA	3.26
10344070	NA	NA	3.23
10460585	fos-like antigen 1	Fosl1	3.23
10399228	predicted gene 6742	Gm6742	3.22
10366346	pleckstrin homology-like domain, family A, member 1	Phlda1	3.22
10342439	NA	NA	3.22
10452633	TGFB-induced factor homeobox 1	Tgif1	3.22
10361807	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 2	Hivep2	3.20
10343306	NA	NA	3.19
10531610	RasGEF domain family, member 1B	Rasgef1b	3.19
10425283	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein F (avian)	Maff	3.18
10339482	NA	NA	3.18
10377439	period homolog 1 (Drosophila)	Per1	3.16
10441330	zinc finger protein 295	Zfp295	3.14
10342706	NA	NA	3.13
10342769	NA	NA	3.13
10498802	Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 2	Rapgef2	3.11
10498284	WW domain containing transcription regulator 1	Wwtr1	3.10
10474181	ankyrin repeat and BTB (POZ) domain containing 2	Abtb2	3.09
10365971	B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	Btg1	3.09
10342622	NA	NA	3.09
10511935	proline-rich nuclear receptor coactivator 1	Pnrc1	3.08
10361828	Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 2	Cited2	3.08
10409278	nuclear factor, interleukin 3, regulated	Nfil3	3.07
10523201	NA	NA	3.06
10514466	Jun oncogene	Jun	3.05
10513008	Kruppel-like factor 4 (gut)	Klf4	3.04
10484227	SEC14 and spectrin domains 1	Sestd1	3.04
10340164	NA	NA	3.04
10344981	peptidase inhibitor 15	Pi15	3.04
10342286	NA	NA	3.04
10338624	NA	NA	3.03
10397346	FBJ osteosarcoma oncogene	Fos	3.03
10357875	B-cell translocation gene 2, anti-proliferative	Btg2	3.02
10342820	NA	NA	3.02
10403352	Kruppel-like factor 6	Klf6	3.02
10344264	NA	NA	3.01
10342899	NA	NA	3.00
10341726	NA	NA	2.98

10339600	NA	NA	2.95
10341554	NA	NA	2.95
10339094	NA	NA	2.95
10343069	NA	NA	2.94
10365286	EP300 interacting inhibitor of differentiation 3	Eid3	2.94
10385572	sequestosome 1	Sqstm1	2.93
10340407	NA	NA	2.93
10376144	folliculin interacting protein 1	Fnip1	2.93
10342580	NA	NA	2.92
10502224	sphingomyelin synthase 2	Sgms2	2.92
10340391	NA	NA	2.91
10542200	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor-associated protein-like 1	Gabarapl1	2.91
10344612	NA	NA	2.90
10563659	SPT2, Suppressor of Ty, domain containing 1 (<i>S. cerevisiae</i>)	Spty2d1	2.90
10339933	NA	NA	2.89
10533720	niacin receptor 1	Niacr1	2.89
10443463	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Cdkn1a	2.88
10343687	NA	NA	2.88
10555027	growth factor receptor bound protein 2-associated protein 2	Gab2	2.87
10340638	NA	NA	2.86
10545930	NA	NA	2.85
10567995	nuclear protein 1	Nupr1	2.85
10354868	family with sequence similarity 126, member B	Fam126b	2.85
10399478	lipin 1	Lpin1	2.84
10585778	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), and GPI membrane anchor, (semaphorin) 7A	Sema7a	2.82
10556297	adrenomedullin	Adm	2.82
10396952	tetratricopeptide repeat domain 9	Ttc9	2.82
10369171	RIKEN cDNA 9530009G21 gene	9530009G21Rik	2.81
10535095	zinc finger, AN1-type domain 2A	Zfand2a	2.80
10417734	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 2	Nr1d2	2.80
10340583	NA	NA	2.77
10340705	NA	NA	2.74
10338846	NA	NA	2.74
10340114	NA	NA	2.74
10534395	claudin 4	Cldn4	2.74
10516932	sestrin 2	Sesn2	2.73
10461991	zinc finger, AN1-type domain 5	Zfand5	2.73
10340993	NA	NA	2.72
10594404	MAD homolog 3 (<i>Drosophila</i>)	Smad3	2.72
10338575	NA	NA	2.71
10538338	cAMP responsive element binding protein 5	Creb5	2.70
10345445	AT rich interactive domain 5A (MRF1-like)	Arid5a	2.69
10339964	NA	NA	2.69
10342152	NA	NA	2.68
10474577	RIKEN cDNA 2410042D21 gene	2410042D21Rik	2.68
10359635	golgin, RAB6-interacting	Gorab	2.67
10419038	growth hormone inducible transmembrane protein	Ghitm	2.66
10340659	NA	NA	2.66
10344171	NA	NA	2.65
10372668	transformed mouse 3T3 cell double minute 2	Mdm2	2.64
10339677	NA	NA	2.63
10340953	NA	NA	2.63
10459510	NA	NA	2.63
10341856	NA	NA	2.63
10338164	NA	NA	2.63
10413419	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3	Arhgef3	2.62
10338204	NA	NA	2.62
10480027	zinc finger and BTB domain containing 2	Zbtb2	2.62
10431738	prickle homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	Prickle1	2.62
10530269	RNA binding motif protein 47	Rbm47	2.61
10492335	RAP2B, member of RAS oncogene family	Rap2b	2.61
10589927	NA	NA	2.60
10569687	expressed sequence AU018091	AU018091	2.59
10512030	RIKEN cDNA 3110043O21 gene	3110043O21Rik	2.59
10458098	family with sequence similarity 13, member B	Fam13b	2.59
10341528	NA	NA	2.58
10494889	DENN/MADD domain containing 2C	Dennd2c	2.58
10339017	NA	NA	2.58
10478890	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta	Cebpb	2.57
10573198	Dnaj (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1	Dnajb1	2.57
10338349	NA	NA	2.57
10491300	SKI-like	Skil	2.57
10480035	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3	Pfkfb3	2.56
10369290	DNA-damage-inducible transcript 4	Ddit4	2.55

10456296	mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1	Malt1	2.55
10343292	NA	NA	2.55
10368886	NA	NA	2.55
10439514	growth associated protein 43	Gap43	2.55
10376142	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D1 7Rik	2.55
10341353	NA	NA	2.55
10342384	NA	NA	2.54
10466248	syntaxin 3	Stx3	2.54
10343540	NA	NA	2.54
10341796	NA	NA	2.53
10491915	CCR4 carbon catabolite repression 4-like (<i>S. cerevisiae</i>)	Ccrn4l	2.53
10338326	NA	NA	2.52
10421003	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l	2.52
10339911	NA	NA	2.52
10489364	RIKEN cDNA 3230401D17 gene	3230401D1 7Rik	2.52
10416777	Kruppel-like factor 5	Klf5	2.51
10363346	ankyrin repeat domain 57	Ankrd57	2.50
10338198	NA	NA	2.50
10387890	chemokine (C-X-C motif) ligand 16	Cxcl16	2.50
10359235	RAS protein activator like 2	Rasal2	2.49
10343969	NA	NA	2.49
10544002	cAMP responsive element binding protein 3-like 2	Creb3l2	2.49
10406419	LysM, putative peptidoglycan-binding, domain containing 3	Lysmd3	2.49
10339707	NA	NA	2.48
10535586	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1	Smurf1	2.47
10491962	forkhead box O1	Foxo1	2.45
10340267	NA	NA	2.44
10341985	NA	NA	2.44
10551469	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1b	Dyrk1b	2.44
10343416	NA	NA	2.43
10368888	forkhead box O3	Foxo3	2.43
10549276	basic helix-loop-helix family, member e41	Bhlhe41	2.42
10456745	MAD homolog 7 (<i>Drosophila</i>)	Smad7	2.42
10342934	NA	NA	2.42
10340915	NA	NA	2.42
10359624	paired related homeobox 1	Prrx1	2.41
10352119	PPPDE peptidase domain containing 1	Pppde1	2.41
10428912	family with sequence similarity 84, member B	Fam84b	2.41
10594988	mitogen-activated protein kinase 6	Mapk6	2.41
10527475	zinc finger protein 655	Zfp655	2.40
10365891	transmembrane and coiled coil domains 3	Tmcc3	2.40
10394800	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l	2.39
10543448	Wiskott-Aldrich syndrome-like (human)	Wasl	2.39
10363735	early growth response 2	Egr2	2.39
10456357	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	Pmaip1	2.38
10545298	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	Rmnd5a	2.38
10510574	ERBB receptor feedback inhibitor 1	Erff1	2.38
10339266	NA	NA	2.36
10349081	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1	Phlpp1	2.36
10545255	ribose 5-phosphate isomerase A	Rpia	2.36
10339045	NA	NA	2.34
10408850	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 9	Nedd9	2.33
10374478	SERTA domain containing 2	Sertad2	2.33
10502284	tet oncogene family member 2	Tet2	2.32
10498531	cyclin L1	Ccnl1	2.32
10561204	inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C	Itpkc	2.32
10410892	RAS p21 protein activator 1	Rasa1	2.32
10408629	RIKEN cDNA 1300014I06 gene	1300014I0 6Rik	2.31
10422227	sprouty homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	Spry2	2.29
10343533	NA	NA	2.29
10500948	CTTNBP2 N-terminal like	Cttnbp2nl	2.29
10360382	interferon activated gene 204	Ifi204	2.29
10412038	zinc finger, SWIM domain containing 6	Zswim6	2.29
10343875	NA	NA	2.28
10408450	SRY-box containing gene 4	Sox4	2.28
10488655	BCL2-like 1	Bcl2l1	2.27
10587792	phospholipid scramblase 1	Plscr1	2.27
10342662	NA	NA	2.27
10338085	NA	NA	2.27
10455784	GRAM domain containing 3	Gramd3	2.27
10508454	BSD domain containing 1	Bsdc1	2.27
10582997	caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase	Casp4	2.26
10338372	NA	NA	2.26
10445898	RAB5A, member RAS oncogene family	Rab5a	2.25

10339018	NA	NA	2.25
10548735	dual specificity phosphatase 16	Dusp16	2.24
10339522	NA	NA	2.24
10344449	NA	NA	2.24
10400006	aryl-hydrocarbon receptor	Ahr	2.23
10343392	NA	NA	2.23
10369102	NA	NA	2.23
10400572	kelch-like 28 (Drosophila)	Klh28	2.23
10578207	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 1	Lonrf1	2.23
10425207	H1 histone family, member 0	H1f0	2.23
10404774	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 1	Hivep1	2.23
10542156	C-type lectin domain family 2, member d	Clec2d	2.23
10338154	NA	NA	2.22
10580577	Iroquois related homeobox 3 (Drosophila)	Irx3	2.22
10580139	zinc finger, SWIM domain containing 4	Zswim4	2.22
10521913	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	Rbpj	2.20
10530100	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2	Arap2	2.20
10513722	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15	Tnfsf15	2.20
10366310	oxysterol binding protein-like 8	Osbpl8	2.19
10433776	snail homolog 2 (Drosophila)	Snai2	2.19
10375443	hepatitis A virus cellular receptor 2	Havcr2	2.19
10460221	choline kinase alpha	Chka	2.19
10372457	TBC1 domain family, member 15	Tbc1d15	2.18
10574027	metallothionein 1	Mt1	2.18
10356082	phospholipid scramblase 1	Plscr1	2.18
10342260	NA	NA	2.18
10363706	jumonji domain containing 1C	Jmjd1c	2.17
10598638	Mid1 interacting protein 1 (gastrulation specific G12-like (zebrafish))	Mid1ip1	2.17
10572146	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit B2	Atp6v1b2	2.17
10343614	NA	NA	2.17
10339396	NA	NA	2.17
10436734	BTB and CNC homology 1	Bach1	2.17
10338133	NA	NA	2.16
10338068	NA	NA	2.16
10421774	diacylglycerol kinase, eta	Dgkh	2.16
10569458	cysteinyl-tRNA synthetase	Cars	2.15
10523151	chemokine (C-X-C motif) ligand 1	Cxcl1	2.15
10454546	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2	Map3k2	2.15
10338076	NA	NA	2.15
10342097	NA	NA	2.14
10343329	NA	NA	2.13
10496737	B-cell leukemia/lymphoma 10	Bcl10	2.12
10446756	yippee-like 5 (Drosophila)	Ypel5	2.11
10437160	E26 avian leukemia oncogene 2, 3' domain	Ets2	2.11
10424370	tribbles homolog 1 (Drosophila)	Trib1	2.11
10468980	family with sequence similarity 107, member B	Fam107b	2.11
10538526	AVL9 homolog (S. cerevisiae)	Avl9	2.11
10598771	monoamine oxidase A	Maoa	2.11
10475517	NA	NA	2.10
10338286	NA	NA	2.10
10526133	RAB guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1	Rabgef1	2.09
10404965	ring finger protein 144B	Rnf144b	2.09
10364856	DOT1-like, histone H3 methyltransferase (S. cerevisiae)	Dot1l	2.09
10450069	predicted gene 7035	Gm7035	2.09
10343113	NA	NA	2.08
10359948	UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1	Uap1	2.08
10506335	phosphodiesterase 4B, cAMP specific	Pde4b	2.08
10339344	NA	NA	2.08
10340448	NA	NA	2.08
10340431	NA	NA	2.08
10495896	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, delta	Camk2d	2.08
10341623	NA	NA	2.07
10562368	RIKEN cDNA 4931406P16 gene	4931406P16Rik	2.07
10437451	family with sequence similarity 100, member A	Fam100a	2.07
10449741	salt inducible kinase 1	Sik1	2.07
10341592	NA	NA	2.07
10422013	Kruppel-like factor 12	Klf12	2.07
10340153	NA	NA	2.07
10469575	protein tyrosine phosphatase 4a1-like	Gm13363	2.06
10433472	RIKEN cDNA 1810013L24 gene	1810013L24Rik	2.06
10350516	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	Ptgs2	2.06
10341901	NA	NA	2.06
10441436	sorting nexin 9	Snx9	2.05
10367634	A kinase (PRKA) anchor protein (gravin) 12	Akap12	2.05
10343942	NA	NA	2.04

10587799	phospholipid scramblase 2	Plscr2	2.04
10415700	myotubularin related protein 6	Mtmr6	2.04
10380773	Rho GTPase activating protein 23	Arhgap23	2.04
10338387	NA	NA	2.03
10435769	zinc finger and BTB domain containing 20	Zbtb20	2.03
10424213	zinc fingers and homeoboxes 2	Zhx2	2.03
10467489	protein tyrosine phosphatase 4a1	Ptp4a1	2.03
10391513	dual specificity phosphatase 3 (vaccinia virus phosphatase VH1-related)	Dusp3	2.03
10527233	cytohesin 3	Cyth3	2.02
10343077	NA	NA	2.01
10468653	RIKEN cDNA A630007B06 gene	A630007B06Rik	2.01
10396671	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 3	Plekhh3	2.01
10338109	NA	NA	2.01
10458569	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1	Nr3c1	2.00
10353707	protein tyrosine phosphatase 4a1	Ptp4a1	2.00
10514441	myb-like, SWIRM and MPN domains 1	Mysm1	1.98
10362171	syntaxin 7	Stx7	1.98
10421172	solute carrier family 25, member 37	Slc25a37	1.98
10504056	ubiquitin-associated protein 1	Ubap1	1.98
10606195	ring finger protein, LIM domain interacting	Rlim	1.98
10511333	pleiomorphic adenoma gene 1	Plag1	1.98
10340354	NA	NA	1.97
10468802	DNA segment, Chr 19, ERATO Doi 737, expressed	D19Ertd737e	1.97
10341172	NA	NA	1.96
10338798	NA	NA	1.96
10507894	Ras-related GTP binding C	Rragc	1.96
10455695	serum response factor binding protein 1	Srfbp1	1.96
10397145	acyl-CoA thioesterase 2	Acot2	1.95
10403743	inhibin beta-A	Inhba	1.94
10494910	breast carcinoma amplified sequence 2	Bcas2	1.94
10394776	NA	NA	1.94
10348493	leucine rich repeat (in FLII) interacting protein 1	Lrrfip1	1.94
10367919	syntaxin 11	Stx11	1.94
10338833	NA	NA	1.93
10556442	TEA domain family member 1	Tead1	1.93
10424400	myelocytomatosis oncogene	Myc	1.93
10375290	SLU7 splicing factor homolog (S. cerevisiae)	Slu7	1.93
10404402	forkhead box Q1	Foxq1	1.93
10516027	rearranged L-myc fusion sequence	Rlf	1.92
10402490	RIKEN cDNA 483142619 gene	483142619Rik	1.92
10483025	RNA binding motif, single stranded interacting protein 1	Rbms1	1.92
10343303	NA	NA	1.91
10556135	NA	NA	1.91
10417757	vacuolar protein sorting 4b (yeast)	Vps4b	1.91
10369792	AT rich interactive domain 5B (MRF1-like)	Arid5b	1.91
10381419	neighbor of Brca1 gene 1	Nbr1	1.90
10406254	elongation factor RNA polymerase II 2	Eli2	1.90
10350823	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2 (arg, Abelson-related gene)	Abl2	1.90
10341671	NA	NA	1.90
10469110	USP6 N-terminal like	Usp6nl	1.90
10571958	SH3 domain containing ring finger 1	Sh3rf1	1.90
10427744	retinoic acid induced 14	Rai14	1.89
10427214	trans-acting transcription factor 1	Sp1	1.89
10436678	GA repeat binding protein, alpha	Gabpa	1.89
10564451	myocyte enhancer factor 2A	Mef2a	1.88
10338264	NA	NA	1.87
10482448	zinc finger E-box binding homeobox 2	Zeb2	1.87
10385941	TNFAIP3 interacting protein 1	Tnip1	1.87
10376733	mitogen-activated protein kinase kinase 3	Map2k3	1.87
10343803	NA	NA	1.86
10340383	NA	NA	1.86
10339025	NA	NA	1.85
10343880	NA	NA	1.85
10338361	NA	NA	1.84
10341150	NA	NA	1.84
10365729	cyclin-dependent kinase 17	Cdk17	1.84
10569265	toll interacting protein	Tollip	1.84
10568363	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armcx3	1.84
10342014	NA	NA	1.83
10375216	pantothenate kinase 3	Pank3	1.83
10353849	RIKEN cDNA 4632411B12 gene	4632411B12Rik	1.83
10458663	dihydropyrimidinase-like 3	Dpysl3	1.83
10488060	jagged 1	Jag1	1.82

10341725	NA	NA	1.82
10341455	NA	NA	1.82
10477970	Rous sarcoma oncogene	Src	1.82
10439936	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta	Nfkbiz	1.82
10341148	NA	NA	1.81
10443332	peroxisome proliferator activator receptor delta	Ppard	1.81
10413222	peptidylprolyl isomerase F (cyclophilin F)	Ppif	1.81
10586700	RAR-related orphan receptor alpha	Rora	1.81
10338924	NA	NA	1.81
10481949	TNF receptor-associated factor 1	Traf1	1.80
10406817	ectodermal-neural cortex 1	Enc1	1.80
10549055	NA	NA	1.80
10439566	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit A	Atp6v1a	1.80
10544089	zinc finger CCCH type, antiviral 1	Zc3hav1	1.79
10563390	cytohesin 2	Cyth2	1.79
10498827	folliculin interacting protein 2	Fnip2	1.79
10503134	syndecan binding protein	Sdcbp	1.79
10343823	NA	NA	1.78
10536620	inhibitor of growth family, member 3	Ing3	1.78
10545588	hexokinase 2	Hk2	1.78
10384555	aftiphilin	Aftph	1.78
10497817	annexin A5	Anxa5	1.78
10437687	LPS-induced TN factor	Litaf	1.78
10410092	zinc finger protein 367	Zfp367	1.77
10573803	cylindromatosis (turban tumor syndrome)	Cyld	1.77
10467842	glutamate oxaloacetate transaminase 1, soluble	Got1	1.77
10524983	mediator complex subunit 13-like	Med13l	1.77
10466606	annexin A1	Anxa1	1.77
10355974	WD repeat and FYVE domain containing 1	Wdfy1	1.77
10580331	vacuolar protein sorting 35	Vps35	1.77
10423902	zinc finger protein, multitype 2	Zfpm2	1.77
10398288	YY1 transcription factor	Yy1	1.77
10347970	calcium binding protein 39	Cab39	1.77
10404763	transmembrane protein 170B	Tmem170b	1.76
10455852	proline-rich coiled-coil 1	Prrc1	1.76
10469335	signal transducing adaptor molecule (SH3 domain and ITAM motif) 1	Stam	1.76
10517421	proline-rich nuclear receptor coactivator 2	Pnrc2	1.76
10491231	myoneurin	Mynn	1.75
10350977	RIKEN cDNA 4930523C07 gene	4930523C07Rik	1.75
10507657	forkhead box J3	Foxj3	1.75
10380534	speckle-type POZ protein	Spop	1.75
10355069	INO80 complex subunit D	Ino80d	1.75
10506004	hook homolog 1 (Drosophila)	Hook1	1.75
10413229	annexin A11	Anxa11	1.75
10537934	Zinc finger protein 212	Zfp212	1.75
10365933	early endosome antigen 1	Eea1	1.74
10528913	NA	NA	1.74
10363265	LIM and senescent cell antigen-like domains 1	Lims1	1.74
10402063	forkhead box N3	Foxn3	1.74
10360227	phosphoprotein enriched in astrocytes 15A	Pea15a	1.74
10589913	dynein cytoplasmic 1 light intermediate chain 1	Dync1li1	1.74
10571162	eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1	Eif4ebp1	1.74
10540579	myotubularin related protein 14	Mtmr14	1.74
10342797	NA	NA	1.74
10523647	AF4/FMR2 family, member 1	Aff1	1.73
10482712	signal transducing adaptor molecule (SH3 domain and ITAM motif) 2	Stam2	1.73
10599377	stromal antigen 2	Stag2	1.73
10343432	NA	NA	1.73
10440307	chromatin modifying protein 2B	Chmp2b	1.72
10522009	phosphoglucomutase 1	Pgm1	1.72
10458834	autophagy-related 12 (yeast)	Atg12	1.72
10567423	DCN1, defective in cullin neddylation 1, domain containing 3 (S. cerevisiae)	Dcn1d3	1.72
10444895	flotillin 1	Flot1	1.72
10369604	vacuolar protein sorting 26 homolog A (yeast)	Vps26a	1.71
10338692	NA	NA	1.71
10420413	large tumor suppressor 2	Lats2	1.71
10379630	schlafen 2	Slf2	1.71
10349752	ELK4, member of ETS oncogene family	Elk4	1.71
10350173	troponin T2, cardiac	Tnnt2	1.71
10605571	glycerol kinase	Gyk	1.70
10358191	calmodulin regulated spectrin-associated protein 1-like 1	Camsap1l1	1.70
10480423	abl-interactor 1	Abi1	1.70
10487945	glycerophosphocholine phosphodiesterase GDE1 homolog (S. cerevisiae)	Gpcpd1	1.70
10580537	thymoma viral proto-oncogene 1 interacting protein	Aktip	1.70
10416510	nuclear fragile X mental retardation protein interacting protein 1	Nufip1	1.70
10556350	ubiquitin specific peptidase 47	Usp47	1.70

10606513	choroideremia	Chm	1.70
10522024	TBC1 domain family, member 1	Tbc1d1	1.70
10355141	Kruppel-like factor 7 (ubiquitous)	Klf7	1.70
10487154	SECIS binding protein 2-like	Secisbp2l	1.70
10366238	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 12A	Ppp1r12a	1.69
10494306	myeloid cell leukemia sequence 1	Mcl1	1.69
10510624	kelch-like 21 (Drosophila)	Klh21	1.69
10523468	BMP2 inducible kinase	Bmp2k	1.69
10343996	NA	NA	1.69
10582458	ankyrin repeat domain 11	Ankrd11	1.69
10341859	NA	NA	1.69
10538318	Tax1 (human T-cell leukemia virus type I) binding protein 1	Tax1bp1	1.69
10542108	target of myb1 homolog (chicken)	Tom1	1.68
10357064	vacuolar protein sorting 4b (yeast)	Vps4b	1.68
10338074	NA	NA	1.68
10500069	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type 1 alpha	Pip5k1a	1.68
10400546	F-box protein 33	Fbxo33	1.68
10557432	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit C	Eif3c	1.68
10511580	pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1	Pdp1	1.68
10453705	RAB18, member RAS oncogene family	Rab18	1.68
10372082	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 4	Nudt4	1.67
10572880	target of myb1 homolog (chicken)	Tom1	1.67
10414350	suppressor of cytokine signaling 4	Socs4	1.67
10464153	NHL repeat containing 2	Nhlrc2	1.67
10553092	D site albumin promoter binding protein	Dbp	1.66
10581625	RIKEN cDNA 2400003C14 gene	2400003C14Rik	1.66
10579331	growth differentiation factor 15	Gdf15	1.66
10340217	NA	NA	1.66
10588495	dual specificity phosphatase 7	Dusp7	1.66
10359961	U2AF homology motif (UHM) kinase 1	Uhmk1	1.66
10343737	NA	NA	1.66
10503334	GTP binding protein (gene overexpressed in skeletal muscle)	Gem	1.66
10494924	tripartite motif-containing 33	Trim33	1.65
10421351	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide D	Polr3d	1.65
10394448	pumilio 2 (Drosophila)	Pum2	1.65
10521589	corepressor interacting with RBPJ, 1	Cir1	1.65
10483809	nuclear factor, erythroid derived 2, like 2	Nfe2l2	1.65
10361323	Cnksr family member 3	Cnksr3	1.65
10515072	ring finger protein 11	Rnf11	1.65
10454831	polyadenylate-binding protein-interacting protein 2	Paip2	1.65
10371811	SCY1-like 2 (S. cerevisiae)	Scyl2	1.65
10423293	myosin X	Myo10	1.65
10608685	protein phosphatase 4, regulatory subunit 2	Ppp4r2	1.65
10492428	TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase	Tiparp	1.64
10457273	kinesin family member 5B	Kif5b	1.64
10542557	AE binding protein 2	Aebp2	1.64
10372716	RAS related protein 1b	Rap1b	1.64
10355329	BRCA1 associated RING domain 1	Bard1	1.64
10341127	NA	NA	1.64
10398678	eukaryotic translation initiation factor 5	Eif5	1.64
10365260	thioredoxin reductase 1	Txnrd1	1.64
10339348	NA	NA	1.64
10520362	insulin induced gene 1	Insig1	1.63
10405211	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma	Gadd45g	1.63
10532819	potassium channel tetramerisation domain containing 10	Kctd10	1.63
10394699	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2	Rock2	1.63
10497996	IKAROS family zinc finger 5	Ikzf5	1.62
10492522	schwannomin interacting protein 1	Schip1	1.62
10546725	PDZ domain containing RING finger 3	Pdzrn3	1.62
10396778	membrane protein, palmitoylated 5 (MAGUK p55 subfamily member 5)	Mpp5	1.62
10518019	DNA-damage inducible protein 2	Ddi2	1.62
10542321	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 47	Ddx47	1.62
10416251	early growth response 3	Egr3	1.62
10605729	zinc finger protein X-linked	Zfx	1.62
10571325	malignant fibrous histiocytoma amplified sequence 1	Mfhas1	1.62
10546631	FERM domain containing 4B	Frm4b	1.62
10553831	1110014K08Rik pseudogene	Gm7367	1.61
10553829	1110014K08Rik pseudogene	Gm7367	1.61
10552276	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	Ube2h	1.61
10342715	NA	NA	1.61
10438738	B-cell leukemia/lymphoma 6	Bcl6	1.61
10399710	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	Rsad2	1.61
10514668	Janus kinase 1	Jak1	1.61
10366266	PRKC, apoptosis, WT1, regulator	Pawr	1.61
10543686	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	Ube2h	1.61
10389339	ubiquitin specific peptidase 32	Usp32	1.61

10343575	NA	NA	1.61
10362676	cyclin-dependent kinase 19	Cdk19	1.60
10423172	golgi phosphoprotein 3	Golph3	1.60
10340412	NA	NA	1.60
10383479	high mobility group AT-hook 1	Hmgal1	1.60
10579910	zinc finger CCCH-type containing 15	Zc3h15	1.60
10382243	guanine nucleotide binding protein, alpha 13	Gna13	1.60
10392261	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	Smurf2	1.60
10482109	RNA binding motif protein 18	Rbm18	1.59
10400515	SEC23A (<i>S. cerevisiae</i>)	Sec23a	1.59
10358698	ring finger protein 2	Rnf2	1.59
10581992	avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (v-maf) AS42 oncogene homolog	Maf	1.59
10338529	NA	NA	1.59
10567173	phosphatidylinositol 3-kinase, C2 domain containing, alpha polypeptide	Pik3c2a	1.58
10340541	NA	NA	1.58
10590781	matrix metalloproteinase 1b (interstitial collagenase)	Mmp1b	1.58
10523579	Rho GTPase activating protein 24	Arhgap24	1.57
10428157	ring finger protein 19A	Rnf19a	1.57
10554839	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	Picalm	1.57
10445875	B-cell translocation gene 3	Btg3	1.57
10380341	sperm associated antigen 9	Spag9	1.57
10416848	NA	NA	1.57
10500813	homeodomain interacting protein kinase 1	Hipk1	1.56
10542791	PTPRF interacting protein, binding protein 1 (liprin beta 1)	Ppfibp1	1.56
10396008	PRP39 pre-mRNA processing factor 39 homolog (yeast)	Prpf39	1.56
10600547	transducin (beta)-like 1 X-linked	Tbl1x	1.56
10476759	Ras and Rab interactor 2	Rin2	1.56
10571444	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	Slc7a2	1.56
10440419	B-cell translocation gene 3	Btg3	1.55
10386934	WD repeat and SOCS box-containing 2	Wsb2	1.55
10339301	NA	NA	1.55
10375980	AF4/FMR2 family, member 4	Aff4	1.55
10405511	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 46	Ddx46	1.55
10575777	RIKEN cDNA 4933407C03 gene	4933407C03Rik	1.55
10394674	suppressor of cytokine signaling 2	Socs2	1.55
10374035	X-box binding protein 1	Xbp1	1.54
10471978	enhancer of polycomb homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	Epc2	1.54
10408882	RAN binding protein 9	Ranbp9	1.54
10568939	enoyl Coenzyme A hydratase, short chain, 1, mitochondrial	Echs1	1.54
10340799	NA	NA	1.54
10378497	max binding protein	Mnt	1.54
10529801	F-box and leucine-rich repeat protein 5	Fbxl5	1.54
10454039	imprinted and ancient	Impact	1.54
10349559	YOD1 OTU deubiquitinating enzyme 1 homologue (<i>S. cerevisiae</i>)	Yod1	1.54
10360832	NA	NA	1.54
10440246	ADP-ribosylation factor-like 13B	Arl13b	1.54
10477090	TBC1 domain family, member 20	Tbc1d20	1.54
10344395	NA	NA	1.54
10589030	glutamine-rich 1	Qrich1	1.54
10584142	E26 avian leukemia oncogene 1, 5' domain	Ets1	1.53
10476691	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide F	Polr3f	1.53
10438603	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2	Igf2bp2	1.53
10526410	heat shock protein 1	Hspb1	1.53
10459405	asparaginyl-tRNA synthetase	Nars	1.53
10341652	NA	NA	1.53
10415857	family with sequence similarity 167, member A	Fam167a	1.53
10390308	Sp2 transcription factor	Sp2	1.53
10340402	NA	NA	1.53
10596207	ubiquitin-like modifier activating enzyme 5	Uba5	1.53
10530683	cysteine-rich hydrophobic domain 2	Chic2	1.53
10398601	REST corepressor 1	Rcor1	1.52
10404506	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1	Ripk1	1.52
10392449	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1	Wipi1	1.52
10556381	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2	Mical2	1.52
10602840	SH3-domain kinase binding protein 1	Sh3kbp1	1.52
10504926	ring finger protein 20	Rnf20	1.52
10342912	NA	NA	1.52
10408928	heat shock protein 1	Hspb1	1.52
10340516	NA	NA	1.52
10356475	ADP-ribosylation factor-like 4C	Arl4c	1.51
10430519	casein kinase 1, epsilon	Csnk1e	1.51
10466745	tight junction protein 2	Tjp2	1.51
10601778	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armxc3	1.51
10561679	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 8	Psm8	1.51
10478897	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	Ptpn1	1.50
10344637	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit H	Atp6v1h	1.50

10411519	microtubule-associated protein 1B	Mtap1b	1.50
10367544	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2	Ctdsp2	1.50
10439732	phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 2	Plcx2	1.50
10464479	SAPS domain family, member 3	Saps3	1.50
10388337	platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 1	Pafah1b1	1.50
10538253	membrane protein, palmitoylated 6 (MAGUK p55 subfamily member 6)	Mpp6	1.50
10586781	myosin IE	Myo1e	1.50
10423805	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit C1	Atp6v1c1	1.50
10454543	NA	NA	1.50
10595404	family with sequence similarity 46, member A	Fam46a	1.50
10569057	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	Rnh1	1.50
10437023	microrchidia 3	Morc3	1.50
10456522	transcription factor 4	Tcf4	1.50
10482144	ring finger and CCCH-type zinc finger domains 2	Rc3h2	1.50
10598798	4lysine (K)-specific demethylase 6A	Kdm6a	1.50
10491279	protein kinase C, iota	Prkci	1.50
10478938	HCLS1 associated X-1	Hax1	1.49
10353689	PHD finger protein 3	Phf3	1.49
10600524	von Hippel-Lindau binding protein 1	Vbp1	1.49
10536472	MyoD family inhibitor domain containing	Mdfic	1.49
10419676	RAB2B, member RAS oncogene family	Rab2b	1.49
10434782	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma	Lpp	1.49
10545827	RAB11 family interacting protein 5 (class I)	Rab11fip5	1.49
10467191	ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)	Ankrd1	1.48
10475987	SET domain containing 3	Setd3	1.48
10361956	microtubule-associated protein 7	Mtap7	1.48
10607302	guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar)-like	Gnl3l	1.48
10594590	sorting nexin 1	Snx1	1.48
10509163	inhibitor of DNA binding 3	Id3	1.48
10499705	HCLS1 associated X-1	Hax1	1.48
10508805	WAS protein family, member 2	Wasf2	1.48
10516266	zinc finger CCCH type containing 12A	Zc3h12a	1.48
10433057	calcium binding and coiled coil domain 1	Calcoco1	1.48
10413795	ELL associated factor 1	Eaf1	1.48
10361748	F-box protein 30	Fbxo30	1.48
10456566	methyl-CpG binding domain protein 2	Mbd2	1.47
10580452	seven in absentia 1A	Siah1a	1.47
10383731	smoothelin	Smtn	1.47
10414333	sterile alpha motif domain containing 4	Samd4	1.47
10502469	PDZ and LIM domain 5	Pdlim5	1.47
10553280	general transcription factor II H, polypeptide 1	Gtf2h1	1.47
10573027	OTU domain containing 4	Otud4	1.47
10428302	Kruppel-like factor 10	Klf10	1.47
10368083	coiled-coil domain containing 28A	Ccdc28a	1.47
10587419	SUMO/sentrin specific peptidase 6	Senp6	1.47
10409352	ring finger protein 44	Rnf44	1.47
10408915	dystrobrevin binding protein 1	Dtnbp1	1.46
10357814	zinc finger CCCH type containing 11A	Zc3h11a	1.46
10499899	small proline-rich protein 1A	Sprr1a	1.46
10435654	leucine rich repeat containing 58	Lrrc58	1.46
10566926	ring finger protein 141	Rnf141	1.46
10417053	muscleblind-like 2	Mbnl2	1.46
10536595	N(alpha)-acetyltransferase 38, NatC auxiliary subunit	Naa38	1.46
10473272	zinc finger CCCH-type containing 15	Zc3h15	1.46
10599321	zinc finger and BTB domain containing 33	Zbtb33	1.46
10543067	asparagine synthetase	Asns	1.46
10552824	Harvey rat sarcoma oncogene, subgroup R	Rras	1.45
10593430	salt inducible kinase 2	Sik2	1.45
10527133	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2	Wipi2	1.45
10418879	mitogen-activated protein kinase 8	Mapk8	1.45
10604230	adaptor-related protein complex 3, sigma 1 subunit	Ap3s1	1.45
10446656	lipin 2	Lpin2	1.45
10598603	NA	NA	1.45
10451851	armadillo repeat containing, X-linked 3	Armxc3	1.44
10476834	5'-3' exoribonuclease 2	Xrn2	1.44
10513381	ROD1 regulator of differentiation 1 (S. pombe)	Rod1	1.44
10527575	PAN3 polyA specific ribonuclease subunit homolog (S. cerevisiae)	Pan3	1.43
10598409	transcription factor E3	Tcf3	1.43
10340121	NA	NA	1.43
10494527	ring finger protein 115	Rnf115	1.43
10587627	cytochrome b5 reductase 4	Cyb5r4	1.43
10430302	colony stimulating factor 2 receptor, beta 2, low-affinity (granulocyte-macrophage)	Csf2rb2	1.43
10427428	expressed sequence AW549877	AW549877	1.42
10509620	capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta	Capzb	1.42
10395692	Rho GTPase activating protein 5	Arhgap5	1.42
10397068	RNA binding motif protein 25	Rbm25	1.42
10409486	PDZ and LIM domain 7	Pdlim7	1.42

10571705	interferon regulatory factor 2	Irf2	1.42
10607747	seven in absentia 1B	Siah1b	1.42
10455974	dynactin 4	Dctn4	1.41
10369738	sirtuin 1 (silent mating type information regulation 2, homolog) 1 (S. cerevisiae)	Sirt1	1.41
10396421	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit	Hif1a	1.41
10534531	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide	Ywhag	1.41
10426301	transcription elongation factor A (SII) 1	Tcea1	1.41
10439021	SUMO/sentrin specific peptidase 5	Senp5	1.41
10471525	peptidyl-tRNA hydrolase 1 homolog (S. cerevisiae)	Pthr1	1.41
10571415	vacuolar protein sorting 37A (yeast)	Vps37a	1.41
10434806	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma	Lpp	1.41
10497548	fibronectin type III domain containing 3B	Fndc3b	1.41
10341608	NA	NA	1.41
10522248	NA	NA	1.41
10492598	NMD3 homolog (S. cerevisiae)	Nmd3	1.41
10546775	tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding, 1	Trnt1	1.40
10343132	NA	NA	1.40
10365714	SEC61, gamma subunit	Sec61g	1.40
10412981	Sec24 related gene family, member C (S. cerevisiae)	Sec24c	1.40
10572747	tropomyosin 4	Tpm4	1.40
10360720	WD repeat domain 26	Wdr26	1.40
10343176	NA	NA	1.39
10373365	PAN2 polyA specific ribonuclease subunit homolog (S. cerevisiae)	Pan2	1.39
10479925	RIKEN cDNA 5430407P10 gene	5430407P10Rik	1.39
10472893	RIKEN cDNA B230120H23 gene	B230120H23Rik	1.39
10423498	death-associated protein	Dap	1.39
10600718	SEC61, gamma subunit	Sec61g	1.39
10342383	NA	NA	1.39
10363967	NA	NA	1.39
10342750	NA	NA	1.39
10516305	microtubule-associated protein 7 domain containing 1	Mtap7d1	1.39
10584835	myelin protein zero-like 3	Mpzl3	1.39
10598164	RIKEN cDNA 0610010K06 gene	0610010K06Rik	1.39
10567229	SMG1 homolog, phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (C. elegans)	Smg1	1.38
10478077	Ral GTPase activating protein, beta subunit (non-catalytic)	Ralgapb	1.38
10575550	alanyl-tRNA synthetase	Aars	1.38
10536483	testis derived transcript	Tes	1.38
10411853	ErbB2 interacting protein	ErbB2ip	1.38
10477073	casein kinase 2, alpha 1 polypeptide	Csnk2a1	1.38
10574096	adaptor-related protein complex 3, sigma 1 subunit	Ap3s1	1.38
10540012	ZKD family zinc finger C	Zxdc	1.38
10485674	RIKEN cDNA 2700007P21 gene	2700007P21Rik	1.38
10549256	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kras	1.37
10396358	protein phosphatase 1A, magnesium dependent, alpha isoform	Ppm1a	1.37
10498038	E74-like factor 2	Elf2	1.37
10447591	ferritin light chain 2	Ftl2	1.37
10435897	cDNA sequence BC027231	BC027231	1.37
10350594	influenza virus NS1A binding protein	Ivns1abp	1.37
10338728	NA	NA	1.36
10493758	GATA zinc finger domain containing 2B	Gatad2b	1.36
10393879	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein G (avian)	Mafg	1.36
10395855	predicted gene 5081	Gm5081	1.36
10403428	La ribonucleoprotein domain family, member 4B	Larp4b	1.36
10571696	caspase 3	Casp3	1.36
10577025	RAB20, member RAS oncogene family	Rab20	1.36
10370483	ribosomal RNA processing 1 homolog (S. cerevisiae)	Rrp1	1.36
10438198	mediator complex subunit 15	Med15	1.36
10552740	nucleoporin 62	Nup62	1.36
10361660	large tumor suppressor	Lats1	1.35
10414288	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase, 6	Psmc6	1.35
10438626	ets variant gene 5	Etv5	1.35
10389842	UTP18, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	Utp18	1.35
10375079	ubiquitin domain containing 2	Ubt2	1.35
10389561	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 40	Dhx40	1.35
10603254	La ribonucleoprotein domain family, member 4	Larp4	1.35
10584276	SEC61, gamma subunit	Sec61g	1.35
10348817	septin 2	02-Sep	1.34
10406198	ferritin light chain 2	Ftl2	1.34
10364194	lanosterol synthase	Lss	1.34
10461547	vacuolar protein sorting 37C (yeast)	Vps37c	1.34
10372478	RAB21, member RAS oncogene family	Rab21	1.34
10452643	RIKEN cDNA 2900073G15 gene	2900073G15Rik	1.34

		15Rik	
10386636	ubiquitin specific peptidase 22	Usp22	1.34
10340057	NA	NA	1.34
10435676	glycogen synthase kinase 3 beta	Gsk3b	1.34
10598678	ubiquitin specific peptidase 9, X chromosome	Usp9x	1.33
10437136	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1a	Dyrk1a	1.33
10446402	protein phosphatase 4, regulatory subunit 1	Ppp4r1	1.33
10455312	RNA binding motif protein 27	Rbm27	1.33
10500054	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 4	Psm4	1.33
10569890	axin interactor, dorsalization associated	Aida	1.33
10504957	structural maintenance of chromosomes 2	Smc2	1.33
10508069	ferritin light chain 2	Ftl2	1.33
10360506	thymoma viral proto-oncogene 3	Akt3	1.33
10451248	tight junction associated protein 1	Tjap1	1.33
10432923	SPRY domain containing 3	Spryd3	1.33
10472212	plakophilin 4	Pkp4	1.33
10428857	metastasis suppressor 1	Mtss1	1.33
10343535	NA	NA	1.33
10441509	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 2	Ppp1r2	1.32
10371420	PR domain containing 4	Prdm4	1.32
10360479	centrosomal protein 170	Cep170	1.32
10379654	adaptor-related protein complex 2, beta 1 subunit	Ap2b1	1.32
10461475	cleavage and polyadenylation specific factor 7	Cpsf7	1.32
10372534	CCR4-NOT transcription complex, subunit 2	Cnot2	1.32
10351574	death effector domain-containing	Dedd	1.32
10382284	protein kinase, cAMP dependent regulatory, type I, alpha	Prkar1a	1.32
10364383	predicted gene 5951	Gm5951	1.32
10498623	karyopherin (importin) alpha 4	Kpna4	1.32
10597354	programmed cell death 6 interacting protein	Pdcd6ip	1.32
10452470	vesicle-associated membrane protein, associated protein A	Vapa	1.31
10485562	homeodomain interacting protein kinase 3	Hipk3	1.31
10585201	translocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog b (yeast)	Timm8b	1.31
10448416	potassium channel tetramerisation domain containing 5	Kctd5	1.31
10587107	myosin VA	Myo5a	1.30
10456579	mex3 homolog C (C. elegans)	Mex3c	1.30
10457665	Riken cDNA 4921533120 gene	492153312 ORik	1.30
10455602	Dmx-like 1	Dmxl1	1.30
10348201	GRB10 interacting GYF protein 2	Gigyf2	1.30
10523451	annexin A3	Anxa3	1.30
10512111	smu-1 suppressor of mec-8 and unc-52 homolog (C. elegans)	Smu1	1.30
10426827	La ribonucleoprotein domain family, member 4	Larp4	1.29
10558508	PWWP domain containing 2B	Pwwp2b	1.29
10520250	negative regulator of ubiquitin-like proteins 1	Nub1	1.29
10558458	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, delta isoform	Ppp2r2d	1.29
10483631	NA	NA	1.29
10353135	nuclear receptor coactivator 2	Ncoa2	1.29
10397541	eukaryotic translation initiation factor 1A pseudogene	Gm5039	1.29
10564809	eukaryotic translation initiation factor 1	Eif1	1.29
10392012	cell division cycle 27 homolog (S. cerevisiae)	Cdc27	1.28
10411491	transportin 1	Tnpo1	1.28
10356800	high density lipoprotein (HDL) binding protein	Hdlbp	1.28
10589438	microtubule-associated protein 4	Mtap4	1.28
10569441	nucleosome assembly protein 1-like 4	Nap1l4	1.27
10365088	RIKEN cDNA 2510012J08 gene	2510012J0 8Rik	1.27
10405094	isoleucine-tRNA synthetase	Iars	1.27
10429739	poly-U binding splicing factor 60	Puf60	1.27
10437594	ubiquitin specific peptidase 7	Usp7	1.27
10504730	acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member B	Anp32b	1.27
10383758	taurine upregulated gene 1	Tug1	1.27
10419825	apoptotic chromatin condensation inducer 1	Acin1	1.26
10527559	polymerase (RNA) I polypeptide D	Polr1d	1.26
10491945	RAB33B, member of RAS oncogene family	Rab33b	1.26
10523281	septin 11	11-Sep	1.26
10376690	lethal giant larvae homolog 1 (Drosophila)	Lgl1	1.26
10354411	NA	NA	1.25
10390768	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily e, member 1	Smarce1	1.25
10408952	nucleoporin 153	Nup153	1.25
10576940	family with sequence similarity 155, member A	Fam155a	1.25
10560459	vasodilator-stimulated phosphoprotein	Vasp	1.25
10592342	transforming growth factor beta regulated gene 1	Tbrg1	1.24
10604763	actin related protein 2/3 complex, subunit 1B	Arpc1b	1.24
10394040	casein kinase 1, delta	Csnk1d	1.24
10503150	RAB2A, member RAS oncogene family	Rab2a	1.24
10376513	NLR family, pyrin domain containing 3	Nlrp3	1.23

10480381	Rho GTPase activating protein 21	Arhgap21	1.23
10524631	2'-5' oligoadenylate synthetase-like 1	Oas1l	1.23
10441400	AT rich interactive domain 1B (SWI-like)	Arid1b	1.23
10453721	WW domain containing adaptor with coiled-coil	Wac	1.23
10511084	NAD kinase	Nadk	1.23
10487847	RIKEN cDNA 1700037H04 gene	1700037H04Rik	1.23
10527528	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily e, member 1	Smarce1	1.22
10453542	NA	NA	1.22
10448202	tropomyosin 4	Tpm4	1.22
10594785	ring finger 111	Rnf111	1.22
10458983	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3	O3-Mar	1.22
10492205	eukaryotic translation initiation factor 2a	Eif2a	1.22
10450640	mitochondrial ribosomal protein S18B	Mrps18b	1.22
10528031	NA	NA	1.22
10369264	oncoprotein induced transcript 3	Oit3	1.21
10604501	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F	Hnrnpf	1.21
10463153	mortality factor 4 like 1	Morf4l1	1.21
10468828	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit A	Eif3a	1.21
10529689	WD repeat domain 1	Wdr1	1.21
10608705	protein kinase C, gamma	Prkcc	1.20
10347807	collagen, type IV, alpha 3	Col4a3	1.20
10378114	ubiquitin-conjugating enzyme E2G 1 (UBC7 homolog, C. elegans)	Ube2g1	1.20
10372600	chaperonin containing Tcp1, subunit 2 (beta)	Cct2	1.20
10566097	nucleoporin 98	Nup98	1.20
10427083	eukaryotic translation initiation factor 4B	Eif4b	1.20
10578157	tankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related ADP-ribose polymerase	Tnks	1.20
10436758	predicted gene 10229	Gm10229	1.19
10362487	testis-specific protein, Y-encoded-like 1	Tsply1	1.19
10531675	Sec31 homolog A (S. cerevisiae)	Sec31a	1.19
10590808	yes-associated protein 1	Yap1	1.19
10558118	BTB (POZ) domain containing 16	Btbld16	1.19
10469772	ubiquitin-conjugating enzyme E2D 3 (UBC4/5 homolog, yeast)	Ube2d3	1.19
10521174	ring finger protein 4	Rnf4	1.19
10394823	NA	NA	1.18
10588077	RIKEN cDNA 2410012M07 gene	2410012M07Rik	1.18
10593015	CD3 antigen, gamma polypeptide	Cd3g	1.18
10470973	nucleoporin 188	Nup188	1.18
10403322	aldo-keto reductase family 1, member C6	Akr1c6	1.18
10393774	nuclear protein localization 4 homolog (S. cerevisiae)	Nploc4	1.18
10435470	karyopherin (importin) alpha 1	Kpna1	1.17
10504047	ubiquitin-conjugating enzyme E2R 2	Ube2r2	1.17
10461220	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like 2	Hnrnpul2	1.17
10454809	matrin 3	Matr3	1.17
10341995	NA	NA	1.17
10602675	NA	NA	1.16
10607361	NA	NA	1.16
10554701	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	Hnrnpk	1.16
10409689	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	Hnrnpk	1.15
10459766	small Cajal body-specific RNA 17	Scarna17	1.15
10461642	small Cajal body-specific RNA 17	Scarna17	1.15
10577633	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 7	Golga7	1.15
10488584	RIKEN cDNA 4930556L07 gene	4930556L07Rik	1.15
10479981	GATA binding protein 3	Gata3	1.15
10428192	poly(A) binding protein, cytoplasmic 1	Pabpc1	1.15
10490119	glucosaminyl (N-acetyl) transferase family member 7	Gcnt7	1.15
10473919	cytoskeleton associated protein 5	Ckap5	1.14
10424077	UTP23, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	Utp23	1.14
10552270	zinc finger protein 619	Zfp619	1.14
10537246	nucleoporin 205	Nup205	1.13
10510165	NA	NA	1.13
10474221	NA	NA	1.13
10451613	forkhead box P4	Foxp4	1.13
10489506	serine protease inhibitor-like, with Kunitz and WAP domains 1 (eppin)	Spinlw1	1.13
10512327	RIKEN cDNA 4933409K07 gene	4933409K07Rik	1.12
10492971	Fc receptor-like 1	Fcrl1	1.12
10477187	TPX2, microtubule-associated protein homolog (Xenopus laevis)	Tpx2	1.12
10575702	C-type lectin domain family 3, member a	Clec3a	1.11
10557397	NA	NA	1.11
10392374	calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 5	Cacng5	1.10
10341832	NA	NA	1.07
10506883	RAB3B, member RAS oncogene family	Rab3b	1.05
10598034	NA	NA	1.08

10419116	predicted gene 10375	Gm10375	1.10
10554837	embryonic ectoderm development	Eed	1.10
10378579	pre-mRNA processing factor 8	Prpf8	1.11
10340581	NA	NA	1.14
10507914	splicing factor 3a, subunit 3	Sf3a3	1.14
10559831	zinc finger protein 772	Zfp772	1.14
10367641	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	Mthfd1l	1.16
10596568	NA	NA	1.17
10449295	cutA divalent cation tolerance homolog (E. coli)	Cuta	1.17
10446071	feminization 1 homolog a (C. elegans)	Fem1a	1.18
10393241	exocyst complex component 7	Exoc7	1.19
10343750	NA	NA	1.19
10358713	RIKEN cDNA 1700025G04 gene	1700025G04Rik	1.19
10393970	fatty acid synthase	Fasn	1.19
10571319	tankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related ADP-ribose polymerase	Tnks	1.20
10479869	cell division cycle 123 homolog (S. cerevisiae)	Cdc123	1.20
10546903	transcriptional adaptor 3	Tada3	1.20
10503085	trimethylguanosine synthase homolog (S. cerevisiae)	Tgs1	1.21
10533659	CAP-GLY domain containing linker protein 1	Clip1	1.21
10500237	regulation of nuclear pre-mRNA domain containing 2	Rprd2	1.21
10400030	basic leucine zipper and W2 domains 2	Bzw2	1.21
10493530	pygopus 2	Pygo2	1.22
10368683	RIKEN cDNA 1700025K23 gene	1700025K23Rik	1.22
10575961	ubiquitin specific peptidase 10	Usp10	1.22
10564938	feline sarcoma oncogene	Fes	1.22
10369586	suppressor of var1, 3-like 1 (S. cerevisiae)	Supv3l1	1.22
10509147	galactose-4-epimerase, UDP	Gale	1.22
10339475	NA	NA	1.23
10573434	phenylalanyl-tRNA synthetase, alpha subunit	Farsa	1.23
10362363	RIKEN cDNA 6330407J23 gene	6330407J23Rik	1.24
10534168	autism susceptibility candidate 2	Auts2	1.24
10383202	NA	NA	1.24
10511290	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 18	Tnfrsf18	1.24
10441392	claudin 20	Cldn20	1.25
10568714	antigen identified by monoclonal antibody Ki 67	Mki67	1.25
10487894	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 2	Rassf2	1.25
10448034	delta-like 1 (Drosophila)	Dll1	1.25
10434252	histone cell cycle regulation defective homolog A (S. cerevisiae)	Hira	1.25
10437483	rogdi homolog (Drosophila)	Rogdi	1.26
10410362	zinc finger protein 738	Zfp738	1.26
10525893	acetoacetyl-CoA synthetase	Aacs	1.27
10388018	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 33	Dhx33	1.27
10579313	single stranded DNA binding protein 4	Ssbp4	1.27
10476349	RIKEN cDNA 1110034G24 gene	1110034G24Rik	1.27
10386058	secreted acidic cysteine rich glycoprotein	Sparc	1.27
10353871	lectin, mannose-binding 2-like	Lman2l	1.27
10465336	mitochondrial ribosomal protein L49	Mrp149	1.28
10515744	cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae)	Cdc20	1.28
10499470	RUN and SH3 domain containing 1	Rusc1	1.28
10375704	RIKEN cDNA 3010026O09 gene	3010026O09Rik	1.28
10344010	NA	NA	1.28
10464728	lysine (K)-specific demethylase 2A	Kdm2a	1.28
10375031	small nuclear ribonucleoprotein 25 (U11/U12)	Snrnp25	1.29
10545644	WW domain binding protein 1	Wbp1	1.29
10564436	ankyrin repeat and SOCS box-containing 7	Asb7	1.29
10568139	MYC-associated zinc finger protein (purine-binding transcription factor)	Maz	1.30
10598872	RNA binding motif protein 10	Rbm10	1.30
10441646	SFT2 domain containing 1	Sft2d1	1.30
10453562	SFT2 domain containing 1	Sft2d1	1.30
10435048	Tctex1 domain containing 2	Tctex1d2	1.30
10490736	regulator of G-protein signaling 19	Rgs19	1.30
10538970	lysine-rich coiled-coil 1	Krcc1	1.31
10340767	NA	NA	1.31
10472562	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 10	Kbtbd10	1.31
10362379	enoyl Coenzyme A hydratase domain containing 1	Echdc1	1.31
10377612	phospholipid scramblase 3	Plscr3	1.31
10504362	RGP1 retrograde golgi transport homolog (S. cerevisiae)	Rgp1	1.31
10460285	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 8	Nudt8	1.31
10604424	zinc finger protein 280C	Zfp280c	1.31
10526195	GTF2I repeat domain containing 2	Gtf2ird2	1.32
10424340	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 9	Ndufb9	1.32
10378855	NA	NA	1.32

10457007	PQ loop repeat containing 1	Pqlc1	1.32
10450614	RIKEN cDNA 2310061104 gene	2310061104Rik	1.32
10601343	melanoma antigen, family E, 1	Magee1	1.32
10531199	RIKEN cDNA D130050E23 gene	D130050E23Rik	1.33
10442638	mitochondrial ribosomal protein S34	Mrps34	1.33
10485667	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 24	Dnajc24	1.33
10390117	integrin alpha 3	Itga3	1.33
10391685	family with sequence similarity 171, member A2	Fam171a2	1.33
10463661	tripartite motif-containing 8	Trim8	1.33
10412335	ISL1 transcription factor, LIM/homeodomain	Isl1	1.33
10603708	calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family)	Cask	1.33
10419736	defender against cell death 1	Dad1	1.34
10520650	carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase	Cad	1.34
10435075	transferrin receptor	Tfrc	1.34
10399005	cysteine-rich protein 1 (intestinal)	Crip1	1.34
10534889	ArfGAP with FG repeats 2	Afg2	1.34
10374151	zinc finger, MIZ-type containing 2	Zmiz2	1.34
10603651	RIKEN cDNA 1810030007 gene	1810030007Rik	1.34
10539042	polymerase (RNA) I polypeptide A	Polr1a	1.35
10540935	cullin-associated and neddylation-dissociated 2 (putative)	Cand2	1.35
10440800	NA	NA	1.35
10517173	coiled-coil domain containing 21	Ccdc21	1.35
10449163	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class Q	Pigq	1.35
10383502	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 3	Slc16a3	1.35
10579262	CREB regulated transcription coactivator 1	Crtc1	1.35
10493347	ash1 (absent, small, or homeotic)-like (Drosophila)	Ash1l	1.35
10437330	NA	NA	1.35
10377508	trafficking protein particle complex 1	Trappc1	1.36
10526502	RAB, member of RAS oncogene family-like 5	Rab15	1.36
10592266	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 2	Slc37a2	1.36
10545168	tumor-associated calcium signal transducer 2	Tacstd2	1.36
10371159	fizzy/cell division cycle 20 related 1 (Drosophila)	Fzr1	1.36
10359890	NUF2, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	Nuf2	1.36
10484927	solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 13	Slc39a13	1.36
10467979	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1	Scd1	1.37
10376312	La ribonucleoprotein domain family, member 1	Larp1	1.37
10379708	NA	NA	1.37
10541803	chromodomain helicase DNA binding protein 4	Chd4	1.37
10387871	proline, glutamic acid and leucine rich protein 1	Pelp1	1.37
10407707	NA	NA	1.38
10389627	RAD51 homolog c (S. cerevisiae)	Rad51c	1.38
10369690	tet oncogene 1	Tet1	1.38
10382542	nucleoporin 85	Nup85	1.39
10361186	SERTA domain containing 4	Sertad4	1.39
10532984	dynein light chain LC8-type 1	Dynll1	1.39
10582129	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, C	Taf1c	1.39
10433996	synaptosomal-associated protein 29	Snap29	1.39
10424796	predicted gene 10345	Gm10345	1.39
10567750	general transcription factor III C 1	Gtf3c1	1.39
10527026	EST AA881470	AA881470	1.39
10546113	Sec61 alpha 1 subunit (S. cerevisiae)	Sec61a1	1.39
10443836	ribosomal RNA processing 1 homolog B (S. cerevisiae)	Rrp1b	1.39
10382713	integrin beta 4	Itgb4	1.39
10534990	TAF6 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	Taf6	1.40
10591660	erythropoietin receptor	Epor	1.40
10435015	WD repeat domain 53	Wdr53	1.40
10483584	methyltransferase like 8	Mettl8	1.40
10393728	solute carrier family 38, member 10	Slc38a10	1.40
10411974	importin 11	Ipo11	1.40
10539002	ring finger protein 103	Rnf103	1.40
10521927	TBC1 domain family, member 19	Tbc1d19	1.40
10358091	neuron navigator 1	Nav1	1.40
10528702	protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit	Prkag2	1.41
10437432	NmrA-like family domain containing 1	Nmral1	1.41
10340203	NA	NA	1.41
10496204	centromere protein E	Cenpe	1.41
10343626	NA	NA	1.41
10520483	DNA segment, Chr 5, Wayne State University 178, expressed	D5Wsu178e	1.41
10579479	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 6	Nr2f6	1.42
10447079	NA	NA	1.42
10350297	kinesin family member 14	Kif14	1.42
10569437	pleckstrin homology-like domain, family A, member 2	Phlda2	1.42
10468853	sideroflexin 4	Sfxn4	1.42

10536917	smoothened homolog (Drosophila)	Smo	1.42
10418905	family with sequence similarity 35, member A	Fam35a	1.42
10563780	E2F transcription factor 8	E2f8	1.42
10511282	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4	Tnfrsf4	1.42
10528877	limb region 1	Lmbr1	1.42
10449419	TEA domain family member 3	Tead3	1.42
10378833	slingshot homolog 2 (Drosophila)	Ssh2	1.43
10574789	family with sequence similarity 65, member A	Fam65a	1.43
10467162	pantothenate kinase 1	Pank1	1.43
10538684	tigger transposable element derived 2	Tigd2	1.43
10388132	RIKEN cDNA 4933427D14 gene	4933427D14Rik	1.43
10430626	Cbx6-Nptxr readthrough transcripts	Cbx6-Nptxr	1.44
10476093	NOP56 ribonucleoprotein homolog (yeast)	Nop56	1.44
10510172	high mobility group box 2	Hmgb2	1.44
10446928	latent transforming growth factor beta binding protein 1	Ltbp1	1.44
10428842	TatD DNase domain containing 1	Tatdn1	1.44
10343248	NA	NA	1.45
10606600	protocadherin 19	Pcdh19	1.45
10564960	furin (paired basic amino acid cleaving enzyme)	Furin	1.45
10442052	predicted gene 6712	Gm6712	1.45
10589511	SREBF chaperone	Scap	1.46
10436253	SUMO1/sentrin specific peptidase 7	Senp7	1.46
10507238	leucine rich repeat containing 41	Lrrc41	1.46
10472933	secernin 3	Scrn3	1.46
10392970	MIF4G domain containing	Mif4gd	1.46
10533483	ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	Atp2a2	1.46
10451167	transmembrane protein 63b	Tmem63b	1.46
10517948	SPEN homolog, transcriptional regulator (Drosophila)	Spen	1.47
10538214	RIKEN cDNA D330028D13 gene	D330028D13Rik	1.47
10499438	misato homolog 1 (Drosophila)	Msto1	1.47
10464251	attractin like 1	Atrnl1	1.47
10367413	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 14	Dnajc14	1.47
10591035	RIKEN cDNA 5830418K08 gene	5830418K08Rik	1.48
10402808	jagged 2	Jag2	1.48
10393125	mitochondrial ribosomal protein L38	Mrp138	1.48
10549751	RIKEN cDNA 6430526N21 gene	6430526N21Rik	1.48
10500321	bolA-like 1 (E. coli)	Bola1	1.49
10349834	phosphoinositide-3-kinase, class 2, beta polypeptide	Pik3c2b	1.49
10409541	NA	NA	1.49
10529287	family with sequence similarity 53, member A	Fam53a	1.49
10539111	transmembrane protein 150A	Tmem150a	1.50
10475027	TYRO3 protein tyrosine kinase 3	Tyro3	1.50
10382573	RIKEN cDNA 2310067B10 gene	2310067B10Rik	1.50
10561983	cDNA sequence BC053749	BC053749	1.50
10425695	sterol regulatory element binding factor 2	Srebf2	1.50
10568521	RIKEN cDNA 2310057M21 gene	2310057M21Rik	1.50
10512489	RIKEN cDNA E130306D19 gene	E130306D19Rik	1.50
10379889	amyloid beta precursor protein (cytoplasmic tail) binding protein 2	Appbp2	1.50
10345058	transmembrane protein 14A	Tmem14a	1.50
10486154	RIKEN cDNA A430105I19 gene	A430105I19Rik	1.50
10525887	Bri3 binding protein	Bri3bp	1.50
10379765	HNF1 homeobox B	Hnf1b	1.50
10502214	cytochrome P450, family 2, subfamily u, polypeptide 1	Cyp2u1	1.51
10372815	LEM domain containing 3	Lemd3	1.51
10540122	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6	Slc6a6	1.52
10596967	ATR interacting protein	Atrip	1.52
10552681	Josephin domain containing 2	Josd2	1.52
10511446	aspartate-beta-hydroxylase	Asph	1.52
10464084	transcription factor 7-like 2, T-cell specific, HMG-box	Tcf7l2	1.52
10575578	RIKEN cDNA 4930402E16 gene	4930402E16Rik	1.52
10456414	proteasome (prosome, macropain) assembly chaperone 2	Psmg2	1.53
10416653	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 7	Kbtbd7	1.53
10481056	Notch gene homolog 1 (Drosophila)	Notch1	1.53
10544596	transmembrane protein 176B	Tmem176b	1.53
10541877	vesicle-associated membrane protein 1	Vamp1	1.53
10430113	DNA segment, Chr 15, Wayne State University 169, expressed	D15Wsu169e	1.53
10448186	zinc finger protein 820	Zfp820	1.53

10574220	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	Cx3cl1	1.53
10447483	N-acetylneuraminic acid phosphatase	Nanp	1.54
10525804	ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 subunit A2	Atp6v0a2	1.54
10500434	B-cell CLL/lymphoma 9	Bcl9	1.54
10531175	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adamts3	1.54
10503711	caspase 8 associated protein 2	Casp8ap2	1.54
10455118	protocadherin beta 18	Pcdhb18	1.54
10574939	protein serine kinase H1	Pskh1	1.54
10569611	Fas (TNFRSF6)-associated via death domain	Fadd	1.55
10564698	de-etiolated homolog 1 (Arabidopsis)	Det1	1.55
10385004	alpha globin regulatory element containing gene	Mare	1.55
10341701	NA	NA	1.55
10488550	N-acetylneuraminic acid phosphatase	Nanp	1.55
10345087	NA	NA	1.55
10422854	nucleoporin 155	Nup155	1.55
10550847	zinc finger protein 235	Zfp235	1.55
10364814	secretory carrier membrane protein 4	Scamp4	1.55
10526564	UFM1-specific peptidase 1	Ufsp1	1.55
10467173	NA	NA	1.55
10479615	hypothetical protein C430010C01	C430010C01	1.55
10558840	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 7	Rassf7	1.56
10493245	mex3 homolog A (C. elegans)	Mex3a	1.56
10374020	rhomboid domain containing 3	Rhbdd3	1.56
10545154	interleukin 23 receptor	Il23r	1.56
10387295	centrobin, centrosomal BRCA2 interacting protein	Cntrob	1.56
10379989	family with sequence similarity 33, member A	Fam33a	1.56
10560592	cleft lip and palate associated transmembrane protein 1	Clptm1	1.57
10573747	adenylate cyclase 7	Adcy7	1.57
10342859	NA	NA	1.57
10585282	NA	NA	1.57
10468584	zinc finger, DHHC domain containing 6	Zdhhc6	1.57
10379030	cDNA sequence BC017647	BC017647	1.57
10396346	RIKEN cDNA 1810048J11 gene	1810048J11Rik	1.57
10489195	RIKEN cDNA 2610036D13 gene	2610036D13Rik	1.57
10352798	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 1	Kcnh1	1.58
10531187	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3	Adamts3	1.58
10597918	NA	NA	1.58
10510129	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3	Dhrs3	1.58
10467328	RIKEN cDNA 5730455O13 gene	5730455O13Rik	1.58
10442834	RNA pseudouridylate synthase domain containing 1	Rpusd1	1.58
10516765	serine incorporator 2	Serinc2	1.59
10469957	RIKEN cDNA C430004E15 gene	C430004E15Rik	1.59
10384529	centrosomal protein 68	Cep68	1.59
10383791	solute carrier family 35, member E4	Slc35e4	1.59
10472128	ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 6	Arl6ip6	1.59
10572271	transmembrane 6 superfamily member 2	Tm6sf2	1.59
10490510	death inducer-obliterator 1	Dido1	1.59
10515378	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase-like	Hpd1	1.59
10533781	M-phase phosphoprotein 9	Mphosph9	1.60
10383313	BAH domain and coiled-coil containing 1	Bahcc1	1.60
10376263	microfibrillar-associated protein 3	Mfap3	1.60
10569542	MAS-related GPR, member E	Mrgpre	1.60
10451805	shugoshin-like 1 (S. pombe)	Sgol1	1.60
10373571	RIKEN cDNA 1110012D08 gene	1110012D08Rik	1.60
10520111	nucleoporin like 2	Nupl2	1.60
10468329	oligonucleotide/oligosaccharide-binding fold containing 1	Obfc1	1.61
10593293	neural cell adhesion molecule 1	Ncam1	1.61
10352048	exonuclease 1	Exo1	1.61
10475767	transmembrane protein 127	Tmem127	1.61
10495173	RIKEN cDNA 4933421E11 gene	4933421E11Rik	1.61
10552314	cDNA sequence BC063263	BC063263	1.62
10537657	Eph receptor B6	Ephb6	1.62
10499777	integrator complex subunit 3	Ints3	1.62
10344120	NA	NA	1.62
10593130	SID1 transmembrane family, member 2	Sidt2	1.62
10608698	zinc finger protein 429	Zfp429	1.63
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc	1.63
10427166	extra spindle poles-like 1 (S. cerevisiae)	Esp1	1.64
10454483	WD repeat domain 33	Wdr33	1.64
10534728	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 9	Slc12a9	1.64

10515326	transmembrane protein 69	Tmem69	1.64
10535418	RB-associated KRAB repressor	Rbak	1.64
10399470	tribbles homolog 2 (Drosophila)	Trib2	1.64
10387668	tyrosine kinase, non-receptor, 1	Tnk1	1.64
10559270	tumor-suppressing subchromosomal transferable fragment 4	Tssc4	1.64
10516007	zinc metalloproteinase, STE24 homolog (S. cerevisiae)	Zmpste24	1.64
10536061	cDNA sequence BC063263	BC063263	1.65
10457733	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 6	B4galt6	1.65
10473432	tankyrase 1 binding protein 1	Tnks1bp1	1.65
10559200	troponin I, skeletal, fast 2	Tnni2	1.65
10552488	kallikrein related-peptidase 10	Klk10	1.66
10372121	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 3	Tmtc3	1.66
10594092	CD276 antigen	Cd276	1.66
10572180	ATPase type 13A1	Atp13a1	1.66
10472846	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 1	Pdk1	1.66
10371387	cytoskeleton-associated protein 4	Ckap4	1.66
10360187	vang-like 2 (van gogh, Drosophila)	Vangl2	1.66
10506680	transmembrane protein 48	Tmem48	1.67
10516551	S100P binding protein	S100p	1.67
10338084	NA	NA	1.67
10488697	pleiomorphic adenoma gene-like 2	Plagl2	1.67
10571978	carbonyl reductase 4	Cbr4	1.68
10469936	Notch-regulated ankyrin repeat protein	Nrarp	1.68
10465282	polymerase (DNA directed), alpha 2	Pola2	1.68
10563441	epithelial membrane protein 3	Emp3	1.68
10361712	SNF2 histone linker PHD RING helicase	Shprh	1.68
10407392	cDNA sequence BC016423	BC016423	1.69
10585048	cell adhesion molecule 1	Cadm1	1.69
10521950	stromal interaction molecule 2	Stim2	1.69
10565727	tsukushin	Tsku	1.69
10368380	l(3)mbt-like 3 (Drosophila)	L3mbtl3	1.70
10478160	family with sequence similarity 83, member D	Fam83d	1.70
10385635	zinc finger protein 354C	Zfp354c	1.70
10604405	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 1	Aifm1	1.70
10515368	target of EGR1, member 1 (nuclear)	Toe1	1.70
10432190	adenylate cyclase 6	Adcy6	1.70
10534921	methylphosphate capping enzyme	Mepce	1.70
10445214	methylmalonyl-Coenzyme A mutase	Mut	1.70
10536273	CAS1 domain containing 1	Casd1	1.71
10574378	GIN5 complex subunit 3 (Psf3 homolog)	Gins3	1.71
10425016	COMM domain containing 5	Comm5	1.71
10401753	expressed sequence AI413782	AI413782	1.71
10367076	DNA primase, p49 subunit	Prim1	1.71
10389797	syntaxin binding protein 4	Stxbp4	1.71
10443926	zinc finger protein 563	Zfp563	1.71
10542340	RIKEN cDNA 8430419L09 gene	8430419L09Rik	1.72
10369116	minichromosome maintenance complex component 9	Mcm9	1.72
10496621	general transcription factor IIB	Gtf2b	1.72
10383055	chromobox homolog 2 (Drosophila Pc class)	Cbx2	1.72
10584674	melanoma cell adhesion molecule	Mcam	1.72
10362904	reticulum 4 interacting protein 1	Rtn4ip1	1.73
10376959	elaC homolog 2 (E. coli)	Elac2	1.73
10344260	NA	NA	1.73
10500837	DNA cross-link repair 1B, PSO2 homolog (S. cerevisiae)	Dclre1b	1.73
10488748	CDK5 regulatory subunit associated protein 1	Cdk5rap1	1.73
10605324	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 3	Slc10a3	1.74
10493409	secretory carrier membrane protein 3	Scamp3	1.74
10533462	RAD9 homolog B (S. cerevisiae)	Rad9b	1.74
10538123	GTPase, IMAP family member 9	Gimap9	1.74
10450533	valyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (putative)	Vars2	1.74
10385716	RIKEN cDNA 0610009B22 gene	0610009B22Rik	1.74
10412394	nicotinamide nucleotide transhydrogenase	Nnt	1.74
10465150	pecanex-like 3 (Drosophila)	Pcnxl3	1.75
10541098	zinc finger protein 239	Zfp239	1.75
10360745	lamin B receptor	Lbr	1.75
10432527	LAG1 homolog, ceramide synthase 5	Lass5	1.76
10526972	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 1	Nudt1	1.76
10526193	Williams-Beuren syndrome chromosome region 16 homolog (human)	Wbscr16	1.76
10437376	sarcalumenin	Srl	1.76
10532103	glomulin, FKBP associated protein	Glmn	1.76
10569168	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, glutamate), member 22	Slc25a22	1.76
10569656	two pore segment channel 2	Tpcn2	1.76
10545417	methionine adenosyltransferase II, alpha	Mat2a	1.76
10582209	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	Mthfsd	1.77
10516652	IQ motif containing C	Iqcc	1.77

10434148	TRM2 tRNA methyltransferase 2 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	Trmt2a	1.77
10597288	mutL homolog 1 (<i>E. coli</i>)	Mlh1	1.77
10555205	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5	Gdpd5	1.78
10553163	nodal modulator 1	Nomo1	1.78
10450038	angiotensin-like 4	Angptl4	1.78
10536068	zinc finger protein 788	Zfp788	1.78
10552320	zinc finger protein 788	Zfp788	1.78
10380739	oxysterol binding protein-like 7	Osbpl7	1.78
10535231	tweety homolog 3 (<i>Drosophila</i>)	Ttyh3	1.78
10524082	NA	NA	1.78
10479765	suppressor of variegation 3-9 homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	Suv39h2	1.79
10589368	plexin B1	Plxnb1	1.79
10480324	RIKEN cDNA 2810030E01 gene	2810030E01Rik	1.79
10499560	a disintegrin and metallopeptidase domain 15 (metargidin)	Adam15	1.79
10579341	MPV17 mitochondrial membrane protein-like 2	Mpv17l2	1.79
10576403	URB2 ribosome biogenesis 2 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	Urb2	1.79
10568311	zinc finger protein 668	Zfp668	1.79
10581612	dihydroorotate dehydrogenase	Dhodh	1.79
10490246	NA	NA	1.79
10393714	RIKEN cDNA 2410002I01 gene	2410002I01Rik	1.79
10544062	NA	NA	1.80
10366163	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 15	Slc6a15	1.80
10527172	zinc finger protein 12	Zfp12	1.80
10430255	FAD-dependent oxidoreductase domain containing 2	Foxred2	1.82
10362968	blood vessel epicardial substance	Bves	1.82
10482059	glycoprotein galactosyltransferase alpha 1, 3	Ggta1	1.82
10380927	growth factor receptor bound protein 7	Grb7	1.82
10435329	coiled-coil domain containing 14	Ccdc14	1.82
10469712	prenyl (solaneyl) diphosphate synthase, subunit 1	Pdss1	1.82
10554752	NADPH oxidase 4	Nox4	1.82
10520982	DEP domain containing 5	Depdc5	1.82
10431528	lipase maturation factor 2	Lmf2	1.83
10449415	NA	NA	1.83
10494460	peroxisomal biogenesis factor 11 beta	Pex11b	1.83
10511136	RIKEN cDNA B930041F14 gene	B930041F14Rik	1.83
10526566	Eph receptor B4	Ephb4	1.84
10394358	cDNA sequence BC068281	BC068281	1.84
10554945	prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C)	Prpcp	1.84
10354647	NA	NA	1.84
10378555	SET and MYND domain containing 4	Smyd4	1.84
10451860	protection of telomeres 1B	Pot1b	1.84
10557560	CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyltransferase (phosphatidylinositol synthase)	Cdipt	1.84
10511870	fucosyltransferase 9	Fut9	1.85
10518743	hexose-6-phosphate dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase)	H6pd	1.85
10591412	sphingosine-1-phosphate receptor 2	S1pr2	1.85
10515981	NA	NA	1.85
10546659	NA	NA	1.85
10365601	N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase, alpha and beta subunits	Gnptab	1.86
10476021	signal-regulatory protein alpha	Sirpa	1.86
10464659	RAD9 homolog (<i>S. pombe</i>)	Rad9	1.86
10545658	WD repeat domain 54	Wdr54	1.87
10605811	family with sequence similarity 123, member B	Fam123b	1.87
10487433	zinc finger protein 661	Zfp661	1.87
10527801	breast cancer 2	Brca2	1.87
10389421	integrator complex subunit 2	Ints2	1.87
10438517	asparagine-linked glycosylation 3 homolog (yeast, alpha-1,3-mannosyltransferase)	Alg3	1.88
10470314	NA	NA	1.88
10547288	ankyrin repeat domain 26	Ankrd26	1.88
10594353	mitogen-activated protein kinase kinase 5	Map2k5	1.88
10344342	NA	NA	1.88
10503617	RIKEN cDNA F730047E07 gene	F730047E07Rik	1.88
10532310	RIKEN cDNA 4930522L14 gene	4930522L14Rik	1.88
10486712	zinc finger SCAN domains 29	Zscan29	1.89
10524079	NA	NA	1.89
10557213	retinoblastoma binding protein 6	Rbbp6	1.89
10427205	melanocyte proliferating gene 1	Myg1	1.89
10381072	cell division cycle 6 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	Cdc6	1.89
10547088	methyl-CpG binding domain protein 4	Mbd4	1.89
10490232	NA	NA	1.89
10373702	phosphatidylserine decarboxylase, pseudogene 1	Pisd-ps1	1.90
10518366	RIKEN cDNA 2810408P10 gene	2810408P10Rik	1.90

10532313	cdNA sequence AB010352	AB010352	1.91
10532305	RIKEN cdNA 4930522L14 gene	4930522L14Rik	1.91
10409190	centromere protein P	Cenpp	1.91
10490706	NA	NA	1.91
10584762	B-cell CLL/lymphoma 9-like	Bcl9l	1.91
10513604	haloacid dehalogenase-like hydrolase domain containing 3	Hdhd3	1.92
10564294	myotubularin related protein 15	Mtmr15	1.92
10364239	solute carrier family 19 (sodium/hydrogen exchanger), member 1	Slc19a1	1.92
10571752	dCMP deaminase	Dctd	1.92
10453555	RIKEN cdNA 2610044O15 gene	2610044O15Rik	1.92
10374880	mitochondrial translational initiation factor 2	Mtif2	1.92
10502780	latrophilin 2	Lphn2	1.92
10401166	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class H	Pigh	1.92
10388234	germ cell-specific gene 2	Gsg2	1.92
10420846	frizzled homolog 3 (Drosophila)	Fzd3	1.92
10373728	POZ (BTB) and AT hook containing zinc finger 1	Patz1	1.92
10451261	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 10	Abcc10	1.93
10546567	RIKEN cdNA A130022J15 gene	A130022J15Rik	1.93
10535342	NA	NA	1.93
10474379	hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase/3-ketoacyl-Coenzyme A thiolase/enoyl-Coenzyme A hydratase (trifunctional protein), beta subunit	Hadhb	1.93
10531794	WD repeat and FYVE domain containing 3	Wdfy3	1.94
10413559	RFT1 homolog (S. cerevisiae)	Rft1	1.94
10454298	zinc finger protein 397	Zfp397	1.94
10581222	formin homology 2 domain containing 1	Fhod1	1.94
10346323	methionine-tRNA synthetase 2 (mitochondrial)	Mars2	1.94
10517243	PDLIM1 interacting kinase 1 like	Pdik1l	1.94
10379953	RIKEN cdNA 4632419I22 gene	4632419I22Rik	1.95
10441956	family with sequence similarity 120, member B	Fam120b	1.95
10519234	UDP-Gal:betaGal beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 6	B3galt6	1.95
10529052	solute carrier family 5 (sodium-dependent vitamin transporter), member 6	Slc5a6	1.96
10376496	jumonji domain containing 4	Jmjd4	1.96
10572989	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 7	Slc10a7	1.96
10435487	WD repeat domain 5B	Wdr5b	1.96
10472738	DDB1 and CUL4 associated factor 17	Dcaf17	1.96
10346260	O-sialoglycoprotein endopeptidase-like 1	Osgep1	1.96
10588683	hyaluronoglucosaminidase 2	Hyal2	1.97
10349637	family with sequence similarity 72, member A	Fam72a	1.97
10348932	gypsy retrotransposon integrase 1	Gin1	1.97
10555041	asparagine-linked glycosylation 8 homolog (yeast, alpha-1,3-glucosyltransferase)	Alg8	1.98
10504865	inversin	Invs	1.99
10439471	KTEL (Lys-Tyr-Glu-Leu) containing 1	Ktelc1	1.99
10340489	NA	NA	1.99
10481393	zinc finger, DHHC domain containing 12	Zdhhc12	2.00
10460498	solute carrier family 29 (nucleoside transporters), member 2	Slc29a2	2.00
10527936	frizzled homolog 1 (Drosophila)	Fzd1	2.00
10380840	cyclin-dependent kinase 12	Cdk12	2.00
10397281	YLP motif containing 1	Ylpm1	2.00
10553131	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 1	Kdelr1	2.01
10423825	frizzled homolog 6 (Drosophila)	Fzd6	2.01
10410317	zinc finger protein 459	Zfp459	2.01
10574976	phospholipase A2, group XV	Pla2g15	2.01
10364916	RIKEN cdNA 3110056O03 gene	3110056O03Rik	2.01
10410644	zinc finger protein 72	Zfp72	2.01
10342206	NA	NA	2.02
10590983	pannexin 1	Panx1	2.02
10476939	predicted gene 4979	Gm4979	2.02
10541091	gem (nuclear organelle) associated protein 6	Gemin6	2.02
10420503	SET domain, bifurcated 2	Setdb2	2.02
10364702	midnolin	Midn	2.02
10487906	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	Slc23a2	2.02
10342446	NA	NA	2.03
10502774	latrophilin 2	Lphn2	2.03
10414433	RIKEN cdNA 6720456H20 gene	6720456H20Rik	2.03
10389701	A kinase (PRKA) anchor protein 1	Akap1	2.03
10378988	PHD finger protein 12	Phf12	2.04
10599335	malignant T cell amplified sequence 1	Mcts1	2.04
10579799	transmembrane protein 184C	Tmem184c	2.04
10574985	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 6	Slc7a6	2.04
10373355	SPRY domain containing 4	Spryd4	2.05
10568553	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-sulfate 6-O) sulfotransferase 15	Chst15	2.05

10444685	HLA-B associated transcript 5	Bat5	2.05
10516484	gap junction protein, beta 3	Gjb3	2.05
10377372	solute carrier family 25, member 35	Slc25a35	2.06
10586110	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 6	Cln6	2.06
10339905	NA	NA	2.07
10534061	zinc finger protein 11	Zfp11	2.07
10376887	small nucleolar RNA, C/D box 49A	Snord49a	2.08
10352143	kinesin family member 26B	Kif26b	2.08
10407192	solute carrier family 38, member 9	Slc38a9	2.08
10598055	NA	NA	2.08
10423512	family with sequence similarity 173, member B	Fam173b	2.08
10577326	X Kell blood group precursor-related family, member 5	Xkr5	2.08
10579049	predicted gene 10033	Gm10033	2.09
10578493	toll-like receptor 3	Tlr3	2.09
10350392	asp (abnormal spindle)-like, microcephaly associated (Drosophila)	Aspm	2.09
10418198	DNA segment, Chr 14, ERATO Doi 449, expressed	D14Ertd449e	2.09
10376889	membrane magnesium transporter 2	Mmgt2	2.09
10439960	centrosomal protein 97	Cep97	2.10
10434224	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1-like	Gnb1l	2.10
10384504	Meis homeobox 1	Meis1	2.10
10562563	cyclin E1	Ccne1	2.11
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2	2.11
10362115	RIKEN cDNA 1110021L09 gene	1110021L09Rik	2.11
10479217	NA	NA	2.11
10563050	proline rich 12	Prr12	2.12
10529605	Wolfram syndrome 1 homolog (human)	Wfs1	2.12
10424929	aarF domain containing kinase 5	Adck5	2.13
10369176	RIKEN cDNA D630037F22 gene	D630037F22Rik	2.13
10431792	pseudouridylate synthase 7 homolog (S. cerevisiae)-like	Pus7l	2.13
10466000	transmembrane protein 138	Tmem138	2.14
10355500	insulin-like growth factor binding protein 5	Igfbp5	2.14
10567663	partner and localizer of BRCA2	Palb2	2.15
10355147	family with sequence similarity 119, member A	Fam119a	2.16
10540227	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 8	Kbtbd8	2.16
10465508	G protein-coupled receptor 137	Gpr137	2.17
10344491	NA	NA	2.17
10408049	zinc finger protein 192	Zfp192	2.17
10354542	postmeiotic segregation increased 1 (S. cerevisiae)	Pms1	2.17
10361270	CD46 antigen, complement regulatory protein	Cd46	2.17
10427606	S-phase kinase-associated protein 2 (p45)	Skp2	2.18
10606182	NA	NA	2.18
10542836	kelch domain containing 5	Klhdc5	2.19
10399391	Gen homolog 1, endonuclease (Drosophila)	Gen1	2.19
10460879	multiple endocrine neoplasia 1	Men1	2.19
10410039	patched homolog 1	Ptch1	2.19
10586724	NMDA receptor-regulated gene 2	Narg2	2.20
10584710	H2A histone family, member X	H2afx	2.21
10387588	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide A	Polr2a	2.22
10541034	AN1, ubiquitin-like, homolog (Xenopus laevis)	Anub1l	2.22
10499545	ephrin A3	Efna3	2.22
10603485	phenylalkylamine Ca ²⁺ antagonist (emopamil) binding protein	Ebp	2.23
10479228	NA	NA	2.23
10595570	solute carrier family 25, member 40	Slc25a40	2.26
10390050	essential meiotic endonuclease 1 homolog 1 (S. pombe)	Eme1	2.26
10446804	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 6	Slc30a6	2.26
10380549	NA	NA	2.26
10479198	predicted gene 14434	Gm14434	2.27
10490273	predicted gene, 100043387	100043387	2.27
10479192	predicted gene, OTTMUSG00000016609	OTTMUSG00000016609	2.27
10479195	predicted gene, OTTMUSG00000016609	OTTMUSG00000016609	2.27
10498018	protocadherin 18	Pcdh18	2.27
10526302	transducin (beta)-like 2	Tbl2	2.27
10475247	transmembrane protein 62	Tmem62	2.27
10341390	NA	NA	2.29
10485580	cleavage stimulation factor, 3' pre-RNA, subunit 3	Cstf3	2.29
10396068	peptidylprolyl isomerase (cyclophilin) like 5	Ppil5	2.29
10486710	leucine carboxyl methyltransferase 2	Lcmt2	2.30
10431229	cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 1 (flamingo homolog, Drosophila)	Celsr1	2.30
10588638	transmembrane protein 115	Tmem115	2.31
10546430	a disintegrin-like and metallopeptidase (repolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	2.33

10409978	zinc finger protein 80	Zfp808	2.34
10379344	NA	NA	2.34
10485402	four jointed box 1 (Drosophila)	Fjx1	2.34
10557058	NA	NA	2.35
10439955	family with sequence similarity 55, member C	Fam55c	2.35
10346607	frizzled homolog 7 (Drosophila)	Fzd7	2.36
10373515	sulfite oxidase	Suox	2.37
10516695	transmembrane protein 39b	Tmem39b	2.38
10544687	cytochrome c, somatic	Cycs	2.38
10342406	NA	NA	2.39
10571093	ring finger protein 170	Rnf170	2.39
10407387	predicted gene 7120	Gm7120	2.40
10361375	F-box protein 5	Fbxo5	2.40
10340806	NA	NA	2.41
10370610	polymerase (RNA) mitochondrial (DNA directed)	Polrmt	2.41
10354649	NA	NA	2.42
10406536	transmembrane protein 167	Tmem167	2.43
10338995	NA	NA	2.43
10405733	RIKEN cDNA 6720457D02 gene	6720457D02Rik	2.43
10378754	family with sequence similarity 57, member A	Fam57a	2.44
10551215	ring finger protein 170	Rnf170	2.44
10380620	NA	NA	2.45
10577903	RIKEN cDNA 4930444A02 gene	4930444A02Rik	2.46
10532301	NA	NA	2.48
10591754	zinc finger protein 599	Zfp599	2.48
10495539	exostoses (multiple)-like 2	Extl2	2.49
10540676	jagunal homolog 1 (Drosophila)	Jagn1	2.50
10559436	membrane bound O-acyltransferase domain containing 7	Mboat7	2.50
10539727	expressed sequence C87436	C87436	2.51
10468909	dispatched homolog 1 (Drosophila)	Disp1	2.54
10339148	NA	NA	2.57
10495993	ELOVL family member 6, elongation of long chain fatty acids (yeast)	Elovl6	2.57
10569972	LAG1 homolog, ceramide synthase 4	Lass4	2.57
10417708	3-oxoacyl-ACP synthase, mitochondrial	Oxsm	2.58
10369379	solute carrier family 29 (nucleoside transporters), member 3	Slc29a3	2.60
10479182	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10490268	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10490291	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10479189	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10490265	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10490262	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10490259	predicted gene 14434	Gm14434	2.61
10506415	OMA1 homolog, zinc metallopeptidase (S. cerevisiae)	Oma1	2.61
10363860	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 9	Slc16a9	2.62
10340242	NA	NA	2.62
10519268	NA	NA	2.62
10597413	cartilage associated protein	Crtap	2.63
10340978	NA	NA	2.63
10342810	NA	NA	2.63
10558773	beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 4	B4galnt4	2.64
10491477	SRY-box containing gene 2	Sox2	2.64
10608697	toll-like receptor 5	Tlr5	2.66
10410302	RIKEN cDNA E130120F12 gene	E130120F12Rik	2.66
10514732	solute carrier family 35 (UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine dual transporter), member D1	Slc35d1	2.66
10341086	NA	NA	2.67
10396074	mannoside acetylglucosaminyltransferase 2	Mgat2	2.70
10507273	phosphatidylinositol 3 kinase, regulatory subunit, polypeptide 3 (p55)	Pik3r3	2.71
10379184	solute carrier family 46, member 1	Slc46a1	2.71
10363575	DNA replication helicase 2 homolog (yeast)	Dna2	2.74
10338307	NA	NA	2.74
10534966	zinc finger protein 113	Zfp113	2.74
10338850	NA	NA	2.76
10546432	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	Adams9	2.76
10342746	NA	NA	2.76
10338598	NA	NA	2.77
10340112	NA	NA	2.79
10351035	growth arrest specific 5	Gas5	2.79
10595614	RIKEN cDNA 2810026P18 gene	2810026P18Rik	2.81
10343793	NA	NA	2.81
10515090	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	Cdkn2c	2.81
10476952	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 6	Entpd6	2.82
10512308	sigma non-opioid intracellular receptor 1	Sigmar1	2.85

10339611	NA	NA	2.85
10584941	beta-site APP cleaving enzyme 1	Bace1	2.86
10399882	dihydrouridine synthase 4-like (S. cerevisiae)	Dus4l	2.87
10338641	NA	NA	2.87
10368638	family with sequence similarity 26, member E	Fam26e	2.88
10453057	cytochrome P450, family 1, subfamily b, polypeptide 1	Cyp1b1	2.88
10471036	dolichyl pyrophosphate phosphatase 1	Dolpp1	2.93
10379034	TLC domain containing 1	Tlcd1	2.96
10341196	NA	NA	2.96
10339173	NA	NA	2.99
10340652	NA	NA	3.00
10395129	transmembrane protein 18	Tmem18	3.02
10434559	Eph receptor B3	Ephb3	3.06
10562461	RIKEN cDNA C230052112 gene	C230052112Rik	3.11
10463282	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7	Entpd7	3.12
10485131	glycosyltransferase-like 1B	Gylt1b	3.15
10391985	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, D	Taf1d	3.17
10405739	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, D	Taf1d	3.17
10409988	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, D	Taf1d	3.17
10583318	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, D	Taf1d	3.17
10474860	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14	Chst14	3.25
10339503	NA	NA	3.28
10437174	tryptophan rich basic protein	Wrb	3.30
10485183	solute carrier family 35, member C1	Slc35c1	3.32
10499348	transmembrane protein 79	Tmem79	3.33
10503264	cyclin E2	Ccne2	3.35
10387791	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 13	Slc16a13	3.38
10598077	NA	NA	3.39
10340012	NA	NA	3.44
10401317	predicted gene 4787	Gm4787	3.53
10342470	NA	NA	3.54
10381603	frizzled homolog 2 (Drosophila)	Fzd2	3.57
10422244	SLIT and NTRK-like family, member 6	Slitrk6	3.62
10598018	NA	NA	3.70
10417371	predicted gene, ENSMUSG00000068790	ENSMUSG00000068790	3.70
10453738	frizzled homolog 8 (Drosophila)	Fzd8	3.77
10598075	NA	NA	3.77
10341275	NA	NA	3.78
10341713	NA	NA	3.87
10461150	NA	NA	3.88
10341285	NA	NA	3.89
10343767	NA	NA	3.90
10343860	NA	NA	3.91
10491846	NA	NA	4.09
10339222	NA	NA	4.17
10338895	NA	NA	4.34
10340565	NA	NA	4.44
10459229	prenylcysteine oxidase 1 like	Pcyox1l	4.58
10350341	NA	NA	4.76
10527009	carbohydrate sulfotransferase 12	Chst12	4.79
10338423	NA	NA	5.11
10419465	cyclin B1 interacting protein 1	Ccnb1ip1	5.26
10344311	NA	NA	5.56
10339751	NA	NA	5.58
10338852	NA	NA	6.27
10339509	NA	NA	6.51
10341173	NA	NA	6.63
10339801	NA	NA	6.73
10341690	NA	NA	6.92
10343032	NA	NA	7.28
10344135	NA	NA	7.70
10339907	NA	NA	8.30
10338115	NA	NA	9.87
10341910	NA	NA	14.16
10598041	NA	NA	18.89

Tabla S4a.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 91 genes de expresión aumentada.

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10534862	procollagen C-endopeptidase enhancer protein	Pcolce
10573924	matrix metalloproteinase 2	Mmp2
10492355	membrane metallo endopeptidase	Mme
10435641	folliculin-like 1	Fstl1
10436363	filamin A interacting protein 1-like	Filip1l
10492448	pentraxin related gene	Ptx3
10530201	UDP-glucose dehydrogenase	Ugdh
10536220	collagen, type I, alpha 2	Col1a2
10454580	bridging integrator 1	Bin1
10492021	periostin, osteoblast specific factor	Postn
10354368	NA	NA
10423520	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	Sema5a
10379891	protein phosphatase 1D magnesium-dependent, delta isoform	Ppm1d
10506201	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	Ror1
10557106	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 2	Hs3st2
10485948	gremlin 1	Grem1
10500204	extracellular matrix protein 1	Ecm1
10402211	fibulin 5	Fbln5
10460057	teashirt zinc finger family member 1	Tshz1
10593123	transgelin	Tagln
10465895	fatty acid desaturase 2	Fads2
10359929	discoidin domain receptor family, member 2	Ddr2
10594661	tropomyosin 1, alpha	Tpm1
10533869	coiled-coil domain containing 92	Ccdc92
10469322	vimentin	Vim
10455687	proline rich 16	Prr16
10428707	hyaluronan synthase 2	Has2
10457644	cadherin 2	Cdh2
10604057	septin 6	Sept6
10557960	transforming growth factor beta 1 induced transcript 1	Tgfb1i1
10600169	biglycan	Bgn
10409616	sparc/osteonectin, cwcv and kanzal-like domains proteoglycan 1	Spock1
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc
10535956	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 13	Stard13
10472757	cytochrome b reductase 1	Cybrd1
10487040	fibrillin 1	Fbn1
10416181	stanniocalcin 1	Stc1
10403584	nidogen 1	Nid1
10400189	predicted gene 7172	Gm7172
10359908	regulator of G-protein signaling 4	Rgs4
10595831	zinc finger and BTB domain containing 38	Zbtb38
10480286	NA	NA
10376950	peripheral myelin protein 22	Pmp22
10483081	fibroblast activation protein	Fap
10485117	cAMP responsive element binding protein 3-like 1	Creb3l1
10540523	LIM and cysteine-rich domains 1	Lmcd1
10384233	tensin 3	Tns3
10369615	serglycin	Srgn
10384223	insulin-like growth factor binding protein 3	Igfbp3
10515090	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	Cdkn2c
10472050	tumor necrosis factor alpha induced protein 6	Tnfaip6
10480284	NA	NA
10428619	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	Enpp2
10446928	latent transforming growth factor beta binding protein 1	Ltbp1
10416541	ecto-NOX disulfide-thiol exchanger 1	Enox1
10351293	dermatopontin	Dpt
10397275	latent transforming growth factor beta binding protein 2	Ltbp2
10500808	olfactomedin-like 3	Olfml3
10525016	T-box 3	Tbx3
10410766	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1	Nr2f1
10587780	tubulin, alpha 1B	Tuba1b
10352178	saccharopine dehydrogenase (putative)	Scppdh

10576639	neuropilin 1	Nrp1
10578222	deleted in liver cancer 1	Dlc1
10502823	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 4	Dnajb4
10584628	thymus cell antigen 1, theta	Thy1
10354309	collagen, type V, alpha 2	Col5a2
10401527	latent transforming growth factor beta binding protein 2	Ltbp2
10362201	connective tissue growth factor	Ctgf
10439766	poliovirus receptor-related 3	Pvrl3
10480275	nebullette	Neb1
10436369	filamin A interacting protein 1-like	Filip1l
10359624	paired related homeobox 1	Prrx1
10381096	insulin-like growth factor binding protein 4	Igfbp4
10483719	chimerin (chimaerin) 1	Chn1
10346015	collagen, type III, alpha 1	Col3a1
10414271	prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2)	Ptger2
10358733	ral guanine nucleotide dissociation stimulator, -like 1	Rgl1
10477920	myosin, light polypeptide 9, regulatory	Myl9
10432404	tubulin, alpha 1A	Tuba1a
10480288	nebullette	Neb1
10413482	wingless-related MMTV integration site 5A	Wnt5a
10453678	zinc finger E-box binding homeobox 1	Zeb1
10581013	cadherin 11	Cdh11
10556598	xylosyltransferase 1	Xylt1
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2
10365974	decorin	Dcn
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b
10380699	coatamer protein complex, subunit zeta 2	Copz2
10425945	fibulin 1	Fbln1
10348471	melanophilin	Mlph

Tabla S4b.- Firma de transición epitelio mesénquima (TEM). 134 genes de expresión disminuida.

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10468344	collagen, type XVII, alpha 1	Col17a1
10552508	kallikrein related-peptidase 7 (chymotryptic, stratum comeum)	Klk7
10576581	potassium channel, subfamily K, member 1	Kcnk1
10513139	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10568024	coronin, actin binding protein 1A	Coro1a
10544417	Eph receptor A1	Epha1
10602009	ring finger protein 128	Rnf128
10516484	gap junction protein, beta 3	Gjb3
10561712	serine protease inhibitor, Kunitz type 2	Spint2
10562181	lipolysis stimulated lipoprotein receptor	Lsr
10350159	ladinin	Lad1
10384064	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, beta	Camk2b
10469816	interleukin 1 receptor antagonist	Il1rn
10427075	keratin 18	Krt18
10575034	cadherin 3	Cdh3
10438769	claudin 1	Cldn1
10513162	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10345241	dystonin	Dst
10523451	annexin A3	Anxa3
10393341	rhomboid 5 homolog 2 (Drosophila)	Rhbf2
10587150	myosin VC	Myo5c
10396402	protein kinase C, eta	Prkch
10574694	engulfment and cell motility 3, ced-12 homolog (C. elegans)	Elmo3
10493794	S100 calcium binding protein A14	S100a14
10406017	Iroquois related homeobox 4 (Drosophila)	Irx4
10389022	myosin ID	Myo1d
10585331	exophilin 5	Exph5
10513152	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10352815	interferon regulatory factor 6	Irf6
10456363	guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, olfactory type	Gnal
10513166	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10548105	cyclin D2	Ccnd2
10402808	jagged 2	Jag2

10479560	regulator of telomere elongation helicase 1	Rtel1
10499899	small proline-rich protein 1A	Sprr1a
10584604	tripartite motif-containing 29	Trim29
10564417	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A3	Aldh1a3
10588731	macrophage stimulating 1 receptor (c-met-related tyrosine kinase)	Mst1r
10412260	follistatin	Fst
10522208	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1	Uchl1
10529819	fibroblast growth factor binding protein 1	Fgfbp1
10513143	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10553274	serum amyloid A 2	Saa2
10400984	transmembrane protein 30B	Tmem30b
10410877	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide G	Polr3g
10425880	proline rich 5 (renal)	Prr5
10349157	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 2	Serpinb2
10451893	signal transducing adaptor family member 2	Stap2
10597309	src homology three (SH3) and cysteine rich domain	Stac
10490894	E2F transcription factor 5	E2f5
10547056	transmembrane protein 40	Tmem40
10523563	CDP-diacylglycerol synthase 1	Cds1
10485624	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)	Prrg4
10552526	kallikrein related-peptidase 5	Klk5
10575052	cadherin 1	Cdh1
10385175	WW, C2 and coiled-coil domain containing 1	Wwc1
10434835	leprecan-like 1	Leprel1
10391025	keratin 15	Krt15
10436608	coxsackie virus and adenovirus receptor	Cxadr
10391066	keratin 17	Krt17
10551638	lectin, galactose binding, soluble 7	Lgals7
10458340	heparin-binding EGF-like growth factor	Hbegf
10411668	occludin	Ocln
10595768	plastin 1 (I-isoform)	Pls1
10568332	protease, serine, 8 (prostasin)	Prss8
10606979	NA	NA
10421100	neurofilament, medium polypeptide	Nefm
10425890	Rho GTPase activating protein 8	Arhgap8
10552500	kallikrein related-peptidase 8	Klk8
10464754	ras homolog gene family, member D	Rhod
10513158	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10493831	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A)	S100a8
10468691	actin-binding LIM protein 1	Ablim1
10529671	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9	Slc2a9
10513154	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10454154	desmoglein 3	Dsg3
10515558	artemin	Artn
10423770	grainyhead-like 2 (Drosophila)	Grhl2
10517116	ribosomal protein S6 kinase polypeptide 1	Rps6ka1
10568436	fibroblast growth factor receptor 2	Fgfr2
10513160	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10585194	interleukin 18	Il18
10487597	interleukin 1 beta	Il1b
10600210	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8	Slc6a8
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndrg1
10363786	ankyrin 3, epithelial	Ank3
10499412	RAB25, member RAS oncogene family	Rab25
10563611	serum amyloid A 1	Saa1
10420846	frizzled homolog 3 (Drosophila)	Fzd3
10591522	adaptor protein complex AP-1, mu 2 subunit	Ap1m2
10425801	BCL2-interacting killer	Bik
10355343	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12	Abca12
10452815	xanthine dehydrogenase	Xdh
10499891	small proline-rich protein 1B	Sprr1b
10361887	PERP, TP53 apoptosis effector	Perp
10366803	cytochrome P450, family 27, subfamily b, polypeptide 1	Cyp27b1
10513141	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10367154	glutaminase 2 (liver, mitochondrial)	Gls2
10531022	transmembrane protease, serine 11e	Tmprss11e
10513164	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3

10579347	interferon gamma inducible protein 30	Ifi30
10398117	bradykinin receptor, beta 2	Bdkrb2
10489463	secretory leukocyte peptidase inhibitor	Slpi
10351623	F11 receptor	F11r
10488378	thrombomodulin	Thbd
10414065	annexin A8	Anxa8
10501319	cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2 (flamingo homolog, Drosophila)	Celsr2
10593035	transmembrane protease, serine 4	Tmprss4
10592001	suppression of tumorigenicity 14 (colon carcinoma)	St14
10552488	kallikrein related-peptidase 10	Klk10
10399407	visinin-like 1	Vsnl1
10386033	FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)	Fat2
10546010	Rho GTPase activating protein 25	Arhgap25
10530772	neuromedin U	Nmu
10464999	cystatin E/M	Cst6
10538290	sorting nexin 10	Snx10
10521111	fibroblast growth factor receptor 3	Fgfr3
10513145	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10432774	keratin 6B	Krt6b
10516956	sphingomyelin phosphodiesterase, acid-like 3B	Smpd3b
10513156	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10595109	leucine rich repeat containing 1	Lrrc1
10391103	junction plakoglobin	Jup
10457686	desmocollin 2	Dsc2
10382713	integrin beta 4	Itgb4
10438753	leprecan-like 1	Leprel1
10506004	hook homolog 1 (Drosophila)	Hook1
10389025	myosin 1D	Myo1d
10391061	keratin 16	Krt16
10545086	synuclein, alpha	SncA
10432785	keratin 5	Krt5
10515282	tetraspanin 1	Tspan1
10391052	keratin 14	Krt14
10347277	insulin-like growth factor binding protein 2	Igfbp2

Tabla S5a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (18 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10423520	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	Sema5a
10465895	fatty acid desaturase 2	Fads2
10359929	discoidin domain receptor family, member 2	Ddr2
10428707	hyaluronan synthase 2	Has2
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc
10487040	fibrillin 1	Fbn1
10403584	nidogen 1	Nid1
10428619	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	Enpp2
10446928	latent transforming growth factor beta binding protein 1	Ltbp1
10525016	T-box 3	Tbx3
10576639	neuropilin 1	Nrp1
10401527	latent transforming growth factor beta binding protein 2	Ltbp2
10480275	nebulette	Nubl
10480288	nebulette	Nubl
10413482	wingless-related MMTV integration site 5A	Wnt5a
10556598	xylosyltransferase 1	Xylt1
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b

Tabla S5b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-PG (19 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10423520	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	Sema5a
10500204	extra cellular matrix protein 1	Ecm1
10402211	fibulin 5	Fbln5
10465895	fatty acid desaturase 2	Fads2
10533869	coiled-coil domain containing 92	Ccdc92
10492689	platelet-derived growth factor, C polypeptide	Pdgfc
10487040	fibrillin 1	Fbn1
10403584	nidogen 1	Nid1
10515090	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	Cdkn2c
10472050	tumor necrosis factor alpha induced protein 6	Tnfaip6
10525016	T-box 3	Tbx3
10410766	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1	Nr2f1
10352178	saccharopine dehydrogenase (putative)	Sccpdh
10576639	neuropilin 1	Nrp1
10401527	latent transforming growth factor beta binding protein 2	Ltbp2
10381096	insulin-like growth factor binding protein 4	Igfbp4
10432404	tubulin, alpha 1A	Tuba1a
10413482	wingless-related MMTV integration site 5A	Wnt5a
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2

Tabla S5c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (25 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10513139	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10350159	ladinin	Lad1
10513162	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10574694	engulfment and cell motility 3, ced-12 homolog (C. elegans)	Elmo3
10493794	S100 calcium binding protein A14	S100a14
10352815	interferon regulatory factor 6	Irf6
10456363	guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, olfactory type	Gnal
10548105	cyclin D2	Ccnd2
10584604	tripartite motif-containing 29	Trim29
10564417	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A3	Aldh1a3
10529819	fibroblast growth factor binding protein 1	Fgfbp1
10523563	CDP-diacylglycerol synthase 1	Cds1
10485624	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)	Prrg4
10385175	WW, C2 and coiled-coil domain containing 1	Wwc1

10391066	keratin 17	Krt17
10425890	Rho GTPase activating protein 8	Arhgap8
10464754	ras homolog gene family, member D	Rhod
10513160	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10600210	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8	Slc6a8
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndr1
10591522	adaptor protein complex AP-1, mu 2 subunit	Ap1m2
10452815	xanthine dehydrogenase	Xdh
10464999	cystatin E/M	Cst6
10513145	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10595109	leucine rich repeat containing 1	Lrrc1

Tabla S5d.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (24 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10350159	ladinin	Lad1
10438769	claudin 1	Cldn1
10513162	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3
10393341	rhomboïd 5 homolog 2 (Drosophila)	Rhbd2
10396402	protein kinase C, eta	Prkch
10493794	S100 calcium binding protein A14	S100a14
10352815	interferon regulatory factor 6	Irf6
10499899	small proline-rich protein 1A	Sprr1a
10425880	proline rich5 (renal)	Prr5
10349157	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 2	Serpib2
10597309	src homology three (SH3) and cysteine rich domain	Stac
10523563	CDP-diaclyglycerol synthase 1	Cds1
10485624	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)	Prrg4
10458340	heparin-binding EGF-like growth factor	Hbegf
10411668	occludin	Ocln
10493831	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A)	S100a8
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndr1
10363786	ankyrin 3, epithelial	Ank3
10499891	small proline-rich protein 1B	Sprr1b
10398117	bradykinin receptor, beta 2	Bdkrb2
10489463	secretory leukocyte peptidase inhibitor	Slpi
10488378	thrombomodulin	Thbd
10414065	annexin A8	Anxa8
10464999	cystatin E/M	Cst6

Tabla S6- Firma de Angiogénesis. 189 genes (237 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10469322	vimentin	Vim
10523717	secreted phosphoprotein 1	Spp1
10490989	ceruloplasmin	Cp
10365482	tissue inhibitor of metalloproteinase 3	Timp3
10379511	chemokine (C-C motif) ligand 2	Ccl2
10447951	thrombospondin 2	Thbs2
10403743	inhibin beta-A	Inhba
10519857	hepatocyte growth factor	Hgf
10492021	periostin, osteoblast specific factor	Postn
10535807	FMS-like tyrosine kinase 1	Flt1
10475643	fibroblast growth factor 7	Fgf7
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3
10411782	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)	Pik3r1
10514466	Jun oncogene	Jun
10450038	angiopoietin-like 4	Angptl4
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b
10388430	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1	Serpinf1
10354309	collagen, type V, alpha 2	Col5a2
10357043	B-cell leukemia/lymphoma 2	Bcl2
10523297	cyclin G2	Ccng2
10542310	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b
10363350	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	P4ha1
10493449	thrombospondin 3	Thbs3
10370037	matrix metalloproteinase 11	Mmp11
10406205	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	Erap1
10430660	platelet derived growth factor, B polypeptide	Pdgfb
10366881	DNA-damage inducible transcript 3	Ddit3
10506714	low density lipoprotein receptor-related protein 8, a polipoprotein e receptor	Lrp8
10365971	B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	Btg1
10435075	transferrin receptor	Tfrc
10542317	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b
10582275	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5	Slc7a5
10553301	lactate dehydrogenase A	Ldha
10473240	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1
10510546	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1
10455595	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1
10536369	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylglactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1	C1galt1
10387568	Tnfsf12-tnfsf13 readthrough transcript	Tnfsf12- Tnfsf13
10441003	runt related transcription factor 1	Runx1
10425632	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 6	Xrcc6
10533929	scavenger receptor class B, member 1	Scarb1
10507418	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 3	Eif2b3
10585194	interleukin 18	Il18
10587639	5' nucleotidase, ecto	Nt5e
10369541	hexokinase 1	Hk1
10428619	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	Enpp2
10451198	vascular endothelial growth factor A	Vegfa
10466925	adenylate kinase 3	Ak3
10516943	ATPase inhibitory factor 1	Atpif1
10379262	neurofibromatosis 1	Nf1
10533549	anaphase-promoting complex subunit 5	Anapc5
10365559	insulin-like growth factor 1	Igf1
10373467	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian)	ErbB3
10399973	histone deacetylase 9	Hdac9
10370021	macrophage migration inhibitory factor	Mif
10427742	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm8174
10347807	collagen, type IV, alpha 3	Col4a3
10561806	macrophage migration inhibitory factor	Mif
10590972	predicted gene 16379	Gm16379
10574632	core binding factor beta	Cbfb
10547641	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3	Slc2a3

10407481	phosphofructokinase, platelet	Pfkip
10491331	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide	Pik3ca
10580219	calreticulin	Calr
10447317	endothelial PAS domain protein 1	Epas1
10375578	FMS-like tyrosine kinase 4	Flt4
10385599	calnexin	Canx
10550025	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm6946
10528480	predicted gene 6560	Gm6560
10362033	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm2467
10381371	amine oxidase, copper containing 3	Aoc3
10494238	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	Arnt
10382802	sphingosine kinase 1	Sphk1
10595046	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm3671
10585932	pyruvate kinase, muscle	Pkm2
10404783	endothelin 1	Edn1
10568785	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3	Bnip3
10540790	von Hippel-Lindau syndrome	Vhl
10502299	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1, p105	Nfkb1
10531931	SPARC-like 1	Sparcl1
10593101	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm7286
10350516	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	Ptgs2
10593123	transgelin	Tagln
10584288	roundabout homolog 4 (Drosophila)	Robo4
10576173	predicted gene 16378	Gm16378
10572178	similar to suppressor of initiator codon mutations, related sequence 1	LOC674930
10366705	predicted gene 9081	Gm9081
10394682	similar to Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	LOC633944
10553403	HIV-1 tat interactive protein 2, homolog (human)	Htatip2
10559558	troponin I, cardiac 3	Tnni3
10601567	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10576873	ELAV (embryonic lethal, abnormal vision, Drosophila)-like 1 (Hu antigen R)	Elavl1
10381115	eukaryotic translation initiation factor 1	Eif1
10399924	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma polypeptide	Pik3cg
10513912	aldolase 1, A isoform, retrogene 1	Aldoart1
10425903	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10361710	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm5177
10370376	phosphofructokinase, liver, B-type	Pfkl
10578545	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10474239	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10411229	coagulation factor II (thrombin) receptor	F2r
10584628	thymus cell antigen 1, theta	Thy1
10411452	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10353250	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10374764	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm12070
10520126	nitric oxide synthase 3, endothelial cell	Nos3
10514368	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm12070
10455780	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10426435	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm12070
10547936	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10397332	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2 beta	Eif2b2
10408932	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm8513
10463064	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10368612	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10466843	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10353189	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm5523
10532027	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10384552	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10513181	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10541075	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	Cxcl12
10481344	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10571876	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10529118	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 4 delta	Eif2b4
10491967	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10545765	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10414431	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10498405	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm12070
10352928	retinitis pigmentosa 1 (human)	Rp1

10506125	angiopoietin-like 3	Angptl3
10580590	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10492658	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm5523
10502105	epidermal growth factor	Egf
10452415	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10565921	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10399461	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm4929
10470462	collagen, type V, alpha 1	Col5a1
10386947	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10374223	insulin-like growth factor binding protein 1	Igfbp1
10533858	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 1 (alpha)	Eif2b1
10570068	collagen, type IV, alpha 2	Col4a2
10355960	secretogranin II	Scg2
10528207	CD36 antigen	Cd36
10502081	glutamyl aminopeptidase	Enpep
10395324	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1-like 1	Prps11
10416181	stanniocalcin 1	Stc1
10482432	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Gapdh
10568050	aldolase A, fructose-bisphosphate	Aldoa
10505954	endothelial-specific receptor tyrosine kinase	Tek
10520452	interleukin 6	Il6
10449657	trefoil factor 3, intestinal	Tff3
10540897	peroxisome proliferator activated receptor gamma	Pparg
10526038	matrix metalloproteinase 17	Mmp17
10600169	biglycan	Bgn
10401607	placental growth factor	Pgf
10425801	BCL2-interacting killer	Bik
10569344	insulin-like growth factor 2	Igf2
10444352	Notch gene homolog 4 (Drosophila)	Notch4
10493519	src homology 2 domain-containing transforming protein C1	Shc1
10594053	promyelocytic leukemia	Pml
10546695	prokineticin 2	Prok2
10589793	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm7183
10352556	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm3809
10441753	plasminogen	Plg
10601390	phosphoglycerate kinase 1	Pgk1
10507594	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	Slc2a1
10498313	phosphoglycerate kinase 1	Pgk1
10399379	phosphoglycerate kinase 1	Pgk1
10392388	protein kinase C, alpha	Prkca
10347232	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5	Xrcc5
10540472	basic helix-loop-helix family, member e40	Bhlhe40
10496359	endomucin	Emcn
10434348	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 5 epsilon	Eif2b5
10559361	fibroblast growth factor 3	Fgf3
10536220	collagen, type I, alpha 2	Col1a2
10534832	erythropoietin	Epo
10564272	cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 7	Chrna7
10557177	protein kinase C, beta	Prkcb
10353415	interleukin 17F	Il17f
10507692	endothelin 2	Edn2
10396795	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha	Eif2s1
10499811	natriuretic peptide receptor 1	Npr1
10597518	transforming growth factor, beta receptor II	Tgfr2
10569057	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	Rnh1
10575844	cadherin 13	Cdh13
10484463	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade G, member 1	Serping1
10396421	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit	Hif1a
10550906	plasminogen activator, urokinase receptor	Plaur
10602062	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1	Prps1
10528872	sonic hedgehog	Shh
10522503	platelet derived growth factor receptor, alpha polypeptide	Pdgfra
10360920	transforming growth factor, beta 2	Tgfb2
10348070	nucleolin	Ncl
10411199	angiogenic factor with G patch and FHA domains 1	Aggf1
10601091	forkhead box O4	Foxo4
10429341	PTK2 protein tyrosine kinase 2	Ptk2

10569370	tyrosine hydroxylase	Th
10356312	nucleolin	Ncl
10583044	matrix metalloproteinase 13	Mmp13
10532085	transforming growth factor, beta receptor III	Tgfb3
10607189	angiomin	Amot
10607467	spermidine/spermine N1-acetyl transferase 1	Sat1
10430201	myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle	Myh9
10556297	adrenomedullin	Adm
10577315	angiopoietin 2	Angpt2
10429638	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm9568
10608701	CD99 antigen	Cd99
10414522	apurinic/apurimidine endonuclease 1	Apex1
10572897	heme oxygenase (decycling) 1	Hmox1
10536499	caveolin 1, caveolae protein	Cav1
10524703	paxillin	Pxn
10488806	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	Eif2s2
10551185	transforming growth factor, beta 1	Tgfb1
10414537	angiogenin, ribonuclease, RNase A family, 5	Ang
10578683	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	Eif2s2
10455395	serine peptidase inhibitor, Kazal type 5	Spink5
10426999	activin A receptor, type II-like 1	Acvr1
10523134	platelet factor 4	Pf4
10478219	phospholipase C, gamma 1	Plcg1
10395855	predicted gene 5081	Gm5081
10568436	fibroblast growth factor receptor 2	Fgfr2
10418506	stabilin 1	Stab1
10605113	L1 cell adhesion molecule	L1cam
10421003	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l
10545588	hexokinase 2	Hk2
10413047	plasminogen activator, urokinase	Plau
10578123	RNA binding protein gene with multiple splicing	Rbpms
10495675	coagulation factor III	F3
10399360	ras homolog gene family, member B	Rhob
10530692	kinase insert domain protein receptor	Kdr
10489204	transglutaminase 2, C polypeptide	Tgm2
10539692	transforming growth factor alpha	Tgfa
10510260	natriuretic peptide precursor type B	Nppb
10384223	insulin-like growth factor binding protein 3	Igfbp3
10347277	insulin-like growth factor binding protein 2	Igfbp2
10397346	FBJ osteosarcoma oncogene	Fos
10443463	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Cdkn1a
10523168	epithelial mitogen	Epgn

Tabla S7.- Genes expresados diferencialmente (107) entre queratinocitos orales myrAkt;Trp53 Δ C y wt. Prueba T con valor $p < 0,05$. En rojo las sondas con expresión aumentada (54) y en azul las sondas con expresión disminuida (53).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen	Incremento en expresión
10469322	vimentin	Vim	61.04058992
10523717	secreted phosphoprotein 1	Spp1	27.55292352
10490989	ceruloplasmin	Cp	25.30769133
10365482	tissue inhibitor of metalloproteinase 3	Timp3	18.07871209
10379511	chemokine (C-C motif) ligand 2	Ccl2	16.84912422
10447951	thrombospondin 2	Thbs2	16.65845271
10403743	inhibin beta-A	Inhba	16.37914336
10519857	hepatocyte growth factor	Hgf	11.4545867
10492021	periostin, osteoblast specific factor	Postn	9.957357995
10535807	FMS-like tyrosine kinase 1	Flt1	7.384135362
10475643	fibroblast growth factor 7	Fgf7	6.1172138
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3	4.053893814
10411782	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)	Pik3r1	3.666024684
10514466	Jun oncogene	Jun	3.63449268
10450038	angiopoietin-like 4	Angptl4	3.000586458
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b	2.825886457
10388430	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1	Serpinf1	2.79249365
10354309	collagen, type V, alpha 2	Col5a2	2.764555625
10357043	B-cell leukemia/lymphoma 2	Bcl2	2.691448836
10523297	cyclin G2	Ccng2	2.31261162
10542310	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b	2.261242159
10363350	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	P4ha1	2.216378074
10493449	thrombospondin 3	Thbs3	2.110149186
10370037	matrix metalloproteinase 11	Mmp11	2.08673876
10406205	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	Erap1	1.94406708
10366881	DNA-damage inducible transcript 3	Ddit3	1.800096813
10506714	low density lipoprotein receptor-related protein 8, a lipoprotein e receptor	Lrp8	1.679360547
10365971	B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	Btg1	1.644346114
10435075	transferrin receptor	Tfrc	1.639251256
10542317	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cdkn1b	1.551949916
10582275	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5	Slc7a5	1.542991378
10553301	lactate dehydrogenase A	Ldha	1.5124207
10473240	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1	1.49616885
10510546	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1	1.47198299
10455595	enolase 1, alpha non-neuron	Eno1	1.455364979
10387568	Tnfsf12-tnfsf13 readthrough transcript	Tnfsf12- Tnfsf13	1.423679103
10441003	runt related transcription factor 1	Runx1	1.392097251
10425632	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 6	Xrcc6	1.384778278
10507418	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 3	Eif2b3	1.315674857
10369541	hexokinase 1	Hk1	1.277807046
10451198	vascular endothelial growth factor A	Vegfa	1.22334388
10379262	neurofibromatosis 1	Nf1	1.205506141
10533549	anaphase-promoting complex subunit 5	Anapc5	1.201864289
10373467	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian)	ErbB3	1.168102601
10370021	macrophage migration inhibitory factor	Mif	1.16117386
10347807	collagen, type IV, alpha 3	Col4a3	1.156994976
10561806	macrophage migration inhibitory factor	Mif	1.155171457
10590972	predicted gene 16379	Gm16379	1.153707897
10407481	phosphofructokinase, platelet	Pfkp	1.138903885
10491331	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide	Pik3ca	1.136857949
10580219	calreticulin	Calr	1.134265205
10385599	calnexin	Canx	1.120247883
10528480	predicted gene 6560	Gm6560	1.118299796
10595046	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm3671	1.084257182
10528207	CD36 antigen	Cd36	1.03763216
10589793	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm7183	1.08759468

10392388	protein kinase C, alpha	Prkca	1.110626712
10536220	collagen, type I, alpha 2	Col1a2	1.136410447
10534832	erythropoietin	Epo	1.137799695
10396795	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha	Eif2s1	1.156218451
10569057	ribonuclease/angiogenin inhibitor 1	Rnh1	1.176525834
10575844	cadherin 13	Cdh13	1.18305406
10396421	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit	Hif1a	1.190502789
10550906	plasminogen activator, urokinase receptor	Plaur	1.191732136
10528872	sonic hedgehog	Shh	1.211855345
10348070	nucleolin	Ncl	1.232110288
10411199	angiogenic factor with G patch and FHA domains 1	Aggf1	1.243326327
10601091	forkhead box O4	Foxo4	1.255965121
10429341	PTK2 protein tyrosine kinase 2	Ptk2	1.258164883
10569370	tyrosine hydroxylase	Th	1.259715286
10356312	nucleolin	Ncl	1.264223029
10583044	matrix metalloproteinase 13	Mmp13	1.273417504
10532085	transforming growth factor, beta receptor III	Tgfb3	1.288385206
10430201	myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle	Myh9	1.323377815
10577315	angiopoietin 2	Angpt2	1.33365765
10608701	CD99 antigen	Cd99	1.422058682
10414522	apurinic/apyrimidinic endonuclease 1	Apex1	1.428657408
10572897	heme oxygenase (decycling) 1	Hmox1	1.42872871
10536499	caveolin 1, caveolae protein	Cav1	1.433563688
10524703	paxillin	Pxn	1.461563996
10488806	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	Eif2s2	1.471104773
10551185	transforming growth factor, beta 1	Tgfb1	1.487356001
10414537	angiogenin, ribonuclease, RNase A family, 5	Ang	1.493582573
10578683	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	Eif2s2	1.520430636
10455395	serine peptidase inhibitor, Kazal type 5	Spink5	1.544477656
10426999	activin A receptor, type II-like 1	Acvr1l	1.555014464
10523134	platelet factor 4	Pf4	1.575530846
10478219	phospholipase C, gamma 1	Plcg1	1.644082847
10395855	predicted gene 5081	Gm5081	1.648690963
10568436	fibroblast growth factor receptor 2	Fgfr2	1.767220427
10418506	stabilin 1	Stab1	1.78914027
10605113	L1 cell adhesion molecule	L1cam	1.795315004
10421003	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like	Bnip3l	1.815998486
10545588	hexokinase 2	Hk2	1.905734312
10413047	plasminogen activator, urokinase	Plau	1.941582486
10578123	RNA binding protein gene with multiple splicing	Rbpms	2.003161862
10495675	coagulation factor III	F3	2.101330371
10399360	ras homolog gene family, member B	Rhob	2.265090982
10530692	kinase insert domain protein receptor	Kdr	2.380314165
10489204	transglutaminase 2, C polypeptide	Tgm2	2.495978315
10539692	transforming growth factor alpha	Tgfa	2.714310941
10510260	natriuretic peptide precursor type B	Nppb	2.856135649
10384223	insulin-like growth factor binding protein 3	Igfbp3	2.958487911
10347277	insulin-like growth factor binding protein 2	Igfbp2	3.420421216
10397346	FBJ osteosarcoma oncogene	Fos	3.591991659
10443463	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Cdkn1a	5.128805994
10523168	epithelial mitogen	Epgn	12.52168666

Tabla S8a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón EC (23 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10379262	neurofibromatosis 1	Nf1
10507418	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 3	Eif2b3
10387568	Tnfsf12-tnfsf13 readthrough transcript	Tnfsf12-Tnfsf13
10587639	5' nucleotidase, ecto	Nt5e
10363350	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	P4ha1
10506714	low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor	Lrp8
10475643	fibroblast growth factor 7	Fgf7
10519857	hepatocyte growth factor	Hgf
10595046	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm3671
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3
10365559	insulin-like growth factor 1	Igf1
10451198	vascular endothelial growth factor A	Vegfa
10585194	interleukin 18	Il18
10365482	tissue inhibitor of metalloproteinase 3	Timp3
10428619	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	Enpp2
10357043	B-cell leukemia/lymphoma 2	Bcl2
10450038	angiopoietin-like 4	Angptl4
10435075	transferrin receptor	Tfrc
10582275	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 5	Slc7a5
10347807	collagen, type IV, alpha 3	Col4a3
10385599	calnexin	Canx
10506488	phosphatidic acid phosphatase type 2B	Ppap2b
10425632	X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 6	Xrcc6

Tabla S8b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón PG (14 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10553301	lactate dehydrogenase A	Ldha
10387568	Tnfsf12-tnfsf13 readthrough transcript	Tnfsf12-Tnfsf13
10363350	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	P4ha1
10506714	low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor	Lrp8
10411782	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)	Pik3r1
10406205	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	Erap1
10370037	matrix metalloproteinase 11	Mmp11
10401673	transforming growth factor, beta 3	Tgfb3
10585194	interleukin 18	Il18
10450038	angiopoietin-like 4	Angptl4
10435075	transferrin receptor	Tfrc
10533929	scavenger receptor class B, member 1	Scarb1
10466925	adenylate kinase 3	Ak3
10385599	calnexin	Canx

Tabla S9- Genes expresados diferencialmente (933) entre los tumores tratados con EC70124 y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (156) y en azul las sondas con expresión disminuida (777).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen	Incremento en expresión
10341950	NA	NA	6.71
10498710	butyrylcholinesterase	Bche	5.10
10342229	NA	NA	5.04
10341694	NA	NA	5.00
10341032	NA	NA	4.59
10342835	NA	NA	4.27
10338993	NA	NA	3.88
10340291	NA	NA	3.67
10343172	NA	NA	3.55
10585588	chondroitin sulfate proteoglycan 4	Cspg4	3.43
10338149	NA	NA	3.28
10338498	NA	NA	3.20
10340662	NA	NA	3.11
10339990	NA	NA	3.07
10342158	NA	NA	2.91
10443830	crystallin, alpha A	Cryaa	2.86
10343544	NA	NA	2.71
10341087	NA	NA	2.68
10342944	NA	NA	2.65
10339683	NA	NA	2.62
10341045	NA	NA	2.59
10341293	NA	NA	2.56
10342838	NA	NA	2.54
10338705	NA	NA	2.54
10341116	NA	NA	2.54
10339339	NA	NA	2.53
10339160	NA	NA	2.48
10344274	NA	NA	2.42
10340027	NA	NA	2.41
10514558	NA	NA	2.40
10338497	NA	NA	2.35
10343555	NA	NA	2.35
10338521	NA	NA	2.28
10340901	NA	NA	2.28
10341097	NA	NA	2.22
10338946	NA	NA	2.18
10342221	NA	NA	2.17
10339564	NA	NA	2.16
10342332	NA	NA	2.14
10343674	NA	NA	2.06
10343439	NA	NA	2.02
10342095	NA	NA	2.02
10339809	NA	NA	2.00
10342576	NA	NA	1.99
10342720	NA	NA	1.98
10344601	NA	NA	1.98
10344586	NA	NA	1.97
10572635	stratifin	Sfn	1.96
10343165	NA	NA	1.96
10338327	NA	NA	1.93
10344147	NA	NA	1.91
10458890	NA	NA	1.90
10343739	NA	NA	1.89
10449741	salt inducible kinase 1	Sik1	1.88
10344200	NA	NA	1.88
10344107	NA	NA	1.88
10339985	NA	NA	1.83
10344281	NA	NA	1.82
10341997	NA	NA	1.81
10595622	NA	NA	1.80
10595636	NA	NA	1.80
10342143	NA	NA	1.80
10339944	NA	NA	1.80
10338885	NA	NA	1.79
10339917	NA	NA	1.76
10344345	NA	NA	1.74
10342951	NA	NA	1.73
10344239	NA	NA	1.73
10343098	NA	NA	1.73
10340280	NA	NA	1.72

10339448	NA	NA	1.71
10339107	NA	NA	1.71
10574375	NA	NA	1.68
10340214	NA	NA	1.66
10338159	NA	NA	1.65
10355530	tensin 1	Tns1	1.65
10341870	NA	NA	1.64
10344282	NA	NA	1.64
10341393	NA	NA	1.63
10342345	NA	NA	1.63
10492330	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 1	P2ry1	1.62
10343114	NA	NA	1.62
10338909	NA	NA	1.62
10339406	NA	NA	1.61
10341200	NA	NA	1.61
10340104	NA	NA	1.60
10400135	NA	NA	1.58
10387971	inhibitor of CDK, cyclin A1 interacting protein 1	Inca1	1.56
10500204	extracellular matrix protein 1	Ecm1	1.56
10530496	zygote arrest 1	Zar1	1.55
10502196	ribosomal protein L34	Rpl34	1.55
10340959	NA	NA	1.55
10342108	NA	NA	1.54
10465379	sorting nexin 15	Snx15	1.53
10343892	NA	NA	1.51
10342716	NA	NA	1.51
10341658	NA	NA	1.51
10343914	NA	NA	1.50
10338274	NA	NA	1.50
10501218	glutathione S-transferase, mu 3	Gstm3	1.48
10499891	small proline-rich protein 1B	Sprr1b	1.47
10340605	NA	NA	1.47
10497335	RIKEN cDNA 1810022K09 gene	1810022K09Rik	1.47
10343926	NA	NA	1.46
10338680	NA	NA	1.45
10555293	lipoyl(octanoyl) transferase 2 (putative)	Lipt2	1.42
10460149	NA	NA	1.41
10340804	NA	NA	1.41
10339070	NA	NA	1.41
10341278	NA	NA	1.39
10544452	family with sequence similarity 115, member C	Fam115c	1.38
10355514	tensin 1	Tns1	1.37
10450640	mitochondrial ribosomal protein S18B	Mrps18b	1.36
10489456	seminal vesicle secretory protein 3B	Svs3b	1.36
10340770	NA	NA	1.35
10489368	fat storage-inducing transmembrane protein 2	Fitm2	1.33
10340843	NA	NA	1.33
10355532	tensin 1	Tns1	1.32
10503613	NA	NA	1.31
10508686	mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase	Mecr	1.31
10344340	NA	NA	1.30
10343784	NA	NA	1.30
10515649	seizure threshold 2	Szt2	1.30
10344131	NA	NA	1.29
10574727	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 5	Slc9a5	1.29
10527158	fascin homolog 1, actin bundling protein (Strongylocentrotus purpuratus)	Fscn1	1.28
10341573	NA	NA	1.28
10344249	NA	NA	1.28
10340194	NA	NA	1.28
10555063	integrator complex subunit 4	Ints4	1.26
10339979	NA	NA	1.26
10532993	cytochrome c oxidase, subunit VIa, polypeptide 1	Cox6a1	1.25
10343036	NA	NA	1.25
10551069	zinc finger protein 526	Zfp526	1.24
10454984	WD repeat domain 55	Wdr55	1.24
10397054	DDB1 and CUL4 associated factor 4	Dcaf4	1.24
10419284	NA	NA	1.23
10462309	RIKEN cDNA C030016D13 gene	C030016D13Rik	1.23
10601861	NA	NA	1.22
10533659	CAP-GLY domain containing linker protein 1	Clip1	1.20
10431137	NA	NA	1.20
10428204	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, zeta polypeptide	Ywhaz	1.19
10428910	RIKEN cDNA 4933412E24 gene	4933412E24Rik	1.19
10406622	predicted gene 4814	Gm4814	1.16

10352556	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene	Gm3809	1.16
10343605	NA	NA	1.15
10390831	keratin 10	Krt10	1.15
10397784	SMEK homolog 1, suppressor of mek1 (Dictyostelium)	Smek1	1.15
10559241	insulin-like growth factor 2, antisense	Igf2as	1.14
10582337	NA	NA	1.13
10478424	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, beta polypeptide	Ywhab	1.12
10580210	RAD23a homolog (S. cerevisiae)	Rad23a	1.12
10339349	NA	NA	1.11
10536170	18S ribosomal RNA	Rn18s	1.10
10538934	NA	NA	1.10
10360912	predicted gene 9722	Gm9722	1.08
10605561	RIKEN cDNA 4930595M18 gene	4930595M18Rik	1.04
10404016	vomeronasal 1 receptor, I5	V1ri5	1.04
10608282	similar to spermiogenesis specific transcript on the Y 2	LOC434960	1.05
10571772	NA	NA	1.05
10582260	NA	NA	1.05
10567496	dynein, axonemal, heavy chain 3	Dnahc3	1.06
10583438	olfactory receptor 871	Olfir871	1.06
10440166	olfactory receptor 196	Olfir196	1.06
10441167	Leber congenital amaurosis 5-like	Lca5l	1.06
10421605	leucine rich repeat containing 63	Lrrc63	1.06
10608348	spermiogenesis specific transcript on the Y 2	Ssty2	1.06
10531078	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide A1	Ugt2a1	1.06
10384231	NA	NA	1.06
10338008	NA	NA	1.06
10428685	NA	NA	1.06
10338023	NA	NA	1.06
10538578	vomeronasal 1 receptor, C5	V1rc5	1.06
10538580	vomeronasal 1 receptor, C7	V1rc7	1.06
10578679	NA	NA	1.06
10495974	NA	NA	1.07
10416400	NA	NA	1.07
10539207	NA	NA	1.07
10584378	olfactory receptor 890	Olfir890	1.07
10550439	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5	Ceacam5	1.07
10563899	NA	NA	1.07
10548978	solute carrier organic anion transporter family, member 1a1	Slo1a1	1.07
10538631	vomeronasal 1 receptor, C25	V1rc25	1.07
10350329	kinesin family member 14	Kif14	1.07
10396767	family with sequence similarity 71, member D	Fam71d	1.07
10498005	NA	NA	1.07
10492002	NA	NA	1.07
10606559	vomeronasal 2, receptor 121	Vmn2r121	1.07
10537690	seminal vesicle antigen-like 1	Sval1	1.07
10410152	contactin associated protein-like 3	Cntnap3	1.07
10444879	psoriasis susceptibility 1 candidate 2 (human)	Psors1c2	1.07
10414741	NA	NA	1.07
10405872	zinc finger protein 640	Zfp640	1.07
10367485	olfactory receptor 780	Olfir780	1.07
10511892	NA	NA	1.08
10484850	olfactory receptor 1254	Olfir1254	1.08
10608426	serine-rich, secreted, Y-linked	Srsy	1.08
10344721	NA	NA	1.08
10608583	serine-rich, secreted, Y-linked	Srsy	1.08
10484803	olfactory receptor 1228	Olfir1228	1.08
10461790	NA	NA	1.08
10607437	melanoma antigen, family A, 3	Magea3	1.08
10476906	RIKEN cDNA 8030411F24 gene	8030411F24Rik	1.08
10477946	ribophorin II	Rpn2	1.08
10539979	NA	NA	1.08
10479792	NA	NA	1.08
10342454	NA	NA	1.08
10565216	NA	NA	1.08
10484551	NA	NA	1.08
10433153	cDNA sequence BC048502	BC048502	1.08
10595048	NA	NA	1.08
10414561	vomeronasal 2, receptor 89	Vmn2r89	1.08
10564665	NA	NA	1.08
10458601	PLAC8-like 1	Plac8l1	1.08
10376895	NA	NA	1.08
10584490	olfactory receptor 951	Olfir951	1.08
10608501	NA	NA	1.08
10608277	NA	NA	1.08

10340611	NA	NA	1.08
10338034	NA	NA	1.08
10608438	similar to Sycp3 like Y-linked	LOC621831	1.08
10485695	NA	NA	1.08
10584476	olfactory receptor 930	Olf930	1.08
10415838	defensin beta 42	Defb42	1.08
10504576	predicted gene 829	Gm829	1.08
10587323	glutathione S-transferase, alpha 1 (Ya)	Gsta1	1.08
10338056	NA	NA	1.09
10564614	NA	NA	1.09
10384363	NA	NA	1.09
10473454	olfactory receptor 1008	Olf1008	1.09
10584370	olfactory receptor 885	Olf885	1.09
10372175	NA	NA	1.09
10602975	NA	NA	1.09
10556129	olfactory receptor 481	Olf481	1.09
10568502	CUB and zona pellucida-like domains 1	Cuzd1	1.09
10518201	PRAME family member 12	Pramef12	1.09
10386236	histone cluster 3, H2bb	Hist3h2bb	1.09
10587873	NA	NA	1.09
10410211	zinc finger protein 640	Zfp640	1.09
10466342	olfactory receptor 1453	Olf1453	1.09
10608182	NA	NA	1.09
10427214	trans-acting transcription factor 1	Sp1	1.09
10488678	dual specificity phosphatase-like 15	Dusp15	1.09
10536111	NA	NA	1.09
10582847	coiled-coil domain containing 7	Ccdc7	1.09
10544995	vomeronal 1 receptor, C29	V1rc29	1.09
10405691	NA	NA	1.09
10592382	olfactory receptor 934	Olf934	1.09
10475841	NA	NA	1.09
10432711	keratin 84	Krt84	1.09
10366131	RIKEN cDNA 1700017N19 gene	1700017N19Rik	1.09
10599841	NA	NA	1.09
10566425	olfactory receptor 683	Olf683	1.09
10608156	ubiquitin specific peptidase 9, Y chromosome	Usp9y	1.09
10459324	NA	NA	1.09
10538569	vomeronal 1 receptor, C30	V1rc30	1.09
10497886	interleukin 21	Il21	1.09
10499945	late cornified envelope 1L	Lce1l	1.09
10532052	NA	NA	1.09
10551207	NA	NA	1.09
10595948	NA	NA	1.09
10608666	RIKEN cDNA B020031M17 gene	B020031M17Rik	1.09
10488124	sel-1 suppressor of lin-12-like 2 (C. elegans)	Sel1l2	1.09
10564157	NA	NA	1.09
10375263	NA	NA	1.09
10410187	NLR family, pyrin domain containing 4F	Nlrp4f	1.09
10597076	F-box and WD-40 domain protein 18	Fbxw18	1.10
10428908	NA	NA	1.10
10455866	RIKEN cDNA 1700011I03 gene	1700011I03Rik	1.10
10473543	preferentially expressed antigen in melanoma like 6	Pram6	1.10
10535881	NA	NA	1.10
10592196	RIKEN cDNA A630095E13 gene	A630095E13Rik	1.10
10375574	olfactory receptor 1373	Olf1373	1.10
10559946	vomeronal 1 receptor, E11	V1re11	1.10
10406849	NA	NA	1.10
10523341	DNA segment, Chr 5, ERATO Doi 577, expressed	D5Erd577e	1.10
10455389	secretoglobin, family 3A, member 2	Scgb3a2	1.10
10448224	vomeronal 2, receptor 111	Vmn2r111	1.10
10367511	olfactory receptor 799	Olf799	1.10
10571170	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 3	Chrn3	1.10
10485784	olfactory receptor 1297	Olf1297	1.10
10429547	cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2	Cyp11b2	1.10
10597132	NA	NA	1.10
10571560	melatonin receptor 1A	Mtnr1a	1.10
10484588	olfactory receptor 1055	Olf1055	1.10
10568863	NA	NA	1.10
10528360	solute carrier family 26, member 5	Slc26a5	1.10
10547693	NA	NA	1.10
10570614	defensin beta 6	Defb6	1.10

10522961	enamelin	Enam	1.10
10353667	NA	NA	1.10
10361914	NA	NA	1.10
10554721	olfactory receptor 301	Olf301	1.10
10565385	olfactory receptor 308	Olf308	1.10
10556043	NLR family, pyrin domain containing 14	Nlrp14	1.10
10545032	vomeronal 1 receptor, C17	V1rc17	1.10
10523709	matrix extracellular phosphoglycoprotein with ASARM motif (bone)	Mepe	1.10
10390407	G protein-coupled receptor 179	Gpr179	1.10
10473252	NA	NA	1.10
10560746	NA	NA	1.10
10513332	NA	NA	1.10
10460139	NA	NA	1.10
10550465	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 11	Ceacam11	1.10
10511868	NA	NA	1.10
10530098	NA	NA	1.10
10575619	telomeric repeat binding factor 2, interacting protein	Terf2ip	1.11
10351899	olfactory receptor 421	Olf421	1.11
10485809	olfactory receptor 1312	Olf1312	1.11
10490867	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 12	Slc7a12	1.11
10378409	NA	NA	1.11
10554221	predicted gene 9885	Gm9885	1.11
10428687	NA	NA	1.11
10364438	vomeronal 2, receptor 83	Vmn2r83	1.11
10473460	olfactory receptor 1013	Olf1013	1.11
10574866	par-6 (partitioning defective 6,) homolog alpha (C. elegans)	Pard6a	1.11
10500999	RIKEN cDNA 1700027A23 gene	1700027A23Rik	1.11
10373660	olfactory receptor 818	Olf818	1.11
10426304	NA	NA	1.11
10562731	NA	NA	1.11
10549947	vomeronal 1 receptor, L1	V1r1	1.11
10545026	vomeronal 1 receptor, C24	V1rc24	1.11
10442123	NA	NA	1.11
10528289	NA	NA	1.11
10532072	HFM1, ATP-dependent DNA helicase homolog (S. cerevisiae)	Hfm1	1.11
10448973	NA	NA	1.11
10448150	vomeronal 2, receptor 105	Vmn2r105	1.11
10367481	olfactory receptor 776	Olf776	1.11
10408395	prolactin family8, subfamily a, member 9	Pr18a9	1.11
10348119	NA	NA	1.11
10484516	olfactory receptor 994	Olf994	1.11
10497135	retinal pigment epithelium 65	Rpe65	1.11
10550453	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 14	Ceacam14	1.11
10499859	NA	NA	1.11
10358430	NA	NA	1.11
10460263	aspartoacylase (aminoacylase) 3	Acy3	1.11
10562314	androgen binding protein beta	Abpb	1.11
10495097	adenosine A3 receptor	Adora3	1.11
10499867	NA	NA	1.11
10604143	NA	NA	1.11
10576840	ecotropic viral integration site 5 like	Evi5l	1.11
10473180	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 1C	Ppp1r1c	1.11
10506267	NA	NA	1.11
10593233	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3A	Htr3a	1.11
10476919	cystatin 13	Cst13	1.11
10548972	NA	NA	1.11
10386349	NA	NA	1.11
10471599	RIKEN cDNA D730039F16 gene	D730039F16Rik	1.11
10608062	RNA binding motif protein, Y chromosome, family 1, member A1	Rbmy1a1	1.11
10608041	RNA binding motif protein, Y chromosome, family 1, member A1	Rbmy1a1	1.11
10461800	olfactory receptor 1466	Olf1466	1.11
10523350	DNA segment, Chr 5, ERATO Doi 577, expressed	D5Ert577e	1.11
10536114	NA	NA	1.11
10414047	anthrax toxin receptor-like	Antxrl	1.11
10395591	NA	NA	1.11
10566676	olfactory receptor 484	Olf484	1.11
10440176	olfactory receptor 202	Olf202	1.11
10414533	ribonuclease, RNase A family, 10 (non-active)	Rnase10	1.11
10423740	NA	NA	1.11
10484869	olfactory receptor 32	Olf32	1.11
10538689	NA	NA	1.11
10372226	myogenic factor 5	Myf5	1.12
10600741	predicted gene 5941	Gm5941	1.12
10578941	tripartite motif-containing 60	Trim60	1.12

10521986	NA	NA	1.12
10406426	centrin 3	Cetn3	1.12
10461818	olfactory receptor 1487	Olf1487	1.12
10376092	NA	NA	1.12
10398348	retrotransposon-like 1	Rtl1	1.12
10440669	RIKEN cDNA 2310057N15 gene	2310057N15Rik	1.12
10484848	NA	NA	1.12
10604587	NA	NA	1.12
10498741	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade I, member 2	Serpini2	1.12
10491899	hypothetical protein 4932443G14	4932443G14	1.12
10423791	NA	NA	1.12
10339664	NA	NA	1.12
10573160	RIKEN cDNA 4933434I20 gene	4933434I20Rik	1.12
10414553	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 14	Ear14	1.12
10519636	NA	NA	1.12
10529792	NA	NA	1.12
10484813	olfactory receptor 1233	Olf1233	1.12
10534873	NA	NA	1.12
10607300	NA	NA	1.12
10507326	NA	NA	1.12
10584384	olfactory receptor 894	Olf894	1.12
10542367	NA	NA	1.12
10584535	NA	NA	1.12
10556117	olfactory receptor 473	Olf473	1.12
10469793	interleukin 1 family, member 6	Il1f6	1.12
10457077	F-box protein 15	Fbxo15	1.12
10535994	RIKEN cDNA A430089I19 gene	A430089I19Rik	1.12
10403011	NA	NA	1.12
10572934	RIKEN cDNA 1700007B14 gene	1700007B14Rik	1.12
10600733	predicted gene 5072	Gm5072	1.12
10342074	NA	NA	1.12
10563903	NA	NA	1.12
10352558	DNA segment, Chr 1, Pasteur Institute 1	D1Pas1	1.13
10596904	coiled-coil domain containing 36	Ccdc36	1.13
10369833	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 9	Slc16a9	1.13
10346938	predicted gene 13749	Gm13749	1.13
10378397	olfactory receptor 376	Olf376	1.13
10602688	ubiquitin specific protease 51	Usp51	1.13
10580608	NA	NA	1.13
10566384	NA	NA	1.13
10368995	NA	NA	1.13
10408412	prolactin family 7, subfamily b, member 1	Pr17b1	1.13
10560551	splicing factor, arginine/serine-rich 16	Sfrs16	1.13
10560401	pregnancy specific glycoprotein 19	Psg19	1.13
10567432	NA	NA	1.13
10473557	olfactory receptor 1131	Olf1131	1.13
10440340	NA	NA	1.13
10446136	transmembrane protein 146	Tmem146	1.13
10573232	NA	NA	1.13
10460072	carnosine dipeptidase 1 (metallopeptidase M20 family)	Cndp1	1.13
10457798	RIKEN cDNA 4921528I01 gene	4921528I01Rik	1.13
10563959	NA	NA	1.13
10592164	prostate and testis expressed 4	Pate4	1.13
10473256	fibrous sheath-interacting protein 2	Fsip2	1.13
10439845	NA	NA	1.13
10449629	NA	NA	1.13
10502370	predicted gene 5105	Gm5105	1.13
10469436	NA	NA	1.13
10601545	NA	NA	1.13
10473258	NA	NA	1.13
10503464	cyclic nucleotide gated channel beta 3	Cngb3	1.13
10561142	NLR family, pyrin domain containing 9C	Nlrp9c	1.13
10588380	copine IV	Cpne4	1.13
10502682	NA	NA	1.13
10576070	carbonic anhydrase 5a, mitochondrial	Car5a	1.13
10591180	olfactory receptor 828	Olf828	1.13
10583382	olfactory receptor 834	Olf834	1.13
10339714	NA	NA	1.13
10384577	NA	NA	1.13
10585328	NA	NA	1.13
10500870	NA	NA	1.14

10498002	enhancer of rudimentary homolog pseudogene	1700018B 24Rik	1.14
10492955	NA	NA	1.14
10442184	vomeronasal 1 receptor, F2	V1rf2	1.14
10341708	NA	NA	1.14
10469767	neurexophilin 2	Nxph2	1.14
10568733	NA	NA	1.14
10474481	olfactory receptor 1278	Olf1278	1.14
10406159	zinc finger, DHHC domain containing 11	Zdhhc11	1.14
10492813	tigger transposable element derived 4	Tigd4	1.14
10476493	cDNA sequence BC034902	BC034902	1.14
10438313	DiGeorge syndrome critical region gene 8	Dgcr8	1.14
10359434	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)	Fasl	1.14
10530421	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, subunit alpha 4	Gabra4	1.14
10466239	oocyte secreted protein 1	Oosp1	1.14
10599876	cancer/testis antigen 2	Ctag2	1.14
10484561	olfactory receptor 1042	Olf1042	1.14
10448963	somatostatin receptor 5	Sstr5	1.14
10440342	NA	NA	1.14
10349694	peptidase M20 domain containing 1	Pm20d1	1.14
10599866	RIKEN cDNA 3830417A13 gene	3830417A 13Rik	1.14
10423971	polycystic kidney and hepatic disease 1-like 1	Pkhd11	1.14
10423291	predicted gene 5468	Gm5468	1.14
10408156	vomeronasal 1 receptor, H14	V1rh14	1.14
10598154	cDNA sequence AF067063	AF067063	1.14
10577419	NA	NA	1.14
10592856	coiled-coil domain containing 84	Ccdc84	1.14
10459703	NA	NA	1.14
10347728	predicted gene 2060	Gm2060	1.14
10582969	NA	NA	1.14
10345529	von Willebrand factor A domain containing 3B	Vwa3b	1.14
10507095	selection and upkeep of intraepithelial T cells 11	Skint11	1.14
10583386	olfactory receptor 835	Olf835	1.14
10463082	coiled-coil and C2 domain containing 2B	Cc2d2b	1.14
10576460	calpain 9	Capn9	1.14
10507496	NA	NA	1.14
10473602	olfactory receptor 1189	Olf1189	1.14
10566632	cytochrome b5 reductase 2	Cyb5r2	1.14
10376941	tektin 3	Tekt3	1.14
10442075	vomeronasal 2, receptor 90	Vmn2r90	1.15
10403066	NA	NA	1.15
10381561	ankyrin repeat and SOCS box-containing 16	Asb16	1.15
10541665	NA	NA	1.15
10566217	olfactory receptor 609	Olf609	1.15
10599874	NA	NA	1.15
10458597	glutaredoxin, cysteine rich 2	Grxr2	1.15
10385153	coiled-coil domain containing 99	Ccdc99	1.15
10532592	myosin XVIIIb	Myo18b	1.15
10473551	olfactory receptor 153	Olf153	1.15
10544442	olfactory receptor 455	Olf455	1.15
10555620	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 2	Trpc2	1.15
10395532	NA	NA	1.15
10391518	membrane protein, palmitoylated 3 (MAGUK p55 subfamily member 3)	Mpp3	1.15
10531866	mitogen-activated protein kinase 10	Mapk10	1.15
10608704	taste receptor, type 2, member 122	Tas2r122	1.15
10470149	lipocalin 5	Lcn5	1.15
10424789	spermatogenesis and centriole associated 1	Spatc1	1.15
10457886	NA	NA	1.15
10550197	oocyte specific homeobox 1	Obox1	1.15
10445158	olfactory receptor 124	Olf124	1.15
10606540	NA	NA	1.15
10553786	NA	NA	1.15
10392282	NA	NA	1.15
10506150	forkhead box D3	Foxd3	1.15
10594340	ladybird homeobox 1 homolog (Drosophila) corepressor 1	Lbxcor1	1.15
10498497	predicted gene 9479	Gm9479	1.15
10555766	NA	NA	1.15
10549820	galanin-like peptide	Galp	1.15
10538503	coiled-coil domain containing 129	Ccdc129	1.15
10577432	NA	NA	1.15
10546736	contactin 3	Cntn3	1.15
10542951	NA	NA	1.15
10607450	melanoma antigen, family A, 5	Magea5	1.15
10484793	olfactory receptor 1223	Olf1223	1.16
10452082	zinc and ring finger 4	Znrf4	1.16
10484865	NA	NA	1.16

10537799	olfactory receptor 450	Olf450	1.16
10556833	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 14	Abca14	1.16
10580990	cadherin 8	Cdh8	1.16
10567735	RIKEN cDNA 3110040M04 gene	3110040M04Rik	1.16
10442025	NA	NA	1.16
10539973	vomerol nasal 1 receptor, A2	V1ra2	1.16
10396148	NA	NA	1.16
10514300	interferon alpha 12	Ifna12	1.16
10448563	E4F transcription factor 1	E4f1	1.16
10429460	RIKEN cDNA 7120482A17 gene	7120482A17Rik	1.16
10414817	T-cell receptor alpha chain	Tcra	1.16
10567394	NA	NA	1.16
10595145	predicted gene 8074	Gm8074	1.16
10431326	megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1 homolog (human)	Mlc1	1.16
10413377	NA	NA	1.16
10573172	calmegin	Clgn	1.16
10597817	cholecystokinin	Cck	1.16
10424435	NA	NA	1.16
10408812	male germ cell-associated kinase	Mak	1.16
10341425	NA	NA	1.16
10369894	hematological and neurological expressed 1-like pseudogene	1700049L16Rik	1.16
10595033	secretogranin III	Scg3	1.16
10544610	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3	Igf2bp3	1.16
10367582	vasoactive intestinal polypeptide	Vip	1.16
10445033	tripartite motif-containing 26	Trim26	1.16
10578959	NA	NA	1.16
10521815	NA	NA	1.16
10370046	NA	NA	1.16
10550400	PNMA-like 2	Pnmal2	1.16
10581197	exocyst complex component 3-like	Exoc3l	1.16
10550183	oocyte specific homeobox 2	Obox2	1.16
10550202	oocyte specific homeobox 2	Obox2	1.16
10417698	olfactory receptor 720	Olf720	1.16
10570585	NA	NA	1.16
10506213	ubiquitin-conjugating enzyme E2U (putative)	Ube2u	1.16
10437936	NA	NA	1.17
10528610	transmembrane and ubiquitin-like domain containing 1	Tmub1	1.17
10466280	olfactory receptor 1425	Olf1425	1.17
10505978	NA	NA	1.17
10462130	family with sequence similarity 122, member A	Fam122a	1.17
10390954	NA	NA	1.17
10347224	NA	NA	1.17
10347220	NA	NA	1.17
10379650	NA	NA	1.17
10595447	NA	NA	1.17
10578979	NA	NA	1.17
10499977	TD and POZ domain containing 5	Tdpoz5	1.17
10499973	TD and POZ domain containing 5	Tdpoz5	1.17
10354644	predicted gene 6810	Gm6810	1.17
10577992	NA	NA	1.17
10515834	olfactory receptor 1328	Olf1328	1.17
10578421	a disintegrin and metalloproteinase domain 34	Adam34	1.17
10405942	predicted gene 10037	Gm10037	1.17
10550039	zinc finger protein 128	Zfp128	1.17
10384443	NA	NA	1.17
10398368	NA	NA	1.17
10556413	MICAL C-terminal like	Micalcl	1.17
10552282	NA	NA	1.17
10545224	NA	NA	1.17
10347222	NA	NA	1.17
10341556	NA	NA	1.17
10480585	NADPH oxidase activator 1	Noxa1	1.17
10590842	NA	NA	1.17
10477439	predicted gene 5840	Gm5840	1.17
10436760	keratin associated protein 6-1	Krtap6-1	1.17
10508676	matrilin 1, cartilage matrix protein	Matn1	1.17
10576774	C-type lectin domain family 4, member g	Clec4g	1.17
10386990	NA	NA	1.17
10412805	NIMA (never in mitosis gene a)- related kinase 10	Nek10	1.17
10410731	NA	NA	1.17
10525839	NA	NA	1.17
10518075	forkhead-associated (FHA) phosphopeptide binding domain 1	Fhad1	1.17
10339460	NA	NA	1.17
10342249	NA	NA	1.18

10545075	NA	NA	1.18
10585517	expressed sequence AI118078	AI118078	1.18
10490953	NA	NA	1.18
10454683	polycystic kidney disease 2-like 2	Pkd2l2	1.18
10472275	NA	NA	1.18
10401002	glycoprotein hormone beta 5	Gphb5	1.18
10381218	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1	Hsd17b1	1.18
10375461	ribosomal protein L7	Rpl7	1.18
10340210	NA	NA	1.18
10466800	phosphoglucomutase 5	Pgm5	1.18
10426370	submandibular gland protein C	Smgc	1.18
10498187	RIKEN cDNA 6030405A18 gene	6030405A18Rik	1.18
10522858	casein alpha s2-like B	Csn1s2b	1.18
10510239	NA	NA	1.18
10550815	vomeroneasal 1 receptor, D9	V1rd9	1.18
10576118	RIKEN cDNA 9330133O14 gene	9330133O14Rik	1.18
10515168	cytochrome P450, family 4, subfamily x, polypeptide 1	Cyp4x1	1.18
10491960	NA	NA	1.18
10374325	NA	NA	1.18
10490755	hepatocyte nuclear factor 4, gamma	Hnf4g	1.18
10513770	NA	NA	1.18
10583378	olfactory receptor 830	Olf830	1.18
10530666	ligand of numb-protein X 1	Lnx1	1.18
10521593	ribosomal protein L7	Rpl7	1.18
10497808	pyroglutamylated RFamide peptide receptor	Qrfpr	1.18
10564537	NA	NA	1.18
10432876	keratin 76	Krt76	1.18
10446427	open reading frame 19	ORF19	1.18
10369806	RIKEN cDNA 1700040L02 gene	1700040L02Rik	1.19
10488693	TSPY-like 3	Tspyl3	1.19
10392040	membrane-associated ring finger (C3HC4) 10	10-Mar	1.19
10426383	mucin 19	Muc19	1.19
10550146	calcium binding protein 5	Calc5	1.19
10558468	janus kinase and microtubule interacting protein 3	Jakmip3	1.19
10598236	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 11	Nudt11	1.19
10531790	NK6 homeobox 1	Nkx6-1	1.19
10585982	myosin IXa	Myo9a	1.19
10589361	coiled-coil domain containing 51	Ccdc51	1.19
10479615	hypothetical protein C430010C01	C430010C01	1.19
10494281	HORMA domain containing 1	Hormad1	1.19
10400510	C-type lectin domain family 14, member a	Clec14a	1.19
10484679	olfactory receptor 1132	Olf1132	1.19
10552173	coiled-coil domain containing 123	Ccdc123	1.19
10608286	NA	NA	1.19
10470329	predicted gene 711	Gm711	1.19
10499247	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1	Ntrk1	1.19
10493867	small proline-rich protein 2E	Sprr2e	1.19
10598791	NA	NA	1.19
10537801	olfactory receptor 449	Olf449	1.19
10605606	melanoma antigen, family B, 8, pseudogene	Mageb8-ps	1.19
10437813	NA	NA	1.19
10496756	mucolin 3	Mcoln3	1.19
10443876	predicted gene 9705	Gm9705	1.20
10518209	RIKEN cDNA 1700012P22 gene	1700012P22Rik	1.20
10476880	NA	NA	1.20
10552857	solute carrier family 17 (sodium-dependent inorganic phosphate cotransporter), member 7	Slc17a7	1.20
10597592	acetyl-Coenzyme A acyltransferase 1B	Acaa1b	1.20
10488642	defensin beta 19	Defb19	1.20
10484775	olfactory receptor 1215	Olf1215	1.20
10543510	NA	NA	1.20
10449343	glutamate receptor, metabotropic 4	Grm4	1.20
10342309	NA	NA	1.20
10559825	zinc finger protein 773	Zfp773	1.20
10531946	RIKEN cDNA C230055K05 gene	C230055K05Rik	1.20
10414366	F-box protein 34	Fbxo34	1.20
10376263	microfibrillar-associated protein 3	Mfap3	1.20
10600604	dystrophin, muscular dystrophy	Dmd	1.20
10418297	predicted gene 7604	Gm7604	1.20
10562304	NA	NA	1.20
10493925	hornerin	Hrrr	1.20

10606333	fibronectin type III domain containing 3C1	Fndc3c1	1.20
10339779	NA	NA	1.20
10541446	C3 and PZP-like, alpha-2-macroglobulin domain containing 8	Cpamd8	1.20
10443319	differentially expressed in FDCP 6	Def6	1.21
10410513	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 18	Slc6a18	1.21
10575693	vesicle amine transport protein 1 homolog-like (T. californica)	Vat11	1.21
10368279	trace amine-associated receptor 6	Taar6	1.21
10566427	olfactory receptor 684	Olfrr684	1.21
10571297	NA	NA	1.21
10522782	ribosomal protein L7	Rpl7	1.21
10591947	acyl-Coenzyme A dehydrogenase family, member 8	Acad8	1.21
10510299	F-box protein 2	Fbxo2	1.21
10402604	NA	NA	1.21
10338708	NA	NA	1.21
10438778	transmembrane protein 207	Tmem207	1.21
10517703	NA	NA	1.21
10584541	zinc finger protein 202	Zfp202	1.21
10536717	hyaluronoglucosaminidase 6	Hyal6	1.21
10534743	zonadhesin	Zan	1.21
10420736	nei like 2 (E. coli)	Neil2	1.21
10601492	zinc finger protein 711	Zfp711	1.21
10469522	cDNA sequence BC061194	BC061194	1.21
10487787	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 4	Gfra4	1.22
10358454	RNA binding motif protein 3	Rbm3	1.22
10456812	NA	NA	1.22
10343656	NA	NA	1.22
10414970	RIKEN cDNA A730076H11 gene	A730076H11Rik	1.22
10353265	ribosomal protein L7	Rpl7	1.22
10339112	NA	NA	1.22
10591418	zinc finger, GATA-like protein 1	Zglp1	1.22
10378523	Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans)	Smg6	1.22
10458138	bromodomain containing 8	Brd8	1.22
10466224	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 3	Ms4a3	1.22
10590029	NA	NA	1.22
10550161	predicted gene 8007	Gm8007	1.23
10562358	NA	NA	1.23
10400498	predicted gene 2568	Gm2568	1.23
10488439	NA	NA	1.23
10417841	tetratricopeptide repeat domain 18	Ttc18	1.23
10544415	NA	NA	1.23
10381334	cyclin N-terminal domain containing 1	Cntd1	1.23
10458583	Yip1 domain family, member 5	Yipf5	1.23
10518524	UbiA prenyltransferase domain containing 1	Ubiad1	1.23
10342251	NA	NA	1.23
10502482	NA	NA	1.23
10587558	dopey family member 1	Dopey1	1.23
10566593	NA	NA	1.23
10603469	RNA binding motif protein 3	Rbm3	1.24
10345387	protease, serine, 39	Prss39	1.24
10433584	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 17	Tnfrsf17	1.24
10424705	RIKEN cDNA 2810039B14 gene	2810039B14Rik	1.24
10483322	NA	NA	1.24
10484852	olfactory receptor 1256	Olfrr1256	1.24
10503083	NA	NA	1.24
10591186	NA	NA	1.24
10530017	NA	NA	1.24
10507773	NA	NA	1.24
10457583	NA	NA	1.24
10527667	RIKEN cDNA 4930434E21 gene	4930434E21Rik	1.24
10343642	NA	NA	1.24
10603328	coiled-coil domain containing 22	Ccdc22	1.25
10447118	predicted gene 9959	Gm9959	1.25
10600531	NA	NA	1.25
10436416	gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor, rho 3	Gabbr3	1.25
10542395	NA	NA	1.25
10602692	Ras-related GTP binding B	Rragb	1.25
10458098	family with sequence similarity 13, member B	Fam13b	1.25
10441899	predicted gene 7168	Gm7168	1.25
10370754	downstream of Stk11	Dos	1.25
10564624	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 2	St8sia2	1.25
10338446	NA	NA	1.25
10340329	NA	NA	1.25
10342771	NA	NA	1.26
10403945	predicted gene 11275	Gm11275	1.26

10452658	SMC hinge domain containing 1	Smchd1	1.26
10413171	NA	NA	1.26
10419704	sal-like 2 (Drosophila)	Sall2	1.26
10446351	fer (fms/fps related) protein kinase, testis specific 2	Fert2	1.26
10460693	FERM domain containing 8	Frmd8	1.26
10339803	NA	NA	1.26
10452430	F-box and leucine-rich repeat protein 17	Fbxl17	1.26
10589927	NA	NA	1.26
10407533	NA	NA	1.26
10551736	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14A	Ppp1r14a	1.26
10349945	NA	NA	1.26
10577352	defensin beta 12	Defb12	1.26
10409424	Max dimerization protein 3	Mxd3	1.26
10340892	NA	NA	1.26
10342632	NA	NA	1.26
10526169	calneuron 1	Caln1	1.27
10400109	zinc finger protein 277	Zfp277	1.27
10490169	protein phosphatase 4, regulatory subunit 1-like	Ppp4r1l	1.27
10342823	NA	NA	1.27
10485261	1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase homolog (Arabidopsis)(non-functional)-like	Accs1	1.27
10603791	NA	NA	1.27
10587150	myosin VC	Myo5c	1.27
10402325	ankyrin repeat and SOCS box-containing 2	Asb2	1.27
10447130	protein kinase domain containing, cytoplasmic	Pkdcc	1.28
10339609	NA	NA	1.28
10343369	NA	NA	1.28
10343676	NA	NA	1.28
10338739	NA	NA	1.28
10604403	E74-like factor 4 (ets domain transcription factor)	Elf4	1.28
10588326	nephronophthisis 3 (adolescent)	Nphp3	1.28
10341957	NA	NA	1.28
10544538	NA	NA	1.28
10343596	NA	NA	1.28
10344582	NA	NA	1.29
10548565	mago-nashi homolog B (Drosophila)	Magohb	1.29
10548779	phosphatidylethanolamine binding protein 2	Pbp2	1.29
10458661	NA	NA	1.29
10605929	acyl-CoA wax alcohol acyltransferase 2	Awat2	1.29
10378549	reticulon 4 receptor-like 1	Rtn4r1	1.29
10544017	SV2 related protein homolog (rat)-like	Svopl	1.29
10420437	zinc finger, DHHC domain containing 20	Zdhhc20	1.29
10533603	ras homolog gene family, member f	Rhof	1.29
10588883	aminomethyltransferase	Amt	1.29
10593799	S phase cyclin A-associated protein in the ER	Scaper	1.30
10339640	NA	NA	1.30
10601314	testis specific X-linked gene	Tsx	1.30
10568318	cDNA sequence BC039632	BC039632	1.30
10544774	homeobox A6	Hoxa6	1.30
10346874	NA	NA	1.30
10339022	NA	NA	1.30
10515986	zinc finger protein 69	Zfp69	1.31
10528877	limb region 1	Lmbr1	1.31
10344060	NA	NA	1.31
10340351	NA	NA	1.31
10576973	collagen, type IV, alpha 1	Col4a1	1.31
10453026	protein kinase D3	Prkd3	1.31
10457546	oxysterol binding protein-like 1A	Osbpl1a	1.31
10592727	NA	NA	1.31
10479979	solute carrier family 25, member 36	Slc25a36	1.31
10339976	NA	NA	1.32
10340889	NA	NA	1.32
10444332	cDNA sequence BC051142	BC051142	1.32
10421670	NA	NA	1.32
10570639	cadherin 11 pseudogene	6820431F2 ORik	1.32
10342083	NA	NA	1.32
10557231	predicted gene 6905	Gm6905	1.33
10569273	RIKEN cDNA 2700078K21 gene	2700078K 21Rik	1.33
10415957	predicted gene 4573	Gm4573	1.33
10446376	mannosidase 2, alpha 1	Man2a1	1.33
10342490	NA	NA	1.33
10583320	cDNA sequence BC017612	BC017612	1.33
10574429	NA	NA	1.34
10447141	echinoderm microtubule associated protein like 4	Eml4	1.34
10340733	NA	NA	1.34
10338896	NA	NA	1.34

10405741	predicted gene 3338	Gm3338	1.34
10339391	NA	NA	1.35
10342692	NA	NA	1.35
10338531	NA	NA	1.35
10412830	N-glycanase 1	Ngly1	1.35
10552258	NA	NA	1.35
10375463	hepatitis A virus cellular receptor 1	Havcr1	1.35
10497337	carbonic anhydrase 1	Car1	1.36
10475625	EP300 interacting inhibitor of differentiation 1	Eid1	1.36
10343884	NA	NA	1.36
10560313	NA	NA	1.36
10570764	asparagine-linked glycosylation 11 homolog (yeast, alpha-1,2-mannosyltransferase)	Alg11	1.36
10338783	NA	NA	1.37
10365204	NA	NA	1.37
10339209	NA	NA	1.37
10339749	NA	NA	1.38
10511444	NA	NA	1.38
10342607	NA	NA	1.38
10340014	NA	NA	1.38
10339772	NA	NA	1.39
10343408	NA	NA	1.39
10598240	shroom family member 4	Shroom4	1.39
10339131	NA	NA	1.40
10342687	NA	NA	1.40
10454059	NA	NA	1.41
10342991	NA	NA	1.41
10338919	NA	NA	1.42
10339611	NA	NA	1.42
10341888	NA	NA	1.42
10344190	NA	NA	1.42
10341476	NA	NA	1.42
10343653	NA	NA	1.42
10339819	NA	NA	1.43
10338728	NA	NA	1.43
10340043	NA	NA	1.43
10341539	NA	NA	1.43
10369102	NA	NA	1.43
10592289	coiled-coil domain containing 15	Ccdc15	1.44
10595805	RAS p21 protein activator 2	Rasa2	1.44
10415766	sacsin	Sacs	1.44
10341158	NA	NA	1.44
10580061	interleukin 27 receptor, alpha	Il27ra	1.44
10544768	homeobox A5	Hoxa5	1.44
10340524	NA	NA	1.44
10480804	phosphohistidine phosphatase 1	Phpt1	1.44
10339943	NA	NA	1.45
10338626	NA	NA	1.45
10570068	collagen, type IV, alpha 2	Col4a2	1.45
10540168	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 5	Fgd5	1.45
10342335	NA	NA	1.46
10343512	NA	NA	1.46
10414265	cDNA sequence BC061237	BC061237	1.46
10338318	NA	NA	1.47
10341595	NA	NA	1.47
10604630	motile sperm domain containing 1	Mospd1	1.48
10340797	NA	NA	1.48
10339999	NA	NA	1.48
10339449	NA	NA	1.48
10338341	NA	NA	1.49
10341495	NA	NA	1.49
10340393	NA	NA	1.50
10420503	SET domain, bifurcated 2	Setdb2	1.50
10343009	NA	NA	1.50
10338657	NA	NA	1.51
10342100	NA	NA	1.51
10341068	NA	NA	1.51
10341775	NA	NA	1.52
10343630	NA	NA	1.52
10419779	HAUS augmin-like complex, subunit 4	Haus4	1.53
10471424	family with sequence similarity 102, member A	Fam102a	1.54
10342882	NA	NA	1.54
10339250	NA	NA	1.55
10414460	N(alpha)-acetyltransferase 30, NatC catalytic subunit	Naa30	1.55
10338131	NA	NA	1.55
10339038	NA	NA	1.56
10339588	NA	NA	1.56
10339535	NA	NA	1.56

10378286	integrin alpha E, epithelial-associated	ltgae	1.56
10341235	NA	NA	1.57
10450784	histocompatibility 2, M region locus 9	H2-M9	1.57
10341297	NA	NA	1.57
10346224	transmembrane protein 194B	Tmem194b	1.57
10420320	centromere protein J	Cenpj	1.59
10342453	NA	NA	1.60
10344132	NA	NA	1.60
10598448	potassium voltage-gated channel, Shal-related family, member 1	Kcnd1	1.62
10603796	RIKEN cDNA 4930578C19 gene	4930578C19Rik	1.63
10339622	NA	NA	1.63
10338794	NA	NA	1.66
10338940	NA	NA	1.67
10344100	NA	NA	1.68
10340009	NA	NA	1.68
10338747	NA	NA	1.69
10341277	NA	NA	1.70
10347669	inhibin alpha	Inha	1.71
10338490	NA	NA	1.71
10340745	NA	NA	1.71
10342394	NA	NA	1.72
10343874	NA	NA	1.73
10554588	SH3-domain GRB2-like 3	Sh3gl3	1.78
10340419	NA	NA	1.80
10338966	NA	NA	1.82
10338145	NA	NA	1.85
10453857	GATA binding protein 6	Gata6	1.95
10342694	NA	NA	1.98
10358585	hemicentin 1	Hmcn1	2.00
10343359	NA	NA	2.03
10500610	family with sequence similarity 46, member C	Fam46c	2.07
10338907	NA	NA	2.08
10358537	hemicentin 1	Hmcn1	2.16
10340887	NA	NA	2.18
10351504	predicted gene, EG665955	EG665955	2.32
10400967	sine oculis-related homeobox 1 homolog (Drosophila)	Six1	2.52
10598603	NA	NA	2.54
10358589	hemicentin 1	Hmcn1	2.57
10358615	hemicentin 1	Hmcn1	2.57
10358607	hemicentin 1	Hmcn1	2.59
10343514	NA	NA	2.67
10358581	hemicentin 1	Hmcn1	2.80
10358531	hemicentin 1	Hmcn1	2.82
10566366	expressed sequence AI451617	AI451617	2.83
10358563	hemicentin 1	Hmcn1	2.86
10358547	hemicentin 1	Hmcn1	2.92
10358571	hemicentin 1	Hmcn1	2.96
10358577	hemicentin 1	Hmcn1	3.09
10487645	carboxypeptidase X 1 (M14 family)	Cpxm1	3.16
10358553	hemicentin 1	Hmcn1	3.21
10352000	kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase)	Kmo	3.23
10358561	hemicentin 1	Hmcn1	3.54
10358617	hemicentin 1	Hmcn1	3.73
10452613	Rho GTPase activating protein 28	Arhgap28	4.11

Tabla S10- Genes expresados diferencialmente (135) entre los tumores tratados con Prodigiosina y sin tratar. Prueba T con valor $p < 0,01$. En rojo las sondas con expresión aumentada (57) y en azul las sondas con expresión disminuida (78).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen	Incremento en expresión
10483706	cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 1 (muscle)	Chrna1	3.21
10491825	RIKEN cDNA 3110057O12 gene	3110057O	2.32
10339339	NA	NA	2.27
10373452	predicted gene 129	Gm129	2.07
10341824	NA	NA	2.03
10369290	DNA-damage-inducible transcript 4	Ddit4	1.97
10572897	heme oxygenase (decycling) 1	Hmox1	1.96
10460118	suppressor of cytokine signaling 6	Socs6	1.81
10502156	coiled-coil domain containing 109B	Ccdc109b	1.69
10342290	NA	NA	1.53
10340146	NA	NA	1.52
10456492	DNA segment, Chr 18, ERATO Doi 653, expressed	D18Ert653e	1.52
10597871	HIG1 domain family, member 1A	Higd1a	1.47
10453900	RIO kinase 3 (yeast)	RioK3	1.45
10494208	family with sequence similarity 63, member A	Fam63a	1.44
10442596	selenoprotein X 1	Sepx1	1.43
10586252	DENN/MADD domain containing 4A	Dennd4a	1.42
10454414	phosphoinositide-3-kinase, class 3	Pik3c3	1.39
10455148	protocadherin gamma subfamily A, 12	Pcdhga12	1.39
10447617	NA	NA	1.38
10400546	F-box protein 33	Fbxo33	1.38
10586242	DENN/MADD domain containing 4A	Dennd4a	1.37
10456423	SEH1-like (S. cerevisiae)	Seh1l	1.36
10459962	ATPase, class II, type 9B	Atp9b	1.36
10344079	NA	NA	1.36
10428336	ferritin light chain 2	Ftl2	1.35
10457508	Niemann Pick type C1	Npc1	1.34
10499932	late cornified envelope 1H	Lce1h	1.34
10387816	ribonuclease, RNase K	Rnasek	1.33
10455974	dynactin 4	Dctn4	1.33
10339520	NA	NA	1.31
10458534	protocadherin 1	Pcdh1	1.31
10458098	family with sequence similarity 13, member B	Fam13b	1.29
10341079	NA	NA	1.29
10456764	MAD homolog 2 (Drosophila)	Smad2	1.29
10436550	NA	NA	1.28
10557488	T-box 6	Tbx6	1.28
10341975	NA	NA	1.27
10457385	cyclin Y	Ccny	1.27
10456437	NA	NA	1.26
10459296	F-box protein 38	Fbxo38	1.24
10456566	methyl-CpG binding domain protein 2	Mbd2	1.23
10501265	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting 3	Gnai3	1.22
10341585	NA	NA	1.22
10458226	heat shock protein 9	Hspa9	1.22
10395277	synaptophysin-like protein	Sypl	1.21
10492499	major facilitator superfamily domain containing 1	Mfsd1	1.21
10455227	ring finger protein 14	Rnf14	1.20
10376239	snoRNA MBI-39	Mbi-39	1.15
10566405	MAPK scaffold protein 1	Mapksp1	1.15
10427297	homeobox C5	Hoxc5	1.13
10550494	NA	NA	1.12
10521705	clarin 2	Clrn2	1.10
10364346	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3-like	Dnmt3l	1.08
10580467	NA	NA	1.07
10445664	guanylate cyclase activator 1B	Guca1b	1.06
10463027	cytochrome P450, family 2, subfamily c, polypeptide 29	Cyp2c29	1.06
10595948	NA	NA	1.05
10606880	glycine receptor, alpha 4 subunit	Gira4	1.06
10343254	NA	NA	1.06
10470907	SET translocation	Set	1.07
10390860	keratin 23	Krt23	1.07
10592170	prostate and testis expressed	Pate	1.07
10488124	sel-1 suppressor of lin-12-like 2 (C. elegans)	Sel1l2	1.08
10563895	NA	NA	1.08
10591200	predicted gene 6495	Gm6495	1.08
10398416	NA	NA	1.08
10449071	ras homolog gene family, member T2	Rhot2	1.09

10368405	predicted gene 5649	Gm5649	1.10
10492552	predicted gene 7270	Gm7270	1.10
10507557	EBNA1 binding protein 2	Ebna1bp2	1.10
10479324	GTP binding protein 5	Gtpbp5	1.11
10562731	NA	NA	1.12
10450908	olfactory receptor 129	Olf129	1.13
10492955	NA	NA	1.13
10509379	ubiquitin specific peptidase 48	Usp48	1.14
10594377	RIKEN cDNA 2300009A05 gene	2300009A 05Rik	1.14
10574436	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 1	Khdrbs1	1.14
10528161	NA	NA	1.16
10342632	NA	NA	1.16
10400498	predicted gene 2568	Gm2568	1.16
10587419	SUMO/sentrin specific peptidase 6	Senp6	1.16
10407543	GTP binding protein 4	Gtpbp4	1.16
10407392	cDNA sequence BC016423	BC016423	1.17
10569134	deformed epidermal autoregulatory factor 1 (Drosophila)	Deaf1	1.17
10591418	zinc finger, GATA-like protein 1	Zglp1	1.18
10597900	zinc finger protein 445	Zfp445	1.18
10444685	HLA-B associated transcript 5	Bat5	1.19
10406067	CLPTM1-like	Clptm1l	1.19
10411839	splicing factor, arginine/serine-rich 12	Sfrs12	1.20
10589361	coiled-coil domain containing 51	Ccdc51	1.20
10342513	NA	NA	1.21
10342581	NA	NA	1.23
10441899	predicted gene 7168	Gm7168	1.23
10341700	NA	NA	1.24
10594835	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-like 1A	Grin1a	1.24
10546805	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 18	Ddx18	1.24
10517243	PDLIM1 interacting kinase 1 like	Pdik1l	1.25
10596575	mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor	Manf	1.25
10593842	tetraspanin 3	Tspan3	1.26
10557139	ubiquitin family domain containing 1	Ubf1	1.26
10343611	NA	NA	1.27
10582941	CWF19-like 2, cell cycle control (S. pombe)	Cwf19l2	1.27
10338448	NA	NA	1.27
10562818	polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit	Pold1	1.28
10594561	thyroid hormone receptor interactor 4	Trip4	1.28
10340978	NA	NA	1.28
10370754	downstream of Stk11	Dos	1.29
10588091	centrosomal protein 70	Cep70	1.29
10587211	Leo1, Paf1/RNA polymerase II complex component, homolog (S. cerevisiae)	Leo1	1.29
10595407	inhibitor of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase	Ibtk	1.29
10342959	NA	NA	1.30
10583634	queuine tRNA-ribosyltransferase 1	Qtrt1	1.31
10592237	etoposide induced 2.4 mRNA	Ei24	1.31
10341622	NA	NA	1.32
10535904	heat shock 105kDa/110kDa protein 1	Hsph1	1.34
10343512	NA	NA	1.35
10589087	protein kinase, cAMP dependent regulatory, type II alpha	Prkar2a	1.35
10585535	insulin related protein 2 (islet 2)	Isl2	1.37
10410576	centrosomal protein 72	Cep72	1.39
10344374	NA	NA	1.39
10347697	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 3	Slc4a3	1.40
10597288	mutL homolog 1 (E. coli)	Mlh1	1.40
10358978	immediate early response 5	Ier5	1.42
10520650	carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase	Cad	1.43
10340964	NA	NA	1.48
10340264	NA	NA	1.51
10342453	NA	NA	1.60
10471833	LIM homeobox protein 2	Lhx2	1.62
10339250	NA	NA	1.66
10340433	NA	NA	1.69
10341959	NA	NA	1.93
10422013	Kruppel-like factor 12	Klf12	1.95
10571567	sorbin and SH3 domain containing 2	Sorbs2	2.36
10373950	4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (C. elegans)	Nipsnap1	2.38

Tabla S11a.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 1-EC (9 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10492448	pentraxin related gene	Ptx3
10594661	tropomyosin 1, alpha	Tpm1
10533869	coiled-coil domain containing 92	Ccdc92
10604057	septin 6	Sept6
10436369	filamin A interacting protein 1-like	Filip1l
10483719	chimerin (chimaerin) 1	Chn1
10346015	collagen, type III, alpha 1	Col3a1
10413482	wingless-related MMTV integration site 5A	Wnt5a
10353438	translocating chain-associating membrane protein 2	Tram2

Tabla S11b.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-EC (2 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10499891	small proline-rich protein 1B	Sprr1b
10513156	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	Ptpn3

Tabla S11c.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Patrón 2-PG (1 sonda).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10429140	N-myc downstream regulated gene 1	Ndr1

(Ningún gen se ajustaba al patrón 1-PG)

Tabla S12.- Ajuste a patrones de expresión por PTM. Genes disminuidos por los tratamientos con EC70124 y Prodigiosina (8 sondas).

Identificación de la sonda	Título del gen	Símbolo del gen
10540897	peroxisome proliferator activated receptor gamma	Pparg
10348070	nucleolin	Ncl
10532085	transforming growth factor, beta receptor III	Tgfr3
10475643	fibroblast growth factor 7	Fgf7
10352928	retinitis pigmentosa 1 (human)	Rp1
10533549	anaphase-promoting complex subunit 5	Anapc5
10541075	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	Cxcl12
10505954	endothelial-specific receptor tyrosine kinase	Tek