



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

MICHELLE DE SOUZA FERREIRA

***Mgat5 afeta a expressão de genes relacionados com a progressão
tumoral em adenocarcinoma de cólon***

Orientadores: Prof. Dr. Julio Cesar Madureira de Freitas Junior
Prof. Dra. Renata Binato Gomes

RIO DE JANEIRO

2021



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

MICHELLE DE SOUZA FERREIRA

Mgat5 afeta a expressão de genes relacionados com a progressão tumoral
em adenocarcinoma de cólon

Dissertação apresentada ao Instituto
Nacional de Câncer como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia.

Orientadores: Prof. Dr. Julio Cesar Madureira de Freitas Junior
Prof. Dra. Renata Binato Gomes

Rio de Janeiro

2021

ii

F383m Ferreira, Michelle de Souza

Mgat5 afeta a expressão de genes relacionados com a progressão tumoral em adenocarcinoma de cólon / Michelle de Souza Ferreira – Rio de Janeiro, 2021.
187 f. il. Color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Madureira de Freitas Junior

CoOrientador: Profª. Drª. Renata Binato Gomes

1. Neoplasias Colorretais. 2. *Chiparray*. 3. Polissacarídeos. 4 Expressão Gênica. I. (Orient.). Freitas Junior, Julio Cesar Madureira de. II. (CoOrient). Gomes, Renata Binato. III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.994347

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós- Graduação em Oncologia**

MICHELLE DE SOUZA FERREIRA

***Mgat5 AFETA A EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS COM A
PROGRESSÃO TUMORAL EM ADENOCARCINOMA DE CÓLON***

**ORIENTADORES: Prof. Dr. Julio Cesar Madureira de Freitas Junior
Prof. Dra. Renata Binato Gomes**

Dissertação aprovada em: 27/08/2021

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Sheila Coelho Soares Lima - INCA

Prof. Dra. Nathalia de Oliveira Meireles da Costa - INCA

Prof. Dra. Adriane Regina Todeschini - UFRJ

Prof. Dra. Luciana Bueno Ferreira– INCA – Suplente I

Prof. Dr. Frederico Alisson da Silva – UFRJ – Suplente II

RIO DE JANEIRO

2021

iv

DEDICATÓRIA

À minha avó Francisca que, embora já tenha partido,
impactou na escolha de onde estou e qual caminho quero trilhar.

AGRADECIMENTOS

À minha família pela dedicação durante toda a trajetória, que me tornou a pessoa que sou hoje.

Ao Dr. José Morgado por ter me acolhido em seu laboratório.

A todos os colegas do grupo, por terem tornado o ambiente mais descontraído e divertido. Em especial para às “*glico girls*”: Érika, que mesmo antes de fazer parte de nosso grupo, já me socorria nos intermináveis “*blottings*”, obrigada por todos os conselhos e risadas; Nathália, nossa “baby”, que mesmo em pouco tempo já se tornou uma de nós, obrigada por todas as conversas e trocas de conhecimento; Jéssica, por toda a paciência e amizade, seu entusiasmo pela Ciência e Glicobiologia são inspiradores. Por último, mas não menos importante, ao meu orientador Julio, que me deu a chance de estar aqui hoje, agradeço pelas palavras de incentivo, paciência durante estes anos e todo ensinamento, não poderia estar mais satisfeita em fazer parte desta “família”.

À Renata, por ter sido peça fundamental no desenvolvimento deste trabalho, muito obrigada por toda orientação e conhecimento.

À Dra. Tatiane Katsue Furuya, obrigada pela finalização do experimento do chiparray, por toda gentileza e preocupação durante meu curto espaço de tempo em São Paulo.

Aos membros atuais e aos que já passaram pelo Programa de Oncobiologia Celular e Molecular: Amélia, Cássio, Perony, Letícia, Wal, Wallace, Deiró, Annie, Luciana, Murilo, Mônica, Renatinha, Adriana, Bárbara, Diego, Bruna, Dani, Gabi, Mari, Amanda, Ana Emília, muito obrigada por dividirem bancadas, conhecimento e momentos ao meu lado.

Ao Pedro Barcellos, por ter sido fundamental durante o início e continuidade desse projeto, em um momento em que tivemos uma escassez de recursos.

Às meninas Jéssica Reis, Clarinha, Josi e Renata, por tornarem os dias mais leves, dentro e fora do laboratório. Ao Renan, pelas discussões na copa e por sempre estar disposto a ajudar.

Aos amigos, que foram uma “válvula de escape” neste mais de um ano de quarentena, mesmo longe, ficamos mais próximos, obrigada por sempre lembrarem que apesar de tudo, “amanhã há de ser outro dia”.

Ao meu noivo Raphael, obrigada por ter sido meu alicerce, por ser muito mais que um companheiro, por estar sempre presente, sobretudo nos meus piores momentos... Obrigada por ter confiado e incentivado mesmo quando eu estava descrente. Obrigada por todo amor.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

***Mgat5* afeta os níveis de expressão de genes relacionados com a
progressão tumoral em adenocarcinoma de cólon**

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Michelle de Souza Ferreira

A glicosilação é uma das modificações pós-traducionais mais comumente observadas, uma vez que cerca de cinquenta a setenta por cento de todas as proteínas são glicosiladas. Sabe-se que células de câncer colorretal (CCR) apresentam expressão aumentada do gene que codifica a enzima *N*-acetilglicosamiltransferase 5 (MGAT5), cujos produtos são *N*-glicanos tri- ou tetra-antenados, com ramificações formadas a partir da adição de β 1,6-*N*-acetilglicosamina (β 1,6GlcNAc). Considerando que estes *N*-glicanos estão envolvidos em uma variedade de processos celulares relacionados à progressão de carcinomas, o objetivo deste projeto foi investigar as consequências da inibição específica de *Mgat5* sobre o perfil global de expressão gênica em células MC-38 de adenocarcinoma de cólon murino, com intuito de identificar mecanismos moleculares pró-tumorais dependentes de *N*-glicanos complexos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc. Para tal, foram utilizadas células MC-38 editadas geneticamente pela tecnologia de CRISPR/Cas9 para inativação de *Mgat5*. Inicialmente, observou-se que essas células apresentam menor capacidade proliferativa, e, por *microarray*, foi demonstrado que a inativação de *Mgat5* afeta o perfil global de expressão gênica. Através da análise dos genes diferencialmente expressos e dos possíveis efeitos sobre o comportamento de vias de sinalização e redes regulatórias, foi possível estabelecer um *subset* de genes representativo dos efeitos da inativação de *Mgat5*, a saber: *VCAN*, *LOX*, *PGK1*, *PFKL* e *COL3A1*, que apresentam redução dos níveis de expressão; e *GRIA4*, *ABCG2*, *CASP4*, *GADD45A*, *SOD3* e *CDKN1A*, que exibem aumento. Análises *in silico* mostraram também que pacientes com adenocarcinoma de cólon que exibem alta expressão de *CDKN1A* apresentam uma melhor sobrevida global, enquanto os que possuem maiores níveis de *VCAN* têm uma pior sobrevida. Em relação a sobrevida livre de doença, foi observado que os pacientes cujos tumores apresentam alta expressão de *MGAT5* têm maior risco de recorrência, enquanto altos níveis de expressão de *CASP* e *ABCG2* estão relacionados a um risco menor. Distintos subtipos histológicos, status de metástase nodal e estadiamentos de adenocarcinoma de cólon também foram avaliados, e em todas as condições os níveis de expressão de *MGAT5* encontram-se aumentados quando comparados ao que é observado em um *pool* de amostras normais. Conjuntamente, os resultados aqui apresentados contribuem para uma melhor compreensão do papel desempenhado por *MGAT5* e, conseqüentemente, por ramificações do tipo β 1,6GlcNAc na tumorigênese colorretal, além de fornecer dados para o desenvolvimento de novos biomarcadores moleculares que visam aprimorar prognóstico deste tipo de câncer.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

***Mgat5* afeta os níveis de expressão de genes relacionados com a
progressão tumoral em adenocarcinoma de cólon**

ABSTRACT

MASTER THESIS

Michelle de Souza Ferreira

Glycosylation is one of the most commonly observed post-translational modifications, as approximately fifty to seventy percent of all proteins are glycosylated. It is known that colorectal cancer (CCR) cells have increased expression of the gene that encodes the enzyme *N*-acetylglucosaminyltransferase 5 (MGAT5), whose products are tri- or tetra-antennary *N*-glycans, with branches formed from the addition of β 1,6-*N*-acetylglucosamine (β 1,6GlcNAc). Considering that these *N*-glycans are involved in a variety of cellular processes related to the progression of carcinomas, the aim of this project was to investigate the consequences of specific *Mgat5* inhibition on the global gene expression profile in murine colon adenocarcinoma MC-38 cells, to identify pro-tumor molecular mechanisms dependent on complex *N*-glycans with β 1,6-GlcNAc-type branches. For this purpose, MC-38 cells genetically edited by CRISPR/Cas9 technology were used to inactivate *Mgat5*. Initially, it was observed that these cells have a lower proliferative capacity, and, by microarray, it was shown that *Mgat5* inactivation affects the global gene expression profile. Through the analysis of differentially expressed genes and possible effects on the behavior of signaling pathways and regulatory networks, it was possible to establish a subset of genes representative of the effects of *Mgat5* inactivation, namely: *VCAN*, *LOX*, *PGK1*, *PFKL*, and *COL3A1*, that show reduced levels of expression; and *GRIA4*, *ABCG2*, *CASP4*, *GADD45A*, *SOD3*, and *CDKN1A*, which show an increase. In silico analyzes also showed that patients with colon adenocarcinoma who exhibit high expression of *CDKN1A* have better overall survival, while those with higher levels of *VCAN* have worse survival. Regarding disease-free survival, it was observed that patients whose tumors have high expression of *MGAT5* have a higher risk of recurrence, while high expression levels of *CASP* and *ABCG2* are related to a lower risk. Distinct histological subtypes, nodal metastasis status, and colon adenocarcinoma staging were also evaluated, and under all conditions the expression levels of *MGAT5* are increased when compared to what is observed in a pool of normal samples. Together, the results presented here contribute to a better understanding of the role played by *MGAT5* and, consequently, by β 1,6GlcNAc-type branches in colorectal tumorigenesis, in addition to providing data for the development of new molecular biomarkers that aim to improve the prognosis of this type of cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1: Distribuição proporcional por sexo dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil, segundo estimativas para 2020, com exceção de pele não melanoma.....	3
Figura 1.2: Subtipos moleculares do CCR segundo o classificador CMS.....	11
Figura 1.3: Súmula das alterações celulares ao longo do processo de EMT.....	14
Figura 1.4: Representação das principais classes de glicoconjugados presentes nas células.....	16
Figura 1.5: Biossíntese dos <i>N</i> -glicanos.....	18
Figura 1.6: Papel dos Glicanos na progressão tumoral.....	19
Figura 1.7: Modelo representativo da reação competitiva entre MGAT3 e MGAT5.....	21
Figura 1.8: <i>N</i> -glicanos ramificados e a resposta imunológica contra o tumor.....	28
Figura 4.1: Sequenciamento da região de <i>Mgat5</i> editada por CRISPR-Cas9 em comparação a sequência de DNA referência (MC-38 WT).....	34
Figura 5.1: Expressão de <i>MGAT5</i> entre amostras tumorais e normais.....	40
Figura 5.2: Comparação da expressão de <i>MGAT5</i> entre amostras normais e amostras de diferentes estadios de adenocarcinoma de cólon.....	41
Figura 5.3: Sobrevida global e livre de doença de acordo com os níveis de expressão de <i>MGAT5</i>	43

Figura 5.4: Monitoramento da inativação de <i>Mgat5</i> nas células MC-38.....	44
Figura 5.5: Efeito da inativação de <i>Mgat5</i> sobre a proliferação celular.....	45
Figura 5.6: Genes diferencialmente expressos nas células MC-38 KO <i>Mgat5</i>	47
Figura 5.7: Ranqueamento dos principais grupos de importância biológica possivelmente afetados pela inativação de <i>Mgat5</i> a partir de análise do set de 145 genes diferencialmente expressos realizada no software <i>Metacore</i>	48
Figura 5.8: Alvos de HIF-1 possivelmente afetados pela inativação de <i>Mgat5</i>	49
Figura 5.9: Vias relacionadas a adesão celular e remodelamento da matriz extracelular possivelmente afetadas pela inativação de <i>Mgat5</i>	50
Figura 5.10: Análise dos reguladores chave relacionados ao set de 145 genes diferencialmente expressos	51
Figura 5.11: Análises de correlação entre os níveis de expressão de diferentes genes com sua expressão aumentada (<i>GRIA4</i> , <i>SOD3</i> , <i>ABCG2</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>GADD45A</i> e <i>CASP4</i>) e os níveis de expressão de <i>MGAT5</i> em amostras de adenocarcinoma de cólon.....	53
Figura 5.12: Análises de correlação entre os níveis de expressão de diferentes genes com sua expressão diminuída (<i>VCAN</i> , <i>COL3A1</i> , <i>LOX</i> , <i>PFKL</i> e <i>PGK1</i>) e os níveis de expressão de <i>MGAT5</i> em amostras de adenocarcinoma de cólon	54

Figura 5.13: Diferenças nos níveis de expressão dos genes com sua expressão aumentada (<i>GRIA4</i> , <i>SOD3</i> , <i>ABCG2</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>GADD45A</i> e <i>CASP4</i>) entre amostras normais e de tumor primário de cólon.....	56
Figura 5.14: Diferenças nos níveis de expressão dos genes com sua expressão diminuída (<i>VCAN</i> , <i>COL3A1</i> , <i>LOX</i> , <i>PFKL</i> e <i>PGK1</i>) entre amostras normais e de tumor primário de cólon.....	57
Figura 5.15: Comparação da expressão de genes com sua expressão aumentada (<i>GRIA4</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>ABCG2</i> , <i>CASP4</i> e <i>SOD3</i>) entre amostras normais e amostras de diferentes estadios de adenocarcinoma de cólon.....	58
Figura 5.16: Comparação da expressão dos genes com sua expressão diminuída (<i>VCAN</i> , <i>COL3A1</i> , <i>LOX</i> , <i>PFKL</i> e <i>PGK1</i>) entre amostras normais e amostras de diferentes estadios de adenocarcinoma de cólon.....	60
Figura 5.17: Expressão de <i>COL3A1</i> , <i>VCAN</i> , <i>LOX</i> e <i>GRIA4</i> em tecidos normais e em tumores com diferentes graus de acometimento linfonodal	61
Figura 5.18: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão de <i>VCAN</i> e <i>CDKN1A</i> e sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão de <i>CASP4</i> e <i>ABCG2</i> apenas de pacientes cujos tumores apresenta instabilidade de microssatélites.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Lista contendo as sequências iniciadoras utilizadas nas análises de qPCR.....	34
Tabela 5.1: Tabela total dos genes diferencialmente expressos.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA - Aglutinina de *Agaricus bisporus*
ACC - do inglês *Adrenocortical carcinoma*
APC - do inglês *Adenomatous Poliposis Coli*
Asn - asparagina
B3GNT3 - β -1,3-*N*-acetilglicosaminiltransferase III
B4GALNT3 - β 1,4-*N*-acetilgalactosaminiltransferase III
BLCA - do inglês *Bladder Urothelial Carcinoma*
BRAF - do inglês *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*
BRCA - do inglês *Breast invasive carcinoma*
CAFs - do inglês *Cancer Associated Fibroblasts*
CCR - câncer colorretal
CESC - do inglês *Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma*
CHOL - do inglês *Cholangio carcinoma*
CIMP - do inglês *CpG Island Methylator Phenotype*
CIN - do inglês *Chromossomal Instability*
CMP - citidina monofosfato
CMS - do inglês *consensus molecular subtype*
COAD - do inglês *Colon adenocarcinoma*
CRIS - do inglês *Colorectal Cancer Intrinsic Subtypes*
CSC - do inglês *cancer stem cell*
DLBC - do inglês *Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma*
DSF - do inglês *Disease Free Survival*
EGFR - do inglês *Epidermal Growth Factor Receptor*
EMT - do inglês *Epithelial Mesenchymal Transition*
EPCAM - do inglês *Epithelial Cell Adhesion Molecule*
ESCA- do inglês *Esophageal carcinoma*
Fuc - fucose
FUT3 - fucosiltransferase 3
FUT6 - fucosiltransferase 6

Gal - galactose
GalNAc - *N*-acetilgalactosamina
GBM - do inglês *Glioblastoma multiforme*
GCNT3 - *N*-acetil transferase 3, tipo mucina
GDP - guanosina difosfato
Glc - glicose
GlcA - ácido glicurônico
GlcN - glicosamina
GlcNAc - *N*-acetilglicosamina
HNSC - do inglês *Head and Neck squamous cell carcinoma*
IdoA - ácido idurônico
IFN γ - interferon gama
IGF1R - do inglês insulin like growth factor 1 receptor
IGF2 - do inglês *Insulin-like Growth Factor 2*
IL-23 - interleucina 23
IL-6 - interleucina 6
IL-8 - interleucina 8
INSR - do inglês *insulin receptor*
JAK/STAT - do inglês *Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription*
KICH - do inglês *Kidney Chromophobe*
KIRC - do inglês *Kidney renal clear cell carcinoma*
KIRP - do inglês *Kidney renal papillary cell carcinoma*
KO - do inglês *knockout*
KRAS - do inglês *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
LAML - do inglês *Acute Myeloid Leukemia*
LGG - do inglês *Brain Lower Grade Glioma*
LIHC - do inglês *Liver hepatocelular carcinoma*
L-PHA - *Phaseolus vulgaris* – leucoagglutinina
LUAD - do inglês *Lung adenocarcinoma*
LUSC - do inglês *Lung squamous cell carcinoma*
Man - manose

MEC - matriz extracelular
MESO - do inglês *Mesothelioma*
MGAT3 - *N*-acetilglicosamiltransferase III
MGAT5 - *N*-acetilglicosamiltransferase V
MHC - do inglês *major histocompatibility complex*
MLH1 - do inglês *MutL Homolog 1*
MMR - do inglês *Mismatch Repair*
MSH2 - do inglês *MutS Homolog 2*
MSH6 - do inglês *MutS Homolog 6*
MSI - do inglês *Microsatellite Instability*
MSS - do inglês *microsatellite stable*
Neu5Ac - ácido *N*-acetilneuramínico
OST - oligossacariltransferase
OV - do inglês *Ovarian serous cystadenocarcinoma*
PAAD - do inglês *Pancreatic adenocarcinoma*
PAK1 - do inglês *p21-activated kinase 1*
PCPG - do inglês *Pheochromocytoma and Paraganglioma*
PD-1 - do inglês *programmed cell death 1*
PDX - do inglês *Patient-Derived Xenografts*
PI3K - do inglês *Phosphoinositide 3-kinase*
PMS2 - do inglês *Postmeiotic Segregation Increased 2*
poli-LacNAC - poli-*N*-acetilactosamina
PRAD - do inglês *Prostate adenocarcinoma*
PTEN - do inglês *phosphatase and tensin homologue*
RE - retículo endoplasmático
READ - do inglês *Rectum adenocarcinoma*
RTKs - receptores tirosina quinases
SARC - do inglês *Sarcoma*
Ser - serina
SKCM - do inglês *Skin Cutaneous Melanoma*
SMAD4 - do inglês *SMAD family member 4*
SRC - do inglês *v-src avian sarcoma viral oncogene*

STAD - do inglês *Stomach adenocarcinoma*
Tbet - do inglês *T-cell specific Tbox transcription factor*
TCF/LEF - do inglês *T-cell factor/lymphoid enhancer factor*
TCRs - do inglês *T Cell receptors*
TGCT- do inglês *Testicular Germ Cell Tumors*
TGF- β - do inglês *transforming growth factor- β*
TGF- β R - do inglês *TGF β receptor*
THCA - do inglês *Thyroid carcinoma*
Thr - treonina
THYM - do inglês *Thymoma*
TIMP-1 - do inglês *tissue inhibitor of metalloproteinase-1*
TP53 - do inglês *tumor protein p53*
Treg - linfócitos T reguladores
UCEC - do inglês *Uterine Corpus Endometrial Carcinoma*
UCS - do inglês *Uterine Carcinosarcoma*
UDP - uridina difosfato
UDP-GalNAc - uridina difosfato *N*-acetilgalactosamina
UDP-GlcNAc - uridina difosfato *N*-acetilglicosamina
UVM- do inglês *Uveal Melanoma*
VBH - via biossintética das hexosaminas
VEGF - do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*
Wnt - do inglês *Wingless-type MMTV integration site Family*
Xyl - xilose
 α -Glc I - α -glicosidase I
 α -Glc II - α -glicosidase II
 α -Man I - α -manosidase I
 α -Man II - α -manosidase II
 β 1,4-GlcNAc - β 1,4-*N*-acetilglicosamina
 β 1,6-GlcNAc - β 1,6-*N*-acetilglicosamina

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1 Câncer	1
1.2 Câncer e COVID-19.....	2
1.3 Câncer colorretal	3
1.3.1 Incidência e fatores de risco	3
1.3.2 Classificação do CCR	5
1.3.3 Bases celulares e moleculares do CCR.....	6
1.3.4 Subtipos moleculares do CCR	10
1.3.5 Processo de Transição Epitélio Mesenquimal em CCR.....	13
1.4 Glicosilação de proteínas.....	15
1.4.1 Glicanos e câncer	19
1.4.2 Papel de MGAT5 e <i>N</i> -glicanos ramificados no câncer.....	20
1.5 Estudos de análise em larga escala aplicados à glicobiologia do câncer .	30
2. Justificativa do estudo	32
3. Objetivo	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4. Materiais e métodos	34
4.1 Cultura de células	34
4.2 Citometria de fluxo	34
4.3 Viabilidade Celular	35
4.4 Ensaio de Microarranjo (Chiparray) – Affymetrix	35
4.4.1 Extração de RNA	35
4.4.2 Quantificação e análise da integridade do RNA.....	36

4.4.3 Chiparray	36
4.5 Análises <i>in silico</i>	38
4.5.1 Análise comparativa da expressão gênica entre amostras normais e tumorais.....	38
4.5.2 Análises de correlação.....	38
4.5.3 Análises do desfecho clínico.....	39
5 Resultados	39
5.1 Expressão aumentada de <i>MGAT5</i> é frequente em diversos tipos de câncer, inclusive em adenocarcinoma de cólon	39
5.2 Pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam altos níveis de expressão de <i>MGAT5</i> tem pior prognóstico em relação a sobrevida livre de doença.....	42
5.3 Células MC-38 de adenocarcinoma de colón murino que tiveram o gene <i>Mgat5</i> inativado não apresentam indícios de estruturas complexas tri ou tetra-antenasadas.	44
5.4 As células KO <i>Mgat5</i> apresentam menor taxa de proliferação celular.....	45
5.5 A inativação de <i>Mgat5</i> afeta o perfil global de expressão gênica	46
5.6 A inativação de <i>Mgat5</i> influencia a expressão de genes relacionados a diferentes vias de sinalização e processos biológicos	48
5.7 Reguladores chave podem ser determinantes para a o perfil de expressão gênica observado após a inativação de <i>Mgat5</i>	52
5.8 Investigação <i>in silico</i> da correção linear entre a expressão de genes diferencialmente expressos e a expressão de <i>MGAT5</i> em amostras de adenocarcinoma de cólon.....	53
5.9 Análises <i>in silico</i> do perfil de expressão dos genes do <i>subset</i> em tecido normal e em amostras de pacientes com adenocarcinoma de cólon	56
5.10 Avaliação dos níveis de expressão de <i>CDKN1A</i> , <i>CASP4</i> e <i>ABCG2</i> em adenocarcinomas de cólon com MSI tem valor prognóstico.....	62

6 Discussão.....	655
7 Conclusão	75
8 Referências Bibliográficas	76
9 Anexos.....	92

1. Introdução

1.1 Câncer

O câncer representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, visto que está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) na maioria dos países. A mais recente estimativa mundial aponta que em 2020 ocorreram no mundo 19,3 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de óbitos (SUNG et al., 2021). No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é de 625 mil casos novos de câncer (SAÚDE, 2019).

A palavra câncer é utilizada para designar um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado e a capacidade de se disseminar por diferentes tecidos e órgãos. É uma doença de origem multifatorial, ou seja, são diversos os fatores que concorrem, e até mesmo se sobrepõem, para o seu surgimento e progressão (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

A incidência e a mortalidade por esta doença em escala global, dá-se em parte, pelo envelhecimento, crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência de fatores de risco de câncer, sobretudo àqueles associados ao desenvolvimento socioeconômico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Enquanto nos países de baixo e médio desenvolvimento ainda é alta a ocorrência dos tipos de câncer associados a infecções (colo do útero, estômago, esôfago, fígado), nos países desenvolvidos predominam os tipos de câncer associados ao estilo de vida (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros), tais como colorretal, de mama e próstata (TORRE et al., 2015).

Em nosso país, até o ano de 2019, as neoplasias malignas representavam a segunda causa de morte mais frequente, superada apenas pelas doenças cardiovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Entretanto, em 2020 a pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 modificou este cenário, de tal forma que no Brasil, o número de mortes por Covid-19 (doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2) superou o patamar de vítimas de câncer, segundo dados de Mortalidade do Datasus. No período de março de 2020 a março de 2021, ocorreram 272 mil mortes pela Covid-19, de forma isolada, superando quase três vezes a média de mortes por

infarto no miocárdio, que teve média anual de 93 mil mortes entre 2015 e 2019. A doença superou ainda a média anual de 222 mil mortes por câncer em geral.

1.2 Câncer e COVID-19

O surto de Covid-19 emergiu como uma das maiores ameaças globais à saúde dos últimos anos, infectando milhões e matando mais de quatro milhões de pessoas em todo o mundo (DONG; DU; GARDNER, 2020). Entre as diferentes medidas adotadas para frear o contágio, destacam-se o isolamento e o distanciamento social. Esse cenário impactou tanto a detecção precoce quanto o tratamento de pacientes com câncer. Um estudo publicado por pesquisadores da *University College London* mostrou que na Inglaterra foi observada uma redução de 76% nos encaminhamentos urgentes de pacientes com suspeita de câncer. Além disso, uma queda de 60% nos agendamentos de quimioterapia, em comparação a um período anterior à pandemia. Os mesmos pesquisadores calcularam que no período de 12 meses posteriores ao início da pandemia, 6.270 óbitos adicionais poderiam ocorrer na Inglaterra, em pacientes recentemente diagnosticados com câncer – um aumento de aproximadamente 20% – como resultado do surto de Covid-19. E, este número poderia ser ainda maior, caso considerassem as pessoas que já conviviam com a doença, sendo parte destas mortes por esses pacientes contraírem Covid-19 enquanto outras ocorreriam devido ao atraso de diagnóstico ou tratamento. (WISE, 2020).

No Brasil, desde o início da pandemia no país, estima-se que 50 a 90 mil brasileiros deixaram de ser diagnosticados com câncer. Outros milhares, já com o tumor detectado, tiveram os tratamentos suspensos, e cerca de 70% das cirurgias foram adiadas, em um dos períodos iniciais da pandemia, segundo estimativas da Sociedade Brasileira de Patologia e de Cirurgia Oncológica.



Outra discussão no meio científico é se os indivíduos que são portadores de doença maligna teriam maior probabilidade de óbito caso sejam infectados pelo SARS-CoV-19. Em um estudo norte-americano, onde acompanharam pacientes oncológicos em Nova York que contraíram a Covid-19, foi visto que a taxa de letalidade da doença foi de 28% nesse subgrupo, enquanto na população em geral era em torno de 5,8% (MEHTA et al., 2020).

Por fim, a pandemia do novo coronavírus certamente está sendo um desafio para toda a humanidade e a dimensão dos seus efeitos nos mais variados aspectos da saúde coletiva demandará tempo e respostas adquiridas pela Ciência.

1.3 Câncer colorretal

1.3.1 Incidência e fatores de risco

Entre os cânceres que mais acometem a população, o câncer colorretal (CCR) é um dos que causam maior impacto socioeconômico e de saúde pública, uma vez que é a terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo (SUNG et al., 2021). No Brasil, quando se exclui o câncer de pele não melanoma, ele corresponde ao segundo tipo mais frequente, tanto em homens quanto em mulheres, conforme ilustrado na figura 1.1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%		
Próstata	65.840	29,2%	Homens		Mama feminina	66.280	29,7%		
Cólon e reto	20.520	9,1%			Mulheres		Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%		
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%		
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%		
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%		
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%		
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%		
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%		
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%		

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1.1: Distribuição proporcional por sexo dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil, segundo estimativas para 2020, com exceção de pele não melanoma. Retirado de Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. INCA-RJ.

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo na incidência de CCR, sobretudo daqueles precocemente diagnosticados, o que levou o número de casos de 783 mil em 1990 para 1,8 milhão em 2018. Segundo estimativas globais recentes, em 2020, este tipo de câncer seria responsável por aproximadamente 10% de todos os casos de câncer e mortes relacionadas à doença (SUNG et al., 2021). Estas taxas variam geograficamente, com maiores proporções observadas nos países desenvolvidos. Com o contínuo progresso de países em desenvolvimento, está

previsto um aumento da incidência do CCR em todo o mundo e a estimativa para o ano de 2035 é de que haja 2,5 milhões de novos casos da doença (DEKKER et al., 2019).

Tendências estabilizadoras e até decrescentes têm sido observadas nos países altamente desenvolvidos, devido ao aprimoramento das estratégias de detecção precoce da doença. Essas incluem medidas tais como programas nacionais de triagem por colonoscopia e remoção de lesões precursoras, embora mudanças no estilo de vida e na dieta também possam contribuir (OUAKRIM et al., 2015; SUNG et al., 2021). Sabe-se que aqueles pacientes que possuem a doença localizada apresentam uma sobrevida média global (taxa de sobrevivência cinco anos após a realização do diagnóstico) de até 90%. Isso evidencia a extrema importância de diagnosticar precocemente o CCR, uma vez que aqueles diagnosticados nos estágios II possuem a estimativa de sobrevida em cinco anos de 82%, enquanto aqueles em estadiamento mais avançados, este valor decresce para apenas 12% (ARNOLD et al., 2017; DESANTIS et al., 2014; MILLER et al., 2019).

Apesar de tendências favoráveis para adultos com idades superiores a 50 anos, taxas crescentes da doença de início precoce (idade no diagnóstico inferior a 50 anos) têm sido observadas em muitos países, incluindo Estados Unidos, Canadá e outros países altamente desenvolvidos, com incidência aumentando em 1% a 4% ao ano (ARAGHI et al., 2019; SIEGEL et al., 2019; VUIK et al., 2019). Embora o aumento desta incidência em coortes de indivíduos mais jovens indique a influência de padrões dietéticos, excesso de peso e fatores de estilo de vida, mais pesquisas são necessárias para elucidar os fatores causais específicos. Isso porque as informações sobre fatores de risco são, atualmente, baseadas quase exclusivamente em dados de coortes mais velhas. A fim de mitigar a carga crescente do CCR precoce, a *American Cancer Society* reduziu a idade recomendada para o início do rastreamento para 45 anos (WOLF et al., 2018).

O desenvolvimento do CCR está intimamente relacionado à interação de condições genéticas e ambientais, sendo assim, diversos fatores de risco são considerados relevantes. Por exemplo: predisposição genética, envelhecimento, tipo de dieta (p. ex. pobre em fibras e rica em embutidos, carne vermelha e gordura),

etilismo, tabagismo, sedentarismo e obesidade (DOMINGO; NADAL, 2017; THANIKACHALAM; KHAN, 2019). Além destes, o histórico familiar de CCR e as doenças inflamatórias que acometem o intestino (doença de Crohn e retocolite ulcerativa) também são considerados fatores de risco (SCHUBERT et al., 2019; STIDHAM; HIGGINS, 2018).

1.3.2 Classificação do CCR

Aproximadamente 80% dos casos de CCR enquadram-se na forma esporádica da doença, já que ocorre em pacientes sem histórico familiar ou presença de mutações que os tornariam suscetíveis. No entanto, não se deve menosprezar o papel da predisposição genética em sua etiologia. O CCR pode ser classificado em: a) esporádico; b) familiar, quando há maior incidência da doença em determinada família do que o esperado para a maioria da população, entretanto, os indivíduos acometidos não possuem predisposições genéticas conhecidas; e c) hereditário, quando o portadores apresentam mutações germinativas que conferem predisposição genética para o desenvolvimento da doença, como é o caso da polipose adenomatosa familiar e do câncer colorretal hereditário não-poliposo (também chamado de síndrome de Lynch) (DEKKER et al., 2019; GIGLIA; CHU, 2016).

A forma poliposa representa a segunda desordem hereditária mais comum em CCR, correspondendo a 1% dos casos da doença. É caracterizada por ser autossômica dominante, ocasionada por uma mutação germinativa no gene supressor tumoral *APC* (do inglês *Adenomatous Poliposis Coli*), originando assim o aparecimento de múltiplos pólipos que, na ausência de cirurgia preventiva, podem tornar-se malignos, geralmente em torno dos 40 anos de idade (DE CAMPOS et al., 2010; KASTRINOS; SAMADDER; BURT, 2020; MA et al., 2018). Já a síndrome de Lynch, como também é conhecida a forma hereditária não-poliposa, representa de 2 a 4% dos casos da doença, além de estar relacionada também ao desenvolvimento de carcinomas extra intestinais. Origina-se a partir de uma mutação de caráter autossômico dominante na linhagem germinativa, afetando genes responsáveis sistema de reparo de mal pareamento do DNA, também chamados de genes MMR (do inglês *Mismatch Repair*). Sendo estes: *MLH1* (do inglês *MutL Homolog 1*), *MSH2* (do inglês *MutS Homolog 2*), *MSH6* (do inglês *MutS Homolog 6*) ou *PMS2* (do inglês

Postmeiotic Segregation Increased 2). Além disso, deleções em *EPCAM* (do inglês *Epithelial Cell Adhesion Molecule*) levam a inativação epigenética de *MSH2* devido a hipermetilação de sua região promotora, contribuindo assim para o desenvolvimento dessa síndrome. Curiosamente, mutações nos genes *MLH1*, *MSH2* e *EPCAM* levam a um risco significativamente maior em desenvolver este tipo de câncer do que as mutações em *MSH6* ou *PMS2* (SNYDER; HAMPEL, 2019). Como consequência, os pacientes acometidos pela síndrome de Lynch apresentam alta instabilidade de microssatélites (pequenas regiões do DNA que apresentam de um a quatro pares de base repetidos em *tandem*) (MA et al., 2018).

Além dos estudos que investigam os fatores de riscos e os componentes genéticos/hereditários relacionados ao desenvolvimento do CCR, muitos outros têm se dedicado a esclarecer os complexos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na aquisição do fenótipo maligno.

1.3.3 Bases celulares e moleculares do CCR

A progressão tumoral no CCR se deve, majoritariamente, ao acúmulo progressivo de instabilidade genética e epigenética, algumas das quais são responsáveis pela ativação de oncogenes ou pela inativação de genes supressores tumorais. Um aspecto crucial envolvido na progressão da doença é a instabilidade genômica, a qual pode ser exemplificada por três mecanismos distintos: instabilidade cromossômica (CIN, do inglês *Chromosomal Instability*), instabilidade de microssatélites (MSI, do inglês *Microsatellite Instability*) e instabilidade epigenética, decorrente do fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP, do inglês *CpG Island Methylator Phenotype*) (HANAHAH; WEINBERG, 2000; WONG; XIE, 2017).

A CIN representa a forma mais prevalente de instabilidade genômica, detectada em aproximadamente 85% dos casos esporádicos (DOMENICA et al., 2019). É caracterizada pela presença de múltiplas alterações cromossômicas, podendo envolver o cromossomo inteiro, resultando em aneuploidia (alteração do número de cromossomos), ou comprometendo sua estrutura, seja em menor grau devido a mutações que resultam na perda de heterozigosidade em genes supressores tumorais, ou em maior grau, com a presença de translocações cromossômicas,

resultando assim em uma variedade cariotípica das células (GRADY; PRITCHARD, 2014; GUPTA; SINHA; PAUL, 2018).

A MSI é uma característica da Síndrome de Lynch, entretanto, pode estar presente em cerca de 15% dos CCRs esporádicos. É associada a anomalias no mecanismo de reparo de DNA do tipo MMR, correlacionando-se também a um genoma hipermutado (NETWORK et al., 2012). São caracterizadas pela inserção ou deleção de sequências em tandem em regiões de microssatélites, visto que tais regiões estão propensas a uma alta taxa de erro durante a replicação do DNA. Os tumores que apresentam MSI estão majoritariamente localizados no cólon ascendente, são pouco diferenciados e apresentam um infiltrado tumoral de células T. Além disso, quando comparados com os de MSS (do inglês *microsatellite stable*), apresentam melhor prognóstico no CCR (MOJARAD et al., 2013).

O CIMP é caracterizado pela hipermetilação das ilhas CpG (regiões genômicas ricas em bases nitrogenadas citosina e guanina, frequentemente regiões promotoras, presentes em 40%-50% dos genes humanos), sendo um fenômeno epigenético envolvido na carcinogênese de diversos tumores, uma vez que promove a inativação transcricional de genes supressores tumorais. Além da metilação do promotor de MLH1, também é comum em ocorrer em *BRAF* (do inglês *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*), quando observadas amostras consideradas *CIMP-high* (RHEE; KIM; KANG, 2017). Esta classificação, a partir de clusterização dos perfis de metilação do DNA, foi descrita primeiramente por Toyota et al., onde o CCR apresentaria o fenótipo CIMP, que ocorre em 15-20% das amostras, caracterizado por níveis excessivos de metilação; o subgrupo CIMP-positivo, que agrupariam os pacientes *CIMP-high* (localização do cólon proximal, idade mais avançada, predominantemente no sexo feminino e associação frequente a instabilidade de microssatélites e mutações em *BRAF*) e *CIMP-low* (mutações em *KRAS* (do inglês *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) e hipermetilação em um subconjunto de marcadores associados a *CIMP-high*) (TOYOTA et al., 1999). No entanto, posteriormente, dois trabalhos analisaram o perfil de metilação de todo o genoma, revelando, pelo menos, mais dois clusters contendo amostras não CIMP (HINOUE et al., 2012; NETWORK et al., 2012). Ambos os grupos incluíram tumores originados de diferentes locais, e, nem análises por mRNA-Seq tampouco o perfil de miRNA podem

diferenciar esses dois clusters não CIMP. A ausência de critérios claros para definir os tumores CIMP-positivos e não-CIMP, especialmente sua classificação mais detalhada, é um obstáculo na prática laboratorial de rotina (FEDOROVA et al., 2019).

Em CCR, a transformação das células epiteliais glandulares normais em adenocarcinomas invasivos é acompanhada por um acúmulo de alterações clínicas e histopatológicas. Tal desequilíbrio da homeostase tecidual foi descrito primeiramente por Fearon e Vogelstein (1990), em um trabalho no qual propuseram o modelo genético da carcinogênese colorretal, denominado sequência adenoma-carcinoma. Neste modelo, o desenvolvimento da doença ocorreria a partir de uma sequência ordenada de eventos. Embora estudos posteriores tenham demonstrado que este modelo não é suficiente para explicar as diferentes vias de progressão do CCR, vários princípios fundamentais foram estabelecidos. Sabe-se que são necessárias sucessivas etapas genéticas e que a aquisição temporal dessas alterações é importante na dinâmica de progressão da doença. Por exemplo, mutações em *APC* servem para induzir o evento iniciador na formação de adenoma em modelos humanos e de camundongos, enquanto já foi visto que a ativação mutacional de *KRAS* não pode iniciar o câncer *in vivo*, somente quando combinada com mutação em *APC*, para só assim promoverem a progressão tumoral (HAIGIS et al., 2008).

A partir de uma análise genômica em tumores mamários e colorretais, um grupo de mutações (inferior a 15) foi considerada como sendo “*drivers*” da tumorigênese (LEARY et al., 2008), ou seja, mutações que, ocorrendo em determinados genes, ocasionariam o desenvolvimento da doença, uma vez que conferem vantagens seletiva ao crescimento celular. No caso do CCR, primeiramente ocorre uma alteração na via de sinalização Wnt/ β -catenina, mais frequentemente por inativação do gene supressor *APC*, o qual impossibilita a formação do complexo protéico que encaminha a β -catenina para degradação via proteassoma, permitindo o seu acúmulo no citoplasma e translocação para o núcleo, onde leva a ativação de genes relacionados a proliferação, diferenciação celular e sobrevivência, por se ligar a fatores de transcrição da família TCF/LEF (HANKEY; FRANKEL; GRODEN, 2018). As mutações subsequentes que caracterizam a progressão tumoral podem variar entre os tumores, não seguindo o mesmo padrão, sendo que as mais frequentes são observadas nos genes: *KRAS*, *PI3K* (do inglês *Phosphoinositide 3-kinase*), *TP53* (do inglês *Tumor*

Protein p53) e genes da via de TGF- β (*TGF- β R* e *SMAD4*). Vale ressaltar que dados robustos apontam que mutações que acometem o gene *KRAS* e *BRAF* são mutuamente exclusiva, evidenciando assim a existência de múltiplas vias de progressão (GONSALVES et al., 2014; NETWORK et al., 2012).

Além da sequência convencional adenoma-carcinoma, outra possibilidade que tem sido considerada para explicar as pré-lesões que antecedem o desenvolvimento do CCR é a chamada via serrátil (KIM; KIM, 2018). Segundo diretrizes da Organização Mundial da Saúde, publicadas em 2010, as lesões esporádicas dos pólipos serrilhados são descritas como uma arquitetura serrilhada típica (“dente de serra” ou “estrelado”) no epitélio de revestimento da cripta (CARBALLAL; MOREIRA; BALAGUER, 2013), além disso, a maioria dos tumores desenvolvidos a partir destas lesões apresentam mutações em *BRAF*, podendo ser associados tanto com CIMP quanto com MSI (DOMENICA et al., 2019).

Como é bastante perceptível, os mecanismos pelos quais os tumores colorretais de diferentes pacientes se desenvolvem são bastante variáveis, evidenciando, portanto, a heterogeneidade intertumoral. Em função disso, durante anos diversos estudos concentraram esforços em categorizar o CCR em subtipos moleculares, para que fosse possível: compreender melhor distintos cursos clínicos, prever desfechos com mais precisão e desenvolver estratégias de tratamento que fossem mais adequadas para cada subconjunto de pacientes. Entretanto, devido às limitações técnicas e ao alto grau de heterogeneidade tumoral, durante anos não houve consenso sobre o assunto, retardando, desta forma, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas.

A primeira proposta ocorreu em 2012, a partir da identificação de duas assinaturas moleculares do CCR (hipermutados e não-hipermutados) (MUZNY et al., 2012), sendo posteriormente sucedida por diversas outras sem que houvesse ainda um consenso (BUDINSKA et al., 2013; MARISA et al., 2013; SADANANDAM et al., 2013). Todavia, no ano de 2015, a partir de uma abrangente análise viabilizada pela formação de um consórcio que possibilitou a combinação de dados genômicos de 18 conjuntos de dados contendo 4151 amostras, o CCR foi classificado em quatro subtipos moleculares consenso (CMS, do inglês *consensus molecular subtype*).

CMS1 (MSI-imune), CMS2 (canônico), CMS3 (metabólico) e CMS4 (mesenquimal) (GUINNEY et al., 2015).

1.3.4 Subtipos moleculares do CCR

O CMS1, que corresponde a cerca de 14% dos casos de CCR, é caracterizado por apresentar instabilidade de microssatélites e marcante infiltrado de células do sistema imunológico, sendo também associado a mutação em *BRAF* e *CIMP-high*. Este subtipo é mais comum na região do cólon ascendente, e apresenta a pior sobrevida após a recorrência. O CMS2 representa 37% dos casos, apresentando alterações moleculares clássicas, tais como altos níveis de instabilidade cromossômica e ativação da via WNT (do inglês *wingless-type MMTV integration site family*). A ocorrência mais comum é no cólon distal e reto e apresentam a melhor sobrevida após a recorrência. O CMS3 compreende os tumores com MSS, caracterizando-se pela ativação de diversas vias metabólicas, além da presença de mutações em *KRAS* e *APC*. Já o CMS4 é aquele que apresenta uma assinatura relacionada à EMT (do inglês *Epithelial Mesenchymal Transition*), ativação de vias alvo de *TGF-β* (do inglês *transforming growth factor-β*), infiltrado estromal, remodelamento da matriz celular e angiogênese, configurando o subtipo molecular com as piores sobrevida global e sobrevida livre de recorrência (FESSLER; MEDEMA, 2016; INAMURA, 2018). A figura 1.2 representa um resumo das principais informações apresentadas.

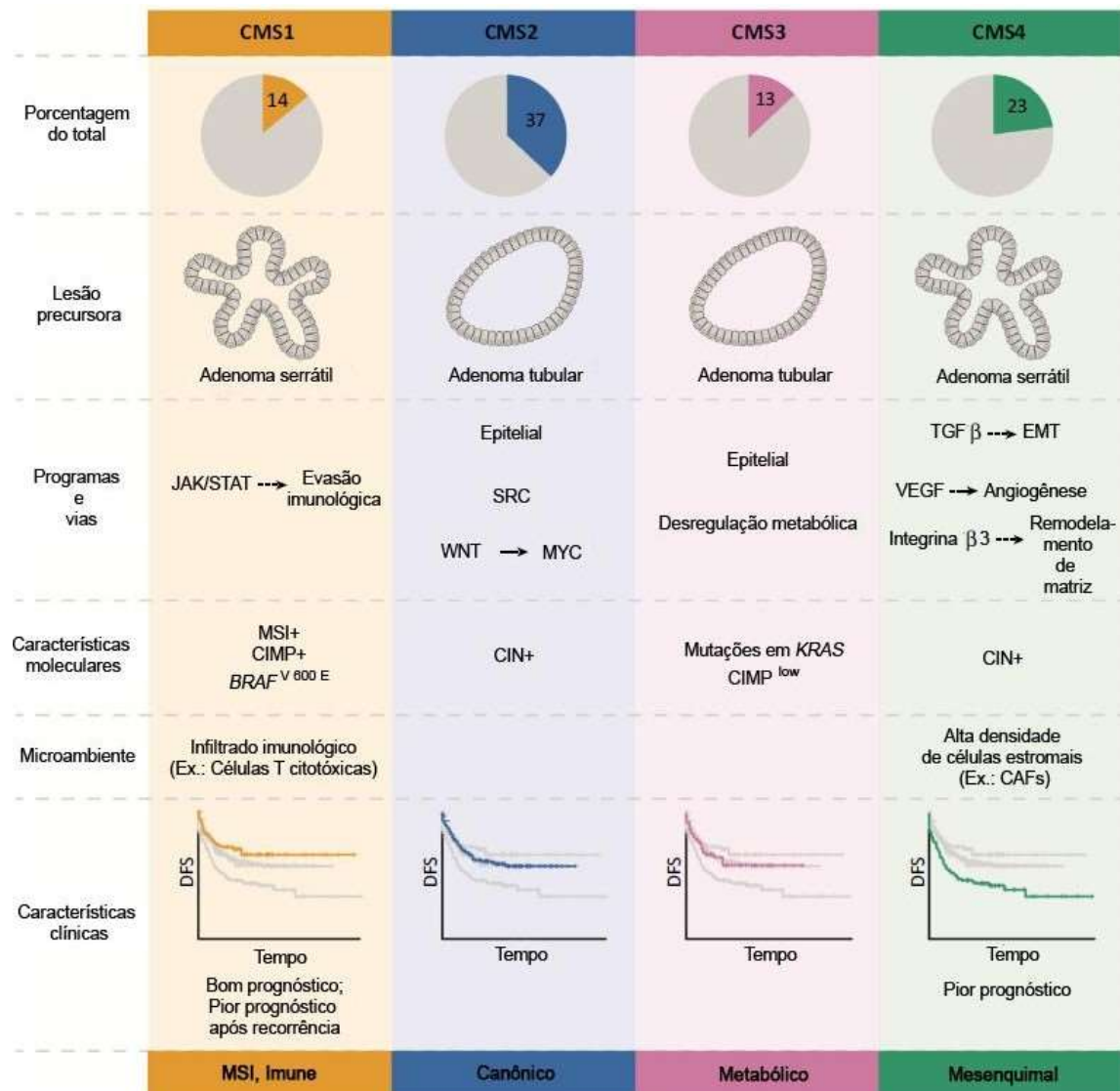


Figura 1.2: Subtipos moleculares do CCR segundo o classificador CMS. A figura mostra os quatro subtipos moleculares de acordo com suas características. Essa classificação leva em consideração aspectos moleculares, clínicos e as principais vias de sinalização acometidas. CAFs (do inglês *Cancer Associated Fibroblasts*); JAK/STAT (do inglês *Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription*); MSI (do inglês *Microsatellite Instability*); CIMP (do inglês *CpG Island Methylator Phenotype*); BRAF (do inglês *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*); DFS (do inglês *Disease Free Survival*); SRC (do inglês *v-src avian sarcoma viral oncogene*); WNT (do inglês *wingless-type MMTV integration site family*); CIN (do inglês *Chromossomal Instability*); KRAS (do inglês *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*); TGF-β (do inglês *Transforming Growth Factor-β*); EMT (do inglês *Epithelial Mesenchymal Transition*); VEGF (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*). Adaptado de (FESSLER; MEDEMA, 2016).

Embora este classificador tenha sido capaz de estratificar a maioria das amostras analisadas, 13% foram consideradas como indeterminadas ou mistas, não havendo portanto características em comum que permitissem agrupar estes casos para gerar um quinto subtipo molecular, ou até mesmo, em alguns casos, havia a presença de parâmetros comuns a mais de um CMS (GUINNEY et al., 2015). Uma

explicação plausível para essa questão seria a impossibilidade de classificação em função do elevado grau de heterogeneidade presente nesse subconjunto de amostras.

Além da questão da heterogeneidade intertumoral, há um amplo debate sobre o impacto que a heterogeneidade intratumoral teria sobre a confiabilidade dos sistemas de classificação. Um estudo demonstrou que um mesmo tumor pode ser classificado simultaneamente em diferentes subgrupos, dependendo de qual região tumoral está sendo analisada (p. ex. frente invasivo ou região central). Assim, demonstraram que o perfil de expressão gênica da região estromal não maligna pode influenciar a classificação dos subtipos no CCR, questionando assim o dogma da classificação molecular atual e destacando, portanto, a necessidade de considerar a região de amostragem na patologia, além do grau de infiltração estromal ao empregar os classificadores baseados em transcrição (DUNNE et al., 2016). Visto que o conteúdo do estroma impacta fortemente no perfil de expressão gênica observado em células do câncer colorretal, outros estudos têm se empenhado em sanar outra limitação da classificação em CMS, que diz respeito ao fato dos subtipos sofrerem influência de fatores oriundos do microambiente tumoral, impossibilitando assim o estabelecimento de grupos formados somente a partir de características inerentes ao tumor. Desta forma, a fim de propor uma solução para essa questão, um grupo de pesquisadores utilizou o modelo de PDX (do inglês *Patient-Derived Xenografts*) como plataforma para identificação de subtipos intrínsecos do CCR (CRIS, do inglês *Colorectal Cancer Intrinsic Subtypes*). Assim, foi possível a identificação de 5 subtipos moleculares: CRIS-A, tumores mucinosos, com intensa ativação de vias glicolíticas, presença de MSI ou mutações em *KRAS*; CRIS-B, tumores com ativação da via do TGF- β , EMT e que apresentam pior prognóstico; CRIS-C, tumores com alta atividade da sinalização de EGFR, e conseqüentemente, sensibilização a seus inibidores; CRIS-D, ativação da via de sinalização mediada por WNT e amplificação de IGF2 (do inglês *Insulin-like Growth Factor 2*); e CRIS-E, tumores com fenótipo semelhante às células de Paneth e mutações em *TP53* (ISELLA et al., 2017).

Estudos indicam que o algoritmo CRIS seja superior ao do CMS para classificar biópsias parafinadas (ALDERDICE et al., 2018) e também amostras tumorais pareadas (frente invasivo, região central e metástase linfo-nodal) de um mesmo paciente (DUNNE et al., 2017). Outro indício da eficácia de tal algoritmo é de que

mesmo após o tratamento dos pacientes com bevacizumab (anticorpo monoclonal que tem como alvo o VEGF), o sistema CRIS manteve a fidelidade de classificação (ALDERDICE et al., 2018).

Além do que foi apresentado até aqui, a busca por parâmetros prognósticos adicionais permeia as pesquisas relacionadas ao CCR. Sendo assim, inúmeros estudos apontam os *buddings* tumorais como um fator prognóstico adicional para pacientes com esta doença. Esta estrutura é definida pela presença de uma única célula isolada ou pequenos grupos de até quatro células tumorais que possuem a capacidade de se destacar do epitélio neoplásico e migrar para um estroma distante, conferindo agressividade ao tumor (KOELZER; ZLOBEC; LUGLI, 2016; LUGLI et al., 2017).

Recentemente, foi identificado que a presença de *buddings* em biópsias de câncer retal foi significativamente associada a uma probabilidade reduzida de resposta completa ou quase completa à terapia neoadjuvante. Além disso, estes pacientes tiveram uma sobrevida livre de doença significativamente reduzida em comparação aos pacientes sem *buddings* tumorais, com um aumento de 3,35 vezes no risco de recorrência do tumor (FARCHOUKH et al., 2020)

Ademais, dados apontam que o perfil de expressão gênica dos *buddings* é diferente do que se observa nas células que constituem os tumores primários. O perfil gênico destes *buddings* assemelha-se ao que se observa em células que sofrem EMT, com ativação de vias de sinalização clássicas (DE SMEDT et al., 2017; TRINH et al., 2018).

1.3.5 Processo de Transição Epitélio Mesenquimal em CCR

A transição epitélio-mesenquimal é um processo que foi observado inicialmente no desenvolvimento embrionário e reparo tecidual, entretanto, também tem sido relacionado na promoção de invasão e metástase de tumores epiteliais (NIETO et al., 2016). As células epiteliais possuem grande interação uma com as outras, através de junções intercelulares e comunicantes, que juntamente com o sistema de adesão célula-matriz, mantêm a citoarquitetura e integridade epitelial (GLOUSHANKOVA, 2008). O processo de EMT promove alterações bioquímicas que

culminam na dissociação de adesões célula-célula, perda da polaridade celular e remodelamento do citoesqueleto, adquirindo, assim, características mesenquimais, tais como maior capacidade migratória, invasividade e resistência à apoptose (DONGRE; WEINBERG, 2019). Além disso, ocorre uma desregulação das proteínas do complexo juncional apical, tanto em amostras de tumores humanos quanto em linhagens celulares, apresentando um aumento ou diminuição de seus níveis e/ou mudanças de localização subcelular (GEHREN et al., 2015). A figura a seguir ilustra os principais processos envolvidos na transição epitélio mesenquimal.

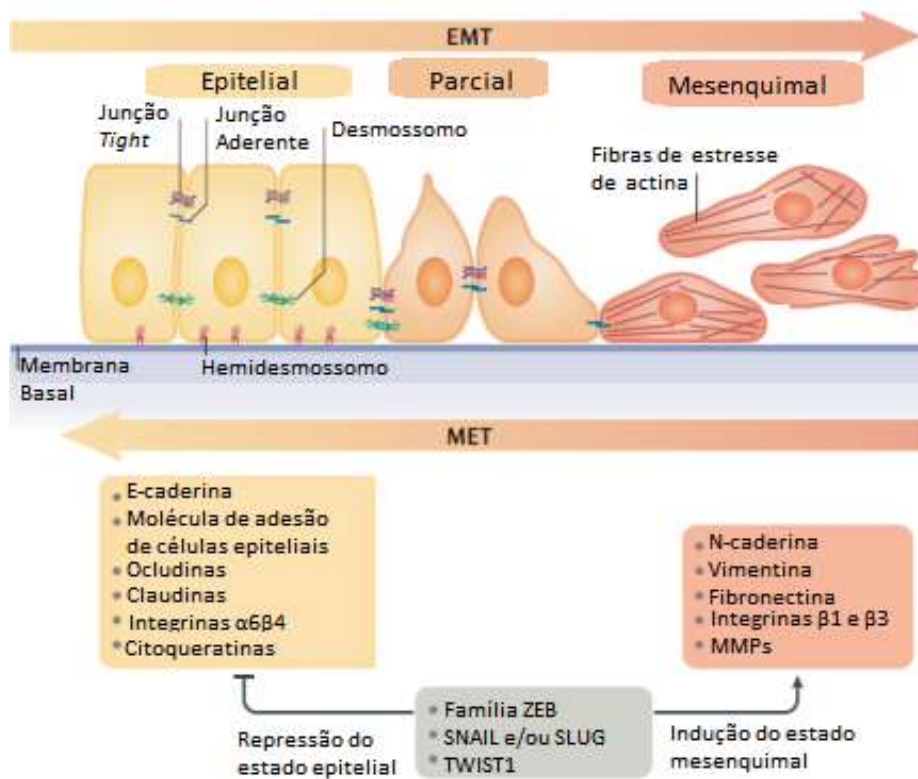


Figura 1.3: Súmula das alterações celulares ao longo do processo de EMT. Esquema representativo dos eventos mais relevantes: Desmontagem dos complexos proteicos de adesão célula-célula e a perda da polaridade celular; repressão de genes relacionados ao fenótipo epitelial e ativação de genes associados à manutenção do fenótipo mesenquimal; reorganização do citoesqueleto de actina, aquisição de motilidade e capacidade invasiva. Adaptado de (DONGRE; WEINBERG, 2019).

Durante o processo de EMT, modificações pós-traducionais regulam mecanismos moleculares que contribuem para as alterações fenotípicas em células tumorais. A glicosilação é uma das modificações mais frequentemente observadas,

regulando funções importantes relacionadas a interação célula-célula e célula matriz, com efeitos também na migração, invasão e demais eventos tumorais (DE-FREITAS-JUNIOR; MORGADO-DÍAZ, 2015; GU et al., 2012; PINHO; REIS, 2015)

1.4 Glicosilação de proteínas

Os carboidratos são as moléculas orgânicas mais abundantes na natureza, sendo sintetizados e metabolizados por quase todos os organismos. Os monossacarídeos, açúcares mais simples, possuem a fórmula geral $(CH_2O)_n$, onde n pode variar de três a sete, e, através de ligações glicosídicas, formam oligo ou polissacarídeos (GHAZARIAN; IDONI; OPPENHEIMER, 2011). A glicosilação, portanto, é um processo de modificação em que os carboidratos são adicionados a lipídios ou proteínas, dando origem aos denominados glicoconjugados. Entretanto, dados recentes e disruptivos podem alterar essa visão geral e clássica.

Primeiramente apresentado como um *preprint* em 2019, e, neste ano, como um artigo na revista *Cell*, Flynn e colaboradores apresentaram evidências da existência de glico-RNAs em vários tipos celulares, ou seja, pequenos RNAs não codificantes altamente sialilados que estão presentes predominantemente na membrana plasmática, os quais são dependentes da maquinaria biossintética dos *N*-glicanos. Além disso, estes glico-RNAs possivelmente desempenham um papel no sistema imunológico que envolve a sinalização célula-célula, pois foi demonstrado que são ligantes de Siglecs (proteínas com domínio de ligação a carboidratos – mais especificamente ácidos siálicos – que são encontradas principalmente em células do sistema imunológico), sendo os primeiros identificados para a Siglec-11. Apesar de ainda necessitar de maiores elucidações como, por exemplo, de que forma os glicanos se ligam aos RNAs, suas funções e síntese, é inegável que este trabalho quebrou um dogma da glicobiologia, e trará futuros novos conhecimentos para a área (FLYNN et al., 2019, 2021).

Os glicoconjugados apresentam uma complexa heterogeneidade que é resultado direto de várias características, entre elas: isomeria dos monômeros (p. ex. formas cíclicas alfa e beta); tipo de ligação entre os monômeros; ausência ou presença de ramificações, entre outras (ID; BUF; LIBRARY, 2002). De forma didática, os

glicoconjugados podem ser agrupados nas seguintes classes: glicoproteínas, proteoglicanos e glicosíngolípídeos, conforme retratado na figura 1.4.

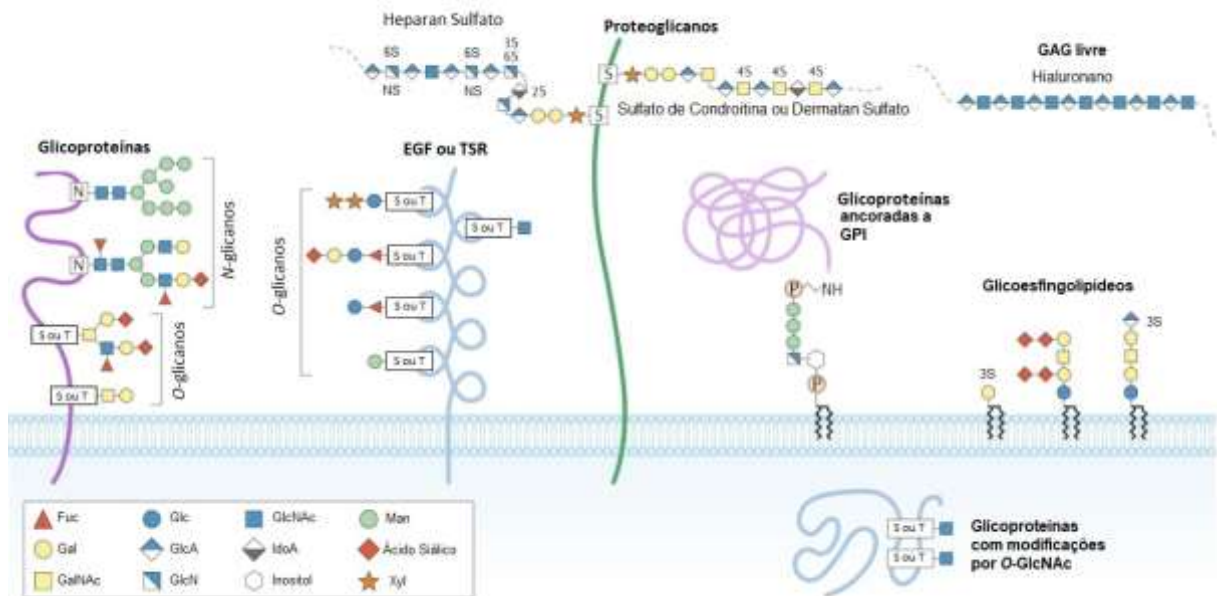


Figura 1.4: Representação das principais classes de glicoconjugados presentes nas células. A variedade de glicanos engloba *N*-glicanos, *O*-glicanos, glicoproteínas ancoradas por GPI, proteoglicanos formados por glicosaminoglicanos e glicosíngolípídeo. Os *N*-glicanos são oligossacarídeos que se ligam a um átomo de nitrogênio de aminoácidos de asparagina (N), enquanto os *O*-glicanos se ligam a um átomo de oxigênio de serinas (S) ou treoninas (T). Casos particulares de *O*-glicanos englobam aqueles que ocorrem em domínios específicos de proteínas (p. ex. domínios do tipo TSR ou *EGF-like*), podendo ser do tipo *O*-fucose, *O*-manose, *O*-glicose ou *O*-GlcNAc. Os proteoglicanos são formados por glicosaminoglicanos ancorados a proteínas, com exceção do ácido hialurônico, que se encontra livre na matriz extracelular. As proteínas podem ainda ser ancoradas na camada externa da membrana plasmática, por meio do glicosilfosfatidilinositol. Por outro lado, a ligação de glicanos a lipídios origina os glicosíngolípídeos. Gal, galactose; Glc, glicose; Man, manose; Xyl, xilose; IdoA, ácido idurônico; GalNAc, N-acetilgalactosamina; GlcNAc, N-acetilglicosamina, GlcN, glicosamina; Fuc, fucose; GlcA, ácido glicurônico; Asn, asparagina; Ser, serina; Thr, treonina. Adaptado de (REILY et al., 2019)

A glicosilação de proteínas é uma das modificações pós-traducionais mais comuns, visto que aproximadamente um quinto delas são glicosiladas (KHOURY; BALIBAN; FLOUDAS, 2014). Este processo ocorre não apenas no retículo endoplasmático (RE) e complexo de Golgi, mas também no citosol e núcleo (modificações por *O*-GlcNAc). Ele envolve a ação de diversas enzimas (glicosiltransferases e glicosidas) que atuam tanto na modificação *per se* quanto no processamento dos glicanos. Para que a glicosilação seja possível, é necessário que haja disponibilidade de nucleotídeos açúcar (monossacarídeos ativados), os quais servem de substrato para essas enzimas. No organismo, os nucleotídeos açúcar são

provenientes de duas vias (*de novo* e reaproveitamento), sendo resultantes da associação de um monossacarídeo a UDP (uridina difosfato), GDP (guanosina difosfato) ou CMP (citidina monofosfato). Estes monossacarídeos podem ser sintetizados a partir da glicose, sendo eles: ácido siálico (Neu5Ac), manose (Man), fucose (Fuc), glicose (Glc), *N*-acetilglicosamina (GlcNAc), galactose (Gal), xilose (Xyl), *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) e ácido glicurônico (GLcA) (WIEDERSCHAIN, 2009).

A disponibilidade de monossacarídeos ativados é necessária para a biossíntese dos mais variados glicanos, inclusive *N*- e *O*- glicanos, os quais distinguem-se principalmente pelo aminoácido da proteína pelos quais os monossacarídeos se ligam. Em *O*-glicanos, a porção carboidrática se liga a hidroxila de resíduos de serina ou treonina de proteínas, enquanto os *N*-glicanos os oligossacarídeos se ligam ao nitrogênio da amida de um resíduo de asparagina em uma sequência específica de aminoácidos que consiste em *N*-X-S/T ($X \neq P$), ou seja, asparagina-X-serina/treonina, onde X pode ser qualquer aminoácido, exceto prolina. Além disso, o processo de síntese de ambos se diferenciam: a *N*-glicosilação ocorre a partir da transferência em bloco de um oligossacarídeo precursor (formado por quatorze monossacarídeos) para as proteínas nascentes, enquanto nos *O*-glicanos, os monossacarídeos são adicionados um a um a partir da ligação de GalNAc a serinas ou treoninas de proteínas (SCHJOLDAGER et al., 2020). A partir da transferência do oligossacarídeo precursor inicia-se o processamento dos *N*-glicanos. Sua maturação envolve também as seguintes etapas: *core* fucosilação, alongamento e decoração (também chamada de capeamento). A figura 1.5 ilustra de forma resumida a maturação dos *N*-glicanos, como também os três principais tipos obtidos ao final do processo: I) ricos em manose, que não apresentam antenas formadas a partir da adição de uma molécula de GlcNAc; II) híbridos, que apresentam uma porção rica em manose e outra com alongamento a partir de adição de GlcNAc; e III) complexos que se caracterizam pela presença de duas a quatro antenas (OLIVEIRA-FERRER; LEGLER; MILDE-LANGOSCH, 2017).

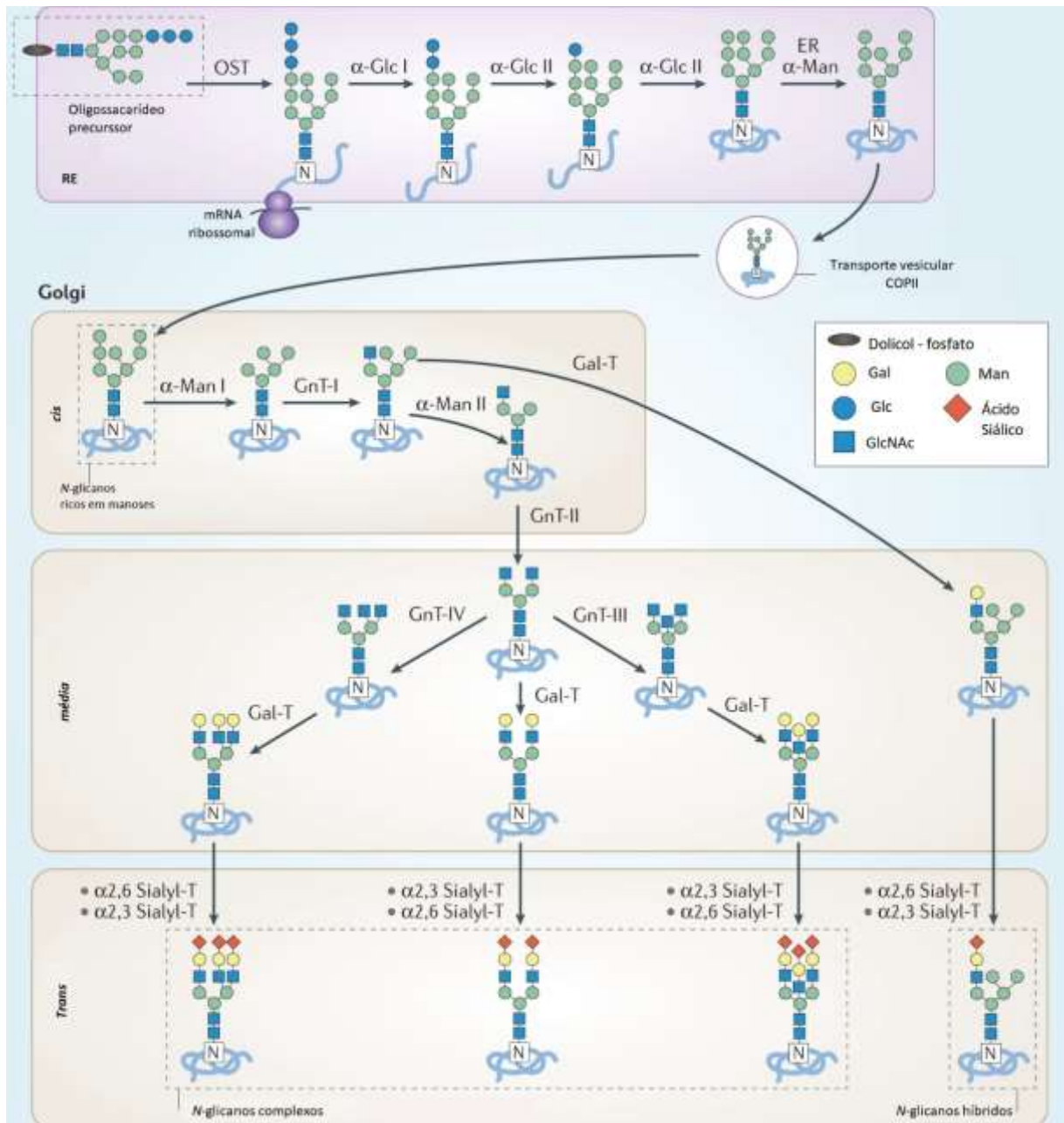


Figura 1.5: Biossíntese dos N-glicanos. A glicosilação é iniciada no retículo endoplasmático, através da transferência em bloco de um oligossacarídeo precursor para um resíduo de asparagina da proteína nascente, pela enzima OST (oligossacariltransferase). Os resíduos de glicose são sequencialmente removidos por duas α -glicosidases (α -Glc I – II) e um resíduo de manose inicial é removido pela ER α -manosidase (ER α -Man). Após um ponto de verificação de controle de qualidade do enovelamento protéico (não ilustrado na figura), a glicoproteína se move para o aparelho de Golgi para remoção adicional por α -manosidase I e II (α -Man I – II) e outras modificações. No decorrer do transporte pelas porções do Golgi, glicosidases e transferases estão presentes, como GlcNAc-transferase I-IV (GnT-I-IV), β 1,4 galactosiltransferases (Gal-T), α 2,3 sialiltransferase (α 2,3, Sialil-T) e α 2,6 sialiltransferase (α 2,6 Sialyl-T). As regiões pontilhadas das figuras mostram os 3 tipos de N-glicanos que podem ser encontrados em glicoproteínas (ricos em manose, híbridos e complexos), pois nem todos os N-glicanos se tornam complexos. RE, retículo endoplasmático; OST, oligossacariltransferase; Gal, galactose; Glc, glicose; GlcNAc, N-acetilglicosamina; Man, manose. Adaptado de (REILY et al., 2019).

1.4.1 Glicanos e câncer

Em condições normais, os carboidratos regulam uma série de mecanismos celulares como: metabolismo, sinalização, adesão célula-célula, reconhecimento imunológico de patógenos, endocitose, estabilização de proteínas na membrana, entre outros (CUMMINGS, 2019; CUMMINGS; PIERCE, 2014; OHTSUBO; MARTH, 2006). Com o estabelecimento de doenças, como o câncer, é observada uma desregulação nestes processos, muitas vezes, mediadas pela glicosilação aberrante.

A glicosilação aberrante é uma característica ubíqua em câncer, e os glicanos desempenham papel fundamental nas principais etapas do desenvolvimento tumoral (MUNKLEY; ELLIOTT, 2016; VAJARIA; PATEL, 2017). A figura 1.6 ilustra a contribuição dos glicoconjugados em diversos processos que culminam na formação de metástases.

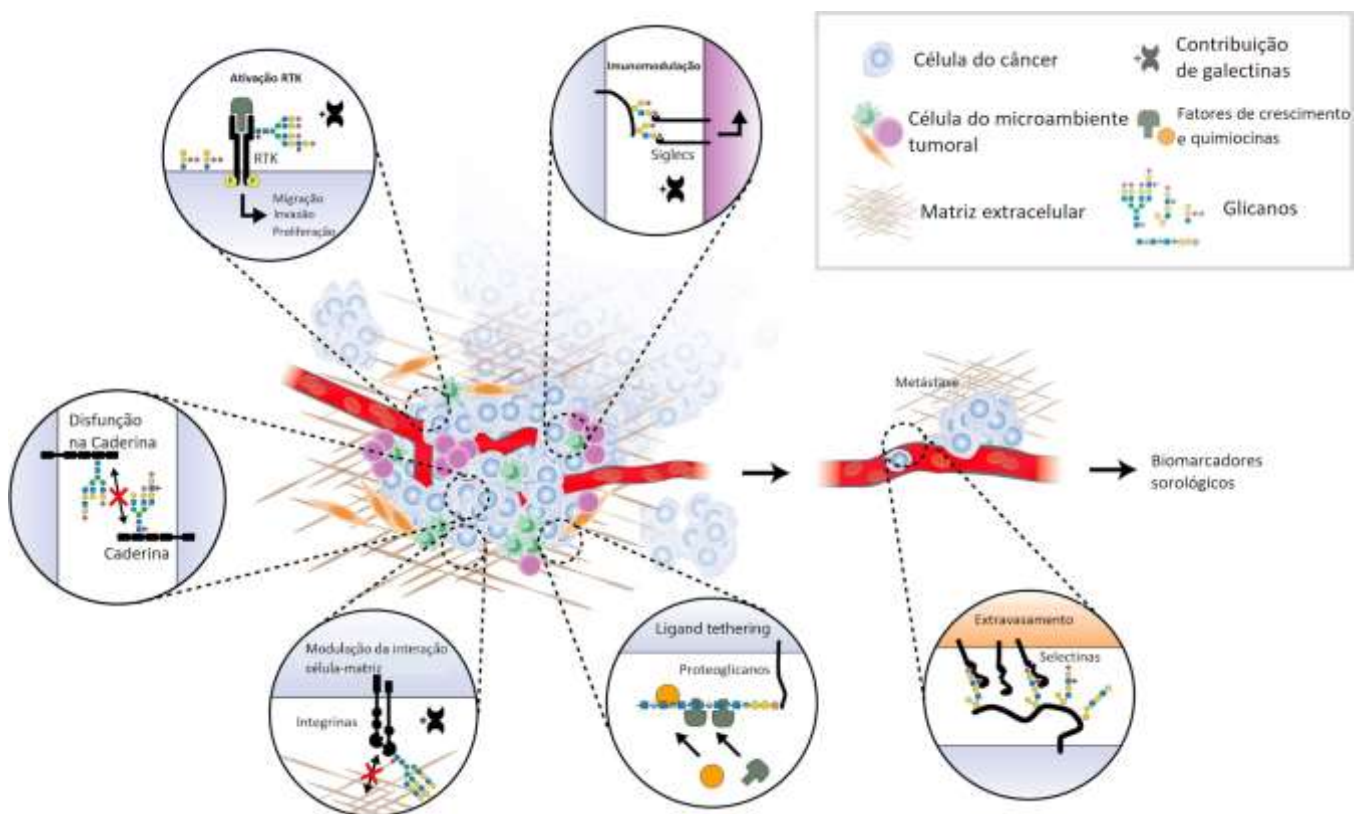


Figura 1.6: Papel dos glicanos na progressão tumoral. Os glicoconjugados contribuem em diversos processos durante a progressão do carcinoma e metástase. A glicosilação aberrante em receptores tirosina quinases (RTKs) promove sua ativação, ocasionando um aumento da migração, invasão e proliferação celular. As interações célula-célula e célula-matriz também podem sofrer alteração, através, por exemplo, da

presença de *N*-glicanos ramificados que comprometem a capacidade adesiva das moléculas de E-caderina e integrinas, respectivamente, favorecendo assim a aquisição de fenótipo migratório. Proteínas que apresentam domínio de ligação a carboidratos, como as siglecs, podem atuar como imunomoduladores, favorecendo o escape do sistema imunológico. Os proteoglicanos possuem grande afinidade com uma variedade de ligantes, incluindo fatores de crescimento, moléculas de adesão e outros componentes da matriz. Glico-epítomos (p. ex. arranjos do tipo *Sialyl Lewis* que são formados por *N*-acetilglicosamina, fucose, galactose e ácido siálico) são ligantes para selectinas, contribuindo para interação entre célula tumoral e o endotélio, facilitando o extravasamento e a formação de metástases. Adaptado de (RODRIGUES et al., 2018).

Ainda que exista uma enorme diversidade estrutural de glicanos, somente um grupo relativamente pequeno de arranjos tem sido relacionado ao fenótipo maligno (OLIVEIRA-FERRER; LEGLER; MILDE-LANGOSCH, 2017). Nesse sentido, alguns *N*-glicanos complexos têm se destacado por regularem diferentes moleculares e celulares em carcinomas.

1.4.2 Papel de MGAT5 e *N*-glicanos ramificados no câncer

Uma questão importante na biologia do câncer é determinar como as alterações em glicanos estão relacionadas com a progressão de carcinomas. Em muitos casos, ainda não está claro se tais alterações são causa ou consequência do processo de progressão; devido, por exemplo, a existência de mecanismos de regulatórios recíprocos (DE-FREITAS-JUNIOR; MORGADO-DÍAZ, 2015). Neste aspecto, estudos têm demonstrado que diversos carcinomas apresentam níveis aumentados de *N*-glicanos tri- ou tetra-anteados, com ramificações formadas a partir da adição de β 1,6-*N*-acetilglicosamina (β 1,6-GlcNAc) pela enzima *N*-acetilglicosamiltransferase V (MGAT5 ou GnT-V), que é codificada pelo gene *MGAT5* (KIZUKA; TANIGUCHI, 2016). Por outro lado, existe um contraponto às ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc que são as estruturas bissectadas, catalizadas pela adição de β 1,4-*N*-acetilglicosamina (β 1,4-GlcNAc ou *bisecting* GlcNAc) pela enzima *N*-acetilglicosamiltransferase III (MGAT3 ou GnT-III), a qual compete com o MGAT5 pelo mesmo substrato. A presença de *bisecting* GlcNAc impede a posterior modificação pela MGAT5, bloqueando, portanto, a formação de *N*-glicanos ramificados, conforme ilustrado a seguir (Figura 1.7).

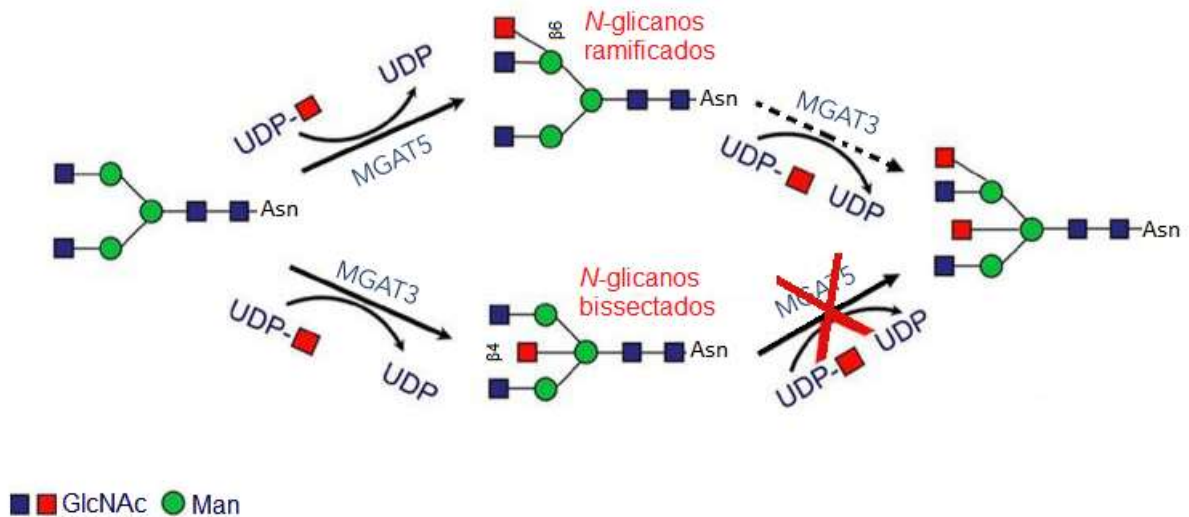


Figura 1.7: Modelo representativo da reação competitiva entre MGAT3 e MGAT5. MGAT3 catalisa a transferência de β 1,4-GlcNAc para um core de manose, gerando assim os N-glicanos bissectados. Por sua vez, MGAT5 catalisa a transferência de β 1,6-GlcNAc, dando origem aos N-glicanos ramificados. A reação representada por uma linha tracejada pode não ser predominantemente observada *in vivo*, mas pode ocorrer *in vitro*. Observar que os N-glicanos bissectados não podem ser utilizados como substrato por MGAT5. UDP, uridina difosfato; GlcNAc, N-acetilglicosamina; Man, manose. Adaptado de (TANIGUCHI, 2009).

Estudos anteriores indicaram que os níveis de expressão de *MGAT5* estão aumentados em vários tipos de câncer, em função da ativação transcricional da via oncogênica Ras/Raf (BUCKHAULTS et al., 1997; KANG et al., 1999; WOJCIECHOWICZ; PARK; PATY, 1995). Além disso, em modelos de câncer de mama, foi visto que a deleção de *MGAT5* em camundongos resultou na diminuição da taxa de crescimento tumoral e metástase, enquanto a superexpressão em células epiteliais mamárias normais, causou alteração neoplásica com morfologia anormal (GRANOVSKY et al., 2000; GUO et al., 2010).

Alguns estudos têm demonstrado uma ligação entre as vias de sinalização que desempenham um papel chave durante a progressão tumoral e a expressão de *MGAT5*. A ativação da sinalização de sobrevivência mediada por PI3K aumenta o processamento dos N-glicanos no Golgi, potencialmente aumentando a expressão de *MGAT5*, o que poderia promover a estabilização dos receptores de fatores de crescimento na membrana através de um mecanismo que envolve estruturas com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc. Desta forma, foi proposto que MGAT5 e PTEN (um

regulador negativo da sinalização de PI3K) poderiam interagir de maneira oposta para regular a sensibilidade celular a estímulos de crescimento (CHEUNG; DENNIS, 2007).

Um mecanismo muito importante através do qual as ramificações (β 1,6-GlcNAc) em *N*-glicanos cooperam para regular a proliferação e a diferenciação celular é a modulação diferencial de receptores de membrana. Mecanicamente, esta adição de β 1,6-GlcNAc permite que os *N*-glicanos possam gerar extensões de poli-*N*-acetilactosamina, também chamadas de poli-LacNAC (repetições de dissacarídeos formados por galactose e *N*-acetilglicosamina), criando ligantes de alta afinidade para galectinas (um grupo de proteínas que se ligam a glicoconjugados que contêm β -galactose). Galectinas ligadas a estas estruturas, e ligadas entre si, formam uma estrutura molecular (*lattice*) que se opõe à endocitose de receptores. Desta forma, promove uma maior estabilização dos receptores de membrana (p. ex. IGF1R/INSR, EGFR ou TGF- β R) e conseqüentemente, favorece o desencadeamento de sinalizações, favorecendo o comportamento invasivo tumoral e a angiogênese (HIRABAYASHI et al., 2002; HOLST; WUHRER; ROMBOUTS, 2015).

Também é importante ressaltar o papel chave que desempenham no processo de metástase. Em células de CCR, foi visto que *MGAT5* confere resistência a *anoikis* (uma forma de apoptose que é desencadeada pela perda de contato da célula com sua matriz), pois sua superexpressão protegeu as células deste tipo de morte celular, enquanto sua inativação por *Crispr-Cas9* tornou as mesmas mais sensíveis. Além disso, a superexpressão do gene também estimulou tanto a formação de colônias dependentes quanto as independentes de ancoragem, mesmo após estresse indutor de *anoikis* (SONG et al., 2017). É conhecido também o papel de *MGAT5* conferindo resistência a este tipo de morte celular em células de câncer de fígado (LIU et al., 2013).

Outro trabalho demonstrou que células epiteliais com superexpressão induzida de *MGAT5* exibem uma perda de contatos celulares e aumento da motilidade celular (DEMETRIOU et al., 1995). Através da modificação estrutural de *N*-glicanos, a enzima *MGAT5* é capaz de modular a atividade de várias proteínas envolvidas na adesão celular, incluindo matriptase, integrinas e caderinas (HOLST; WUHRER; ROMBOUTS, 2015).

Os *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc estão, portanto, envolvidos na manutenção da cito-arquitetura epitelial, através da regulação da estabilidade do complexo juncional apical (terminologia utilizada para designar conjuntamente as junções *tight* e aderentes) e da adesão célula-matriz mediada por integrinas. Sabe-se que em condições normais, o epitélio do cólon apresenta altos níveis de expressão de *MGAT3*, o que leva a um aumento dos níveis globais de *N*-glicanos bissectados, favorecendo inclusive a formação de junções aderentes (JAs). A E-caderina humana possui quatro potenciais sítios de *N*-glicosilação e diferentes perfis de *N*-glicanos ligados a esta proteína estão relacionados com a estabilidade das JAs (PINHO et al., 2013). Entretanto, durante a progressão tumoral, estas estruturas dão lugar às estruturas ramificadas, devido ao aumento dos níveis de expressão de *MGAT5*. Acredita-se que estruturas tri- ou tetra antenadas, sintetizadas por *MGAT5*, funcionam como um obstáculo estereoquímico, comprometendo assim não só a estabilidade dos complexos de adesão célula-célula mas também a interação célula-matriz (LANGER et al., 2012). Em outro modelo celular, nosso grupo demonstrou que a interação entre a E-caderina e a sinalização INSR/IGF-1R modula os níveis dos *N*-glicanos bissectados e, conseqüentemente, o fenótipo invasivo. A expressão exógena de E-caderina em células MDA-MB-435 (que não possuem expressão endógena de E-caderina, tanto em níveis proteicos quanto de expressão) inibe tanto estes receptores quanto também a fosforilação de alvos *downstream*, enquanto o tratamento destas células com insulina ou IGF1 diminuía a expressão do produto de *MGAT3* (em geral e especificamente na E-caderina), além de promover aumento da capacidade invasiva e dos níveis de marcadores mesenquimais (DE-FREITAS-JUNIOR et al., 2013).

A modulação da interação célula-matriz e, conseqüentemente, o potencial migratório, também estão associados a alterações na expressão dos *N*-glicanos. As funções biológicas das integrinas (proteínas que ligam as células à matriz extracelular) podem ser alteradas pela presença de diferentes padrões de glicanos nessas moléculas (LAGANA et al., 2006). A migração celular mediada por integrina α 3 β 1 é aumentada após a superexpressão de *MGAT5* em células de câncer gástrico. Por outro lado, o nível de migração celular nessas células é reduzido após a superexpressão de *MGAT3* (ZHAO et al., 2006). É válido ressaltar que o papel destes

N-glicanos ramificados na migração celular tumoral não parece ser o mesmo para todos os tipos de câncer. Por exemplo, em células de câncer de pulmão, a inibição ou silenciamento de *MGAT5* promove a migração celular induzida por TGF- β 1 (LI et al., 2014). No entanto, as observações em células de câncer gástrico corroboram fortemente a hipótese do papel pró-migratório dos *N*-glicanos ramificados durante a progressão de carcinomas.

Além das proteínas ligadas à membrana, *MGAT5* também pode ter como alvo proteínas secretadas. Assim, ao analisar o glicoproteoma de células WiDr de carcinoma do cólon humano, resultados expressivos mostraram que a glicosilação aberrante de TIMP-1 (um inibidor tecidual de metaloproteinases da matriz), em função de altos níveis de *MGAT5*, potencializa o comportamento maligno e a taxa de crescimento de tumor. Utilizando a mesma linhagem celular, foi demonstrado que a superexpressão *MGAT5* é capaz de promover aumento dos níveis de MT1-MMP (metaloproteinase 14 da matriz ou MMP-14), promovendo assim maior potencial invasivo (KIM et al., 2012a; LEE et al., 2013). Curiosamente, em camundongos NOD/SCID, os tumores formados por células de CCR que superexpressavam *MGAT5* cresciam mais rápido do que aqueles tumores formados por células de controle. Por outro lado, os tumores gerados por injeção de células silenciadas para *MGAT5* (siRNA) cresciam de forma mais lenta que os do grupo controle (GUO; NAGY; PIERCE, 2014). Juntos, esses estudos apoiam fortemente o papel pró-maligno de *MGAT5* no CCR; no entanto, mais investigações são necessárias a fim de confirmar a relevância destes mecanismos durante os processos metastáticos *in vivo*. Uma vez que os níveis de *MGAT5* podem ser controlados pelo oncogene *RAS* (LU; CHANEY, 1993), pode-se especular que estes mecanismos mediados por *N*-glicanos ramificados possam ocorrer também nos casos de CCR em que há mutação deste gene.

Um outro possível papel desempenhado por *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc diz respeito a manutenção do fenótipo tronco (*stemness*). A superexpressão de *MGAT5* em células de CCR promove um aumento na população de células-tronco de câncer de cólon. Além disso, o mesmo estudo mostrou que as células do câncer de cólon com propriedades semelhantes às células-tronco têm um aumento significativo na expressão de *MGAT5*, que foi também acompanhado pelo

aumento dos níveis de N-glicanos reconhecidos por L-PHA (*Phaseolus vulgaris* - leucoaglutinina, uma lectina específica para N-glicanos tri- e tetra- ramificados). O mecanismo pelo qual *MGAT5* regularia o *stemness* e demais eventos relacionados à tumorigênese seria a partir da modificação do receptor de membrana FZD-7 (onde se liga a proteína WNT) por N-glicanos β -1,6 ramificados (GUO; NAGY; PIERCE, 2014). Adicionalmente, foi observado que o nocaute de *MGAT5* por CRISPR-Cas9 em células tronco de glioblastomas resultou tanto na diminuição da migração quanto também na redução dos níveis de proteínas associadas à adesão focal e transição epitélio mesenquimal (MARHUENDA et al., 2021).

Outros estudos têm buscado elucidar tanto os mecanismos pelos quais os N-glicanos ramificados são modulados, quanto as alterações metabólicas que resultam em glicosilação aberrante. Em CCR, assim como nos mais variados tumores, as células sofrem o “efeito Warburg” (glicólise aeróbica), uma condição caracterizada pela elevada taxa de captação de glicose que é seguida pela formação de lactato, mesmo em condições normais de concentração de oxigênio. Neste caso, os intermediários da via glicolítica gerados são utilizados para abastecer vias anabólicas, como a via das pentoses-fosfato e a via biossintética das hexosaminas (VBH). Cerca de 2 a 5% da glicose captada pelas células é desviada para a VBH, e o seu produto final, o nucleotídeo açúcar uridina difosfato N-acetilglicosamina (UDP-GlcNAc), é crucial para a biossíntese de diversos glicanos e glicosaminoglicanos (MARSHALL; BACOTE; TRAXINGER, 1991). O complexo de Golgi é muito sensível aos fluxos de hexosaminas, pois níveis ótimos de UDP-GlcNAc são indispensáveis para a biossíntese de N-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc (SASAI et al., 2002).

Ainda neste contexto, um estudo apontou que a exposição a altas concentrações de glicose potencializa características relacionadas ao fenótipo maligno em células MC38 de adenocarcinoma de cólon murino. Nesse trabalho, foi demonstrado também que esta mesma condição promove aumento significativo dos níveis de glicanos reconhecidos por L-PHA (lectina que tem afinidade por N-glicanos complexos tri ou tetra-antenados, com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc) em células 4T1 de câncer de mama. Além disso, os autores observaram que em tumores subcutâneos gerados em murinos, a condição hiperglicêmica leva a um aumento dos níveis de UDP-HexNAc (UDP-GalNAc ou UDP-GlcNAc) nas células tumorais,

sugerindo que tanto a glicosilação aberrante quanto a potencialização do fenótipo maligno poderiam estar relacionadas a exacerbação da via de biossíntese de hexosaminas (VASCONCELOS-DOS-SANTOS et al., 2017).

Em câncer colorretal, o aumento dos níveis da enzima MGAT5 está correlacionado com pior prognóstico e com o desenvolvimento de metástases (KIM et al., 2008; MURATA et al., 2000). Em um estudo recente, através da análise de dados depositados no GTEx e TCGA, constatou-se que tumores colorretais apresentam uma expressão aumentada de *MGAT5* quando comparados com o tecido normal (SILVA et al., 2020). De forma condizente, análises *in silico* do transcriptoma de 644 amostras de pacientes, realizadas por nosso grupo, demonstraram que há expressão aumentada de *MGAT5* mesmo em estádios iniciais do desenvolvimento do CCR, sugerindo assim uma possível utilização como biomarcador. Além disso, há expressão aumentada em CMS2 e CMS4 em comparação ao CMS1, evidenciando, portanto, seu provável papel prognóstico (PÉREZ et al., 2020).

Apesar das evidências de que há mudanças drásticas no glicoma celular, tal como a presença de níveis aumentados de *N*-glicanos complexos ramificados, ainda são necessários mais estudos para que seja possível elucidar o papel desses glicanos pró-tumorais na evasão da resposta imunológica.

As células T são desenvolvidas no timo, onde um microambiente permite a seleção de seus receptores (TCRs, do inglês *T Cell receptors*) a fim de proporcionar um repertório diverso de reconhecimento de potenciais antígenos (KOCH; RADTKE, 2011). Apesar do papel da glicosilação no desenvolvimento de células T e nas seleções no timo ainda não ser totalmente compreendido, alguns achados importantes destacam a relevância dos glicanos neste processo, sobretudo os *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc. Estes modulam funcionalmente diferentes funções das células T (como TCR, CD25 e CD4), regulando assim a proliferação, sinalização, bem como também a produção de citosinas inflamatórias destas células (PEREIRA et al., 2018).

As modificações no perfil de glicosilação do TCR podem fornecer um mecanismo alternativo para controlar as seleções positiva e negativa, afetando diretamente a ligação do antígeno TCR-MHC (do inglês *major histocompatibility*

complex), a interação do TCR com seus co-receptores, além de seu limiar de ativação. De fato, subunidades do TCR apresentam pelo menos 7 potenciais sítios para a *N*-glicosilação, e quando ocorre uma remoção seletiva deste perfil de glicosilação, através de mutações sítio dirigidas em suas cadeias α ou β , há um aumento da sensibilidade da resposta de células T ao reconhecimento de peptídeo via MHC (KUBALL et al., 2009).

No âmbito da resposta imunológica em câncer, um estudo recente que contou com a colaboração do nosso grupo, demonstrou que células de câncer colorretal utilizam *N*-glicanos ramificados como estratégia de escape do reconhecimento imunológico, instruindo a criação de redes imunossupressoras por meio da inibição de IFN γ (interferon gama). Ao remover essa “máscara” formada por *N*-glicanos ramificados, são expostos resíduos de manose imunogênicos, possibilitando e potencializando o reconhecimento imunológico por células do sistema imunológico que expressam DC-SIGN (receptor de lectina do tipo C presente na superfície dos macrófagos e das células dendríticas). Como resultado, ocorre uma resposta imunológica antitumoral eficaz. Deste modo, este estudo revelou um novo *checkpoint* glico-imunológico em CCR, destacando como a glicoassinatura específica do tumor pode constituir um biomarcador para identificar indivíduos com alto risco de progressão da doença (SILVA et al., 2020). A figura 1.8 ilustra o papel desempenhado por *N*-glicanos ramificados na supressão da resposta imunológica contra o tumor e como esse mecanismo poderia ser utilizado como alvo terapêutico.

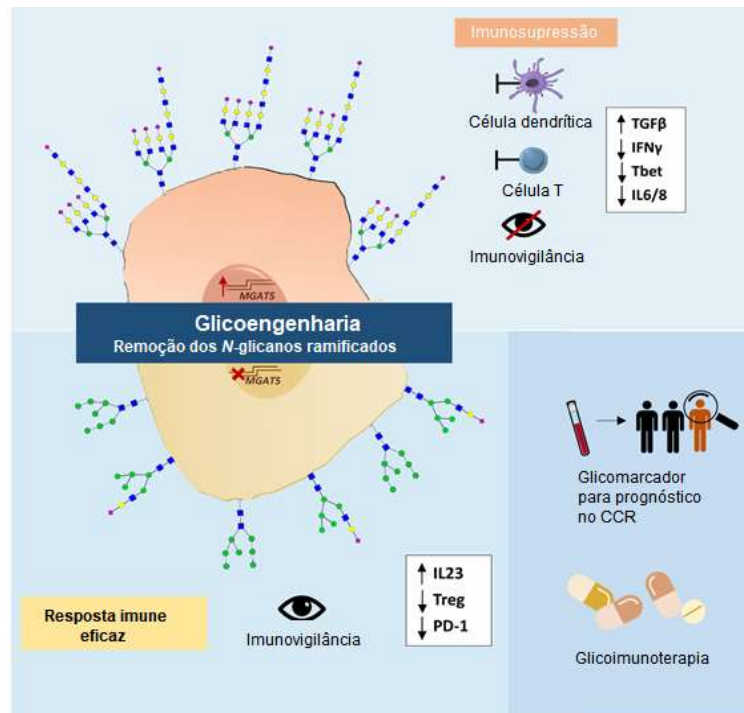


Figura 1.8: N-glicanos ramificados e a resposta imunológica contra o tumor. O gene *MGAT5* é superexpresso em células tumorais, o que leva a um aumento aberrante dos níveis de *N*-glicanos ramificados na superfície celular. Nesta condição observa-se no microambiente um perfil anti-inflamatório evidenciado por altos níveis de TGF β e baixos níveis de IFN γ , IL-6, IL-8 e do fator de transcrição Tbet. Esse cenário contribui para o crescimento tumoral (painel superior). No entanto, quando a expressão de *MGAT5* é silenciada por técnicas de glicoengenharia, as células tumorais não apresentam *N*-glicanos complexos ramificados na superfície. Neste caso, observa-se um perfil mais imunogênico do glicoma das células tumorais, que resulta em um microambiente em que há altos níveis de IL23 e baixos níveis de células PD-1 positivas e de células T-regulatórias (painel inferior). A glicoassinatura pode constituir um alvo terapêutico além de fornecer dados que podem ter valor prognóstico em CCR. IFN γ , interferon gama; Tbet, do inglês *T-cell specific Tbox transcription factor*; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; IL-23, interleucina 23; Treg, linfócitos T reguladores; PD-1, do inglês *programmed cell death 1*. Adaptado de (SILVA et al., 2020)

O mesmo trabalho demonstrou inclusive que tumores gerados pela inoculação de células MC-38 (câncer colorretal murino) em camundongos C57BL/6J *Mgat5*^{-/-} apresentam menor peso e velocidade de crescimento em relação aos que são gerados em C57BL/6J *Mgat5*^{+/+}. Verificou-se também que o tratamento das células MC-38 com kifunensina (inibidor da enzima α -manosidase I que compromete a biossíntese de *N*-glicanos complexos) potencializa a diminuição no peso e a velocidade de crescimento que é observada nos tumores gerados nos camundongos C57BL/6J *Mgat5*^{-/-} (SILVA et al., 2020).

Conforme discutido, a glicosilação aberrante impacta a oncogênese em diversos níveis, e, embora sofra influência de diversos mecanismos, dados recentes sugerem que estes que estão por trás da expressão alterada pode incluir, também, regulação epigenética ou a ação de miRNAs (SCHJOLDAGER et al., 2020). Um estudo revelou que miR-124 tem como alvo o *MGAT5*, inibindo sua expressão, e que a superexpressão gênica desta glicosiltransferase atenua os efeitos inibitórios deste miRNA na proliferação e migração no câncer de mama, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Desta forma, a modulação de *MGAT5* por miR-124 poderia explicar por que a regulação negativa de miR-124 promove o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, o presente estudo verificou apenas a perspectiva da epigenética na supressão da proliferação e metástase nas células de mama tumorais, sendo que a compreensão mais detalhada dos mecanismos requer uma exploração mais aprofundada (YAN et al., 2019). Este papel regulatório de miR-124 também foi relatado em células de adenocarcinoma de pulmão, ao regular a via de FG2/EGFR, em um contexto de quimioresistência mediada por *MGAT5* (CAI et al., 2020).

Ainda neste campo da regulação epigenética, outro estudo verificou em células de câncer de mama e ovário, expostas a condições de hipóxia, que os níveis de *N*-glicanos ramificados, bem como também a expressão de *MGAT5*, poderiam ser modulados através dos níveis de metilação do DNA. Esse cenário promoveria uma maior expressão dos fatores de transcrição *GATA*₂ e *GATA*₃, resultado da diminuição do nível global de metilação do DNA. A hipometilação no tempo de 48h promoveu, concomitantemente, tanto um aumento dos níveis de *N*-glicanos complexos (ramificados e sialilados) como também um aumento na expressão de marcadores de EMT e no potencial migratório, além do aumento de expressão de *MGAT5* (GREVILLE et al., 2020).

Conjuntamente, esses dados evidenciam a importância de *MGAT5* e dos *N*-glicanos complexos ramificados na tumorigênese, entretanto, mais estudos são necessários para compreender de forma mais detalhada o papel que ambos desempenham na aquisição do fenótipo maligno em células de CCR.

1.5 Estudos de análise em larga escala aplicados à glicobiologia do câncer

No estudo do câncer, análises em larga escala da expressão gênica têm sido utilizadas com diversos propósitos, entre eles: caracterização molecular, rastreamento e identificação de biomarcadores ou, até mesmo, como estratégia para melhor compreensão de mecanismos celulares e moleculares relacionados a biologia tumoral. No entanto, ainda são raros os estudos que utilizam essa estratégia no âmbito da glicobiologia do câncer.

No câncer pancreático, com base em dados de RNA-seq provenientes do TCGA, foram identificados seis genes que codificam glicosiltransferases cujas alterações de expressão poderiam estar relacionadas a progressão tumoral (*B3GNT3*, *B4GALNT3*, *FUT3*, *FUT6*, *GCNT3* e *MGAT3*). A partir de uma série de validações, os autores propuseram que *GCNT3* regula negativamente os marcadores de células troncos em HPAF/CD18 (linhagem de adenocarcinoma pancreático humana), além disso, sua inativação promoveu um aumento de migração e invasão. Estes dados obtidos a partir de uma análise global da expressão gênica mostram que esta estratégia poderia auxiliar na melhor compreensão dos processos envolvidos na carcinogênese pancreática (GUPTA et al., 2020).

No CCR, análises direcionadas aos glicanos são escassas. Embora diversos métodos, como ELISA, cromatografia líquida e espectrometria de massa estejam sendo utilizados para analisar de forma mais abrangente os glicanos de superfície celular, algumas desvantagens desses métodos – que incluem baixo rendimento e necessidade de corpo técnico altamente especializado – têm dificultado o uso abrangente dessas metodologias como ferramenta para o aprimoramento do diagnóstico. Neste contexto, algumas metodologias têm se mostrado promissoras, como o sistema de microarray de lectinas, que fornece informações abrangentes sobre o glicoma com alta reprodutibilidade, demandando apenas técnicas bioquímicas básicas (VANDERSCHAEGHE et al., 2010).

Recentemente, dados relevantes têm evidenciado a necessidade de investigações mais detalhadas acerca do glicofenótipo em CCR. Utilizando *array* de lectinas foi possível distinguir os tecidos tumorais dos normais, com sensibilidade de 83% e especificidade de aproximadamente 90% (ZHAO et al., 2018). Outros trabalho

avaliam os níveis de glicanos, a fim de identificar possíveis marcadores preditivos para recorrência de câncer colorretal, uma vez que apesar de existir uma grande busca por possíveis candidatos, muitos não apresentam confiabilidade como fator preditivo para uso na prática clínica (DESCHOOLMEESTER et al., 2010). Atualmente, as glicoproteínas CEA e CA10-9 são frequentemente utilizadas para diagnosticar recidivas ou metástases no CCR (BHATTACHARJYA; AGGARWAL; DAVIDSON, 2006). Nesse contexto, a geração de um painel formado por 45 lectinas, construído com a finalidade de identificar glicobiomarcadores em câncer colorretal, identificou que a positividade para a lectina ABA (Aglutinina de *Agaricus bisporus*) pode ser considerada um marcador preditivo de recorrência. Esta lectina é útil para reconhecer um dissacarídeo formado por Galactose e GalNAc que constitui o antígeno T (*core 1*) de O-glicanos, além de reconhecer GlcNAc em *N*-glicanos de-galactosilados (NAKAMURA-TSURUTA et al., 2006). Além disso, esse mesmo trabalho mostrou aumento dos níveis de *N*-glicanos complexos ramificados positivos para a lectina L-PHA em amostras tumorais, quando estas eram comparadas com as normais (NAKAJIMA et al., 2015).

Por fim, a aplicação de outros métodos em larga escala, como os *microarrays*, podem auxiliar os estudos em glicobiologia do câncer, pois permitem determinar o perfil de expressão gênica através da análise simultânea da expressão de milhares de genes, constituindo assim uma estratégia que independe de pressuposições na escolha dos alvos a serem analisados.

2. Justificativa do estudo

As altas taxas de mortalidade por câncer colorretal são um reflexo da deficiência de estratégias terapêuticas capazes de impedir a recorrência da doença e desenvolvimento de metástase. Embora os avanços na compreensão de mecanismos celulares e moleculares envolvidos com a progressão tumoral estejam contribuindo para o aprimoramento dessas estratégias, o número de pacientes beneficiados ainda é relativamente pequeno, evidenciando a necessidade da busca por novos alvos para a terapia. Desta forma, os estudos no campo da Glicobiologia/Glicômica Funcional têm fornecido dados tanto para melhor compreensão da biologia do tumor quanto para identificação de novos biomarcadores moleculares (baseados em glicanos) que visam aprimorar o diagnóstico, o prognóstico e a estratificação terapêutica de pacientes com câncer colorretal.

3. Objetivo

3.1 Objetivo geral

Investigar o papel de *Mgat5* sobre o perfil global de expressão gênica em adenocarcinoma de cólon, com intuito de identificar mecanismos moleculares pró-tumorais dependentes de *N*-glicanos complexos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc.

3.2 Objetivos específicos

- Rastrear, *in silico*, processos relevantes no CCR, relacionados a *MGAT5*.
- Confirmar a inativação de *Mgat5* após depleção por CRISPR-Cas9.
- Analisar a viabilidade da linhagem celular MC-38 frente a inibição de *Mgat5*.
- Realizar o ensaio de *chiparray* e identificar os genes diferencialmente expressos nas células com depleção de *Mgat5*.
- Rastrear, *in silico*, possíveis correlações entre os genes diferencialmente expressos e *MGAT5*.
- Comparar, *in silico*, a expressão dos genes diferencialmente expressos, entre amostras normais e tumorais e, entre os diferentes estádios do câncer de cólon.
- Avaliar, *in silico*, o impacto da alta e baixa expressão dos genes diferencialmente expressos sobre o desfecho clínico.

4. Materiais e métodos

4.1 Cultura de células

Foram mantidas rotineiramente em cultura células da linhagem MC-38 de adenocarcinoma de colón murino e seus respectivos clones em que há inativação *Mgat5*, os quais foram gerados por *CRISPR-Cas9* em um estudo prévio (Figura 4.1) (SILVA et al., 2020). O cultivo foi realizado a 37° C em atmosfera de 5% de CO₂, utilizando frascos ou placas de cultura, contendo meio *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM - GIBCO), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), penicilina G (100mg/L) e streptomicina (60mg/L) (Invitrogen).

MC38	Clone 1.2
	Referência: AAGTTGTCCTCTCAG-AAGCTGGG
	Alelo1: AAGTTGTCCTCTCAGAAAGCTGGG (inserção)
	Alelo2: AAGTTGTCCTCTCAGA--GCTGGG (deleção)
	Clone 1.4
	Referência: AAGTTGTCCTCTCAGA-AGCTGGG
	Alelo1: AAGTTGTCCTCTCAGA-AA-TGGG (deleção)
	Alelo2: AAGTTGTCCTCTCAGAGCGCTGCG (inserção)
	Clone 1.5
	Referência: AAGTTGTCCTCTCAGAAGCTGGG
	Alelo1: AAGTTGTCCTCTCAGA-GCTGGG (deleção)
	Alelo2: AAGTTGTCCTCTCAGAA--TGGG (deleção)

Figura 4.1: Sequenciamento da região de *Mgat5* editada por *CRISPR-Cas9* em comparação a sequência de DNA referência (MC-38 WT).

4.2 Citometria de fluxo

Para confirmar a inativação de *Mgat5* por citometria de fluxo, as células foram 2x lavadas com PBS, tripsinalizadas (Invitrogen) e centrifugadas a 1500 rpm durante 2 min. Em seguida ao descarte do sobrenadante, o *pellet* foi ressuscitado em 1 mL de PBS e o processo de centrifugação se repetiu. Posteriormente, 100µL de paraformaldeído 4% (diluído em PBS a partir de paraformaldeído 16%) (Electron Microscopy Sciences) foram utilizados para a fixação, em cada condição, durante 8 min. Após uma sequência de centrifugações e lavagens com PBS, a lectina L-PHA (*Phaseolus Vulgaris leucoagglutinin*) (Vector laboratories), a qual reconhece *N*-glicanos complexos tri ou tetra-antenados, com ramificações formadas a partir de

β 1,6-GlcNAc, a uma concentração de 5 μ g/mL, foi adicionada e incubada *overnight* a 4°C. Células não marcadas foram utilizadas a fim de obter controles negativos da lectina, adicionando ao invés desta, BSA 4% (Sigma-Aldrich Co). Logo depois da lavagem do precipitado formado após a nova centrifugação, ressuspendeu-se em 400 μ L de PBS as células, analisando por citometria de fluxo (Acure). A partir dos dados obtidos, geraram-se gráficos em histograma e *dotspot*, com valores das médias e medianas, através do *software* FlowJo.

4.3 Viabilidade Celular

As células foram cultivadas em meio DMEM em placas de 96 poços por 0, 24, 48 e 72h. Posteriormente, lavadas 2x em PBS, para logo após adicionar 10 μ L de brometo tiazolil azul de tetrazólio (MTT) (Sigma-Aldrich Co) em cada poço, seguido de um período de incubação de 2h a 37°C, na ausência de luz. Após o descarte do sobrenadante, os cristais de formazan foram diluídos em 100 μ L de dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich Co.) por um período de 10 min a 37°C, e, em seguida, a placa foi homogeneizada por 3 min. A absorbância de 538nm foi então medida pelo espectrofotômetro modelo Spectra Max 190 spectrophotometer (Molecular Devices).

4.4 Ensaio de Microarranjo (Chiparray) – Affymetrix

4.4.1 Extração de RNA

A extração de RNA total foi realizada pelo RNeasy Mini kit (Qiagen), seguindo as recomendações do fabricante. Sendo assim, as células foram tripsinizadas (confluência de 70%), lavadas em PBS e centrifugadas a 1500 rpm durante 2 min em temperatura ambiente. Em seguida ao descarte do sobrenadante, as células foram ressuspendidas e homogeneizadas em 600 μ L do tampão RLT . Em seguida, foi adicionado um volume igual de etanol a 70%, seguido de imediata homogeneização por pipetagem. Após, 700 μ L desta solução foi transferida para a coluna de extração, centrifugada a 1000 rpm por 15s, em temperatura ambiente, e o eluído descartado. Imediatamente, os 500 μ L restantes foi transferido para a mesma coluna e submetidos a nova centrifugação sob as mesmas condições. Posteriormente, a coluna foi transferida para um novo tubo coletor de 2mL, adicionado 700 μ L do tampão RW1 à coluna de purificação, a fim de lavagem das amostras, seguida de centrifugação a

1000 rpm em temperatura ambiente por 15s, e o eluído, posteriormente descartado. Após, foram adicionados 500 μ L de tampão RPE à coluna, submetendo- as novamente a centrifugação a temperatura ambiente a 1000 rpm por 15 s. Imediatamente ao descarte do eluído, repetiu-se o processo de lavagem e, em seguida, a coluna foi adicionada em um novo tubo coletor, dando um spin por 1 min a fim de garantir que todo tampão RPE tenha sido retirado. Logo após, a coluna foi transferida para um novo tubo coletor de 1,5mL e adicionados 30 μ L de *RNase-free Water* diretamente à coluna, a fim de eluição do RNA, seguida de uma nova centrifugação em temperatura ambiente por 1 min a 1000 rpm. Após a eluição, os RNAs extraídos foram imediatamente acondicionados no gelo e posteriormente armazenados a -80°C.

4.4.2 Quantificação e análise da integridade do RNA

As quantificações dos RNAs foram realizadas no espectrofotômetro do Nanodrop Lite (Thermo Fisher Scientific), no comprimento de onda de 260nm. Como controle de qualidade, foram considerados aceitáveis aqueles RNAs com razão da absorbância 260/280 superiores a 1,8.

Para a análise da integridade dos RNAs utilizamos a plataforma Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies). De acordo com as especificações do fabricante, uma alíquota de 1 μ L de cada amostra foi aplicada no chip Agilent RNA 6000 Nano LabChip® (Agilent Technologies). Somente as amostras com um RIN (do inglês, *RNA Integrity Number*) ≥ 7 foram selecionadas para os ensaios de *Chiparray*.

4.4.3 Chiparray

Para o ensaio de *Chiparray*, em cada amostra, utilizou-se 100 ng de RNA, adicionando 2 μ L de Poly-A controle, obtendo um volume final de 5 μ L. Na primeira etapa do ensaio, foram realizadas as sínteses da primeira fita do cDNA, segunda fita de cDNA e síntese de um cRNA por transcrição *in vitro* de acordo com as instruções do fabricante (ThermoFisher Scientific).

Para a síntese da primeira fita de cDNA, foi adicionado 5 μ L de “First- Strand Master Mix”, e posteriormente, a reação foi incubada a 25° C por 60 min; 42° C por 60 min e 4°C por 2 min no termociclador (MyCycle, Bio-Rad, EUA). Em seguida, para a

síntese da segunda fita de cDNA, foram adicionados 20µL de “Second-Strand Master Mix” à reação e a mesma foi incubada a 16° por 60 min; 65° C por 10 min e 4°C por 2 min. Posteriormente, foram adicionados 30µL do “IVT master mix” para a síntese de cRNA por transcrição *in vitro*. A reação foi incubada a 40°C por 16 horas no termociclador.

O cRNA sintetizado foi purificado de acordo com o protocolo, e quantificado no espectrofotômetro Nanodrop Lite (Thermo Fisher Scientific). Posteriormente, 15 µg deste cDNA purificado foi utilizado para nova síntese de cDNA. Sendo assim, 12 µL do “2nd-Cycle Master Mix” foram adicionados à reação e incubados a 25°C por 10 min; 42°C por 90min; 70°C por 10 min e 4°C por pelo menos 2 min.

A fim de hidrolisar qualquer cRNA remanescente, adicionou-se 4µL de RNase H a cada amostra, incubando a 37°C por 45° min, 95°C por 5 min e 4°C por 2 min. Em seguida, esse novo cDNA sintetizado foi purificado e quantificado no espectrofotômetro. A partir deste momento, o cDNA purificado foi fragmentado e marcado.

Para a fragmentação do cDNA foram utilizados 5,5µg em um volume de 31,2 µL e adicionado 16,8 µL de “Fragmentation Master Mix” em cada amostra, incubando posteriormente a 37°C por 60 min, 93°C por 2 min e 4°C por pelo menos 2 min. Após a fragmentação, 45µL da reação foi transferida para novo tubo. Este cDNA fragmentado foi então marcado adicionando 15µL do “Labeling Master Mix” e incubado a 37°C por 60 min, 70°C por 10 min e 4°C por 2 min. Em seguida, foi adicionada à reação 73µL do mix de hibridização de acordo com as instruções do fabricante. Devido a impossibilidade de realizar o experimento nas instalações do INCA, uma vez que a plataforma Affymetrix encontrava-se com problemas técnicos, as amostras foram armazenadas na solução de hibridização e colocadas em -80°C. A continuação do experimento foi realizada no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), pela Dra. Tatiane Katsue Furuya, do Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO), segundo o protocolo do fabricante. Em São Paulo, a reação foi incubada por 5 min a 99°C e 5 min a 45°C, e, posteriormente, 80 µL de cada amostra foi depositada em cada Chiparray (Clariom S array, mouse). Estes foram colocados em forno de hibridização por 16 horas a 45°C a uma rotação de 60 RPM. Após as 16 horas, os arrays foram lavados e marcados de acordo com as instruções do fabricante

(Thermo Scientific). Em seguida, os arrays foram escaneados utilizando o GeneChip® Scanner 3000 de acordo com as instruções do fabricante (Thermo Scientific).

Os dados obtidos foram analisados no software *Transcriptome Analysis Console* (TAC) (Affymetrix), onde obtivemos a lista dos genes diferencialmente expressos. Como critérios para análises posteriores, utilizamos o *fold change* de 2 como *cut off* para definir superexpressão ou repressão. No intuito de identificar vias de sinalizações e processos biológicos relacionados com os genes diferencialmente expressos, realizamos análise *in silico* utilizando o software Metacore™ (GeneGO).

4.5 Análise *in silico*

4.5.1 Análise comparativa da expressão gênica entre amostras normais e tumorais

Para a análise comparativa foi utilizada a plataforma UALCAN (CHANDRASHEKAR et al., 2017), na qual é possível analisar diversos parâmetros utilizando amostras provenientes do banco de dados TCGA (do inglês *The Cancer Genome Atlas*). As amostras normais e tumorais depositadas no banco de dados de adenocarcinoma de cólon (COAD) foram analisadas quanto à expressão dos genes (*MGAT5*, *GRIA4*, *GADD45A*, *CASP4*, *COL3A1*, *PFKL*, *PGK1*, *VCAN*, *LOX*, *ABCG2*, *SOD2* e *CDKN1A*). Também foi avaliada a expressão dos genes em relação a diferentes estádios do CCR, subtipo histológico e presença de metástase. As diferenças estatísticas foram estimadas a partir do Teste t de Student.

4.5.2 Análises de correlação

A verificação de possíveis correlações lineares entre *MGAT5* e a expressão dos genes de interesse diferencialmente expressos foi realizada através da plataforma GEPIA (TANG et al., 2017) que, assim como UALCAN, também utiliza o banco de dados do TCGA. Dessa forma, as amostras tumorais depositadas nos bancos COAD foram avaliadas por meio de gráficos de correlação que continham em um dos eixos dados da expressão gênica de *MGAT5*, e, no outro eixo, dados de expressão de um dos genes de interesse, obtendo, por fim, o coeficiente de correlação de Pearson.

4.5.3 Análises do desfecho clínico

Ainda fazendo uso do GEPIA, foram analisadas curvas de sobrevida global e a sobrevida livre de doença, por meio da geração de curvas de Kaplan-Meier, utilizando amostras depositadas nos bancos de dados COAD do TCGA, sendo classificadas ou não de acordo com seu perfil molecular (MSS ou MSI-*high* e MSI-*low*). As amostras foram separadas em quartis de expressão, e aqueles pertencentes ao quartil superior (*cut-off* em 75%) foram consideradas alta expressão (*high*), enquanto as pertencentes ao quartil inferior (*cut-off* em 25%) foram consideradas com baixa expressão (*low*).

5 Resultados

5.1 Expressão aumentada de *MGAT5* é frequente em diversos tipos de câncer, inclusive em adenocarcinoma de cólon

Considerando a importância dos *N*-glicanos ramificados na tumorigênese, foi realizada uma investigação *in silico* para verificar os níveis de expressão de *MGAT5* em diversas neoplasias malignas. Diferentes tipos de câncer exibem padrões distintos no que tange à expressão de *MGAT5*, entretanto, majoritariamente, seus níveis de expressão gênica encontram-se aumentados em amostras tumorais em comparação com tecidos normais (Figura 5.1, a-b), inclusive em adenocarcinoma de cólon (Figura 5.1, c).

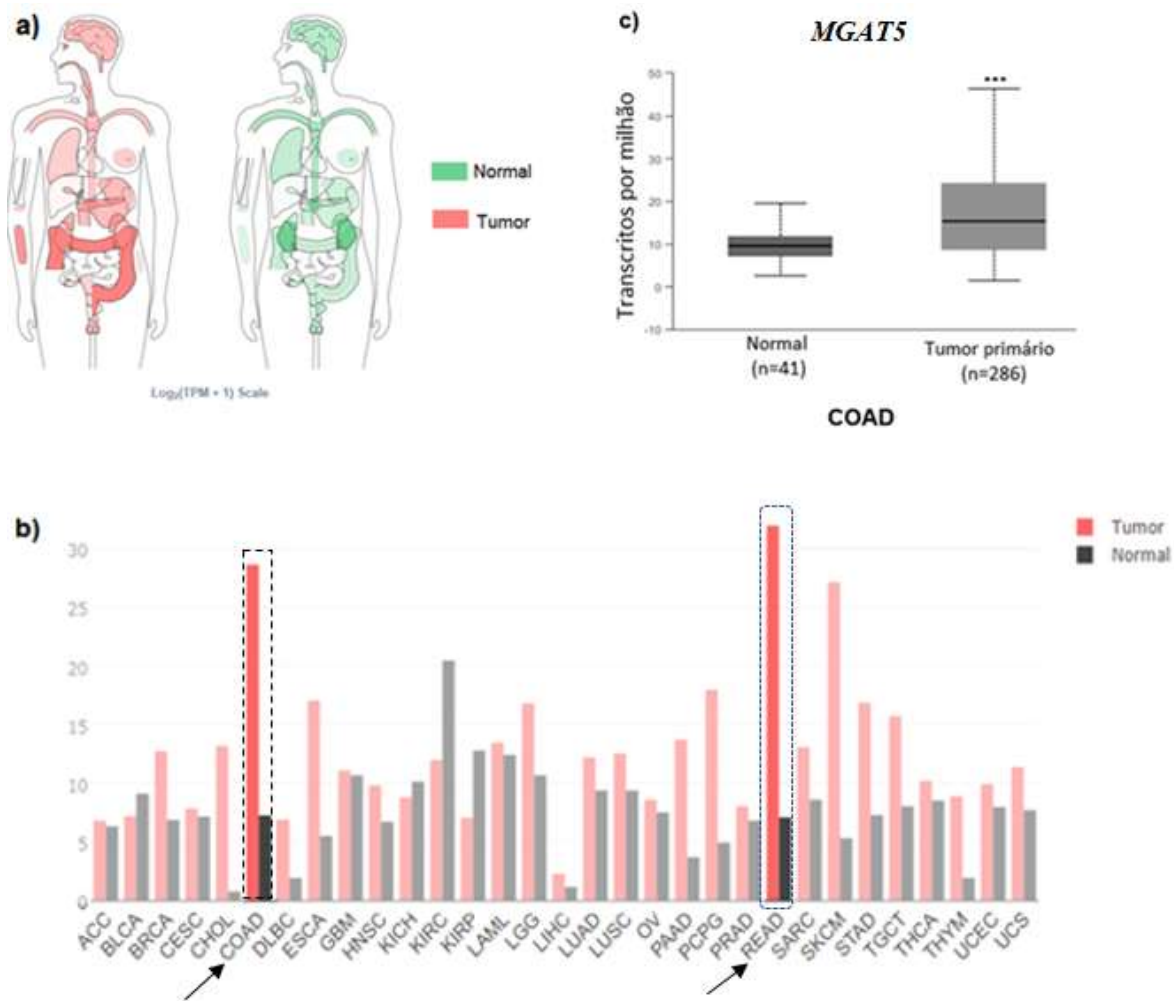


Figura 5.1: Expressão de *MGAT5* entre amostras tumorais e normais (a) Mapa corporal comparando a expressão de *MGAT5* em tumores com a observada em tecidos não tumorais, em que os tons mais escuros retratam maiores níveis de expressão. (b) Histograma representativo da expressão de *MGAT5* em diversos tipos de câncer e em amostras normais. (c) Níveis de expressão de *MGAT5* em amostras não tumorais e de tumor primário depositadas no banco de dados COAD (colon adenocarcinoma) do *The Cancer Genome Atlas*. ***P<0.001 ACC, Adrenocortical carcinoma; BLCA, Bladder Urothelial Carcinoma; BRCA, Breast invasive carcinoma; CESC, Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; CHOL, Cholangio carcinoma; COAD, Colon adenocarcinoma; DLBC, Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma; ESCA, Esophageal carcinoma; GBM, Glioblastoma multiforme; HNSC, Head and Neck squamous cell carcinoma; KICH, Kidney Chromophobe; KIRC, Kidney renal clear cell carcinoma; KIRP, Kidney renal papillary cell carcinoma; LAML, Acute Myeloid Leukemia; LGG, Brain Lower Grade Glioma; LIHC, Liver hepatocellular carcinoma; LUAD, Lung adenocarcinoma; LUSC, Lung squamous cell carcinoma; MESO, Mesothelioma; OV, Ovarian serous cystadenocarcinoma; PAAD, Pancreatic adenocarcinoma; PCPG, Pheochromocytoma and Paraganglioma; PRAD, Prostate adenocarcinoma; READ, Rectum adenocarcinoma; SARC, Sarcoma; SKCM, Skin Cutaneous Melanoma; STAD, Stomach adenocarcinoma; TGCT, Testicular Germ Cell Tumors; THCA, Thyroid carcinoma; THYM, Thymoma; UCEC, Uterine Corpus Endometrial Carcinoma; UCS, Uterine Carcinosarcoma; UVM, Uveal Melanoma.

A expressão gênica de *MGAT5* foi avaliada também de acordo com diferentes subtipos histológicos, status de metástase nodal e estadiamentos. Em todas as condições analisadas os níveis de expressão de *MGAT5* encontram-se aumentados, quando comparados ao que é observado no *pool* de amostras normais (Figura 5.2 a-c). Estes resultados, em conjunto, indicam que *MGAT5* pode desempenhar funções importantes no CCR.

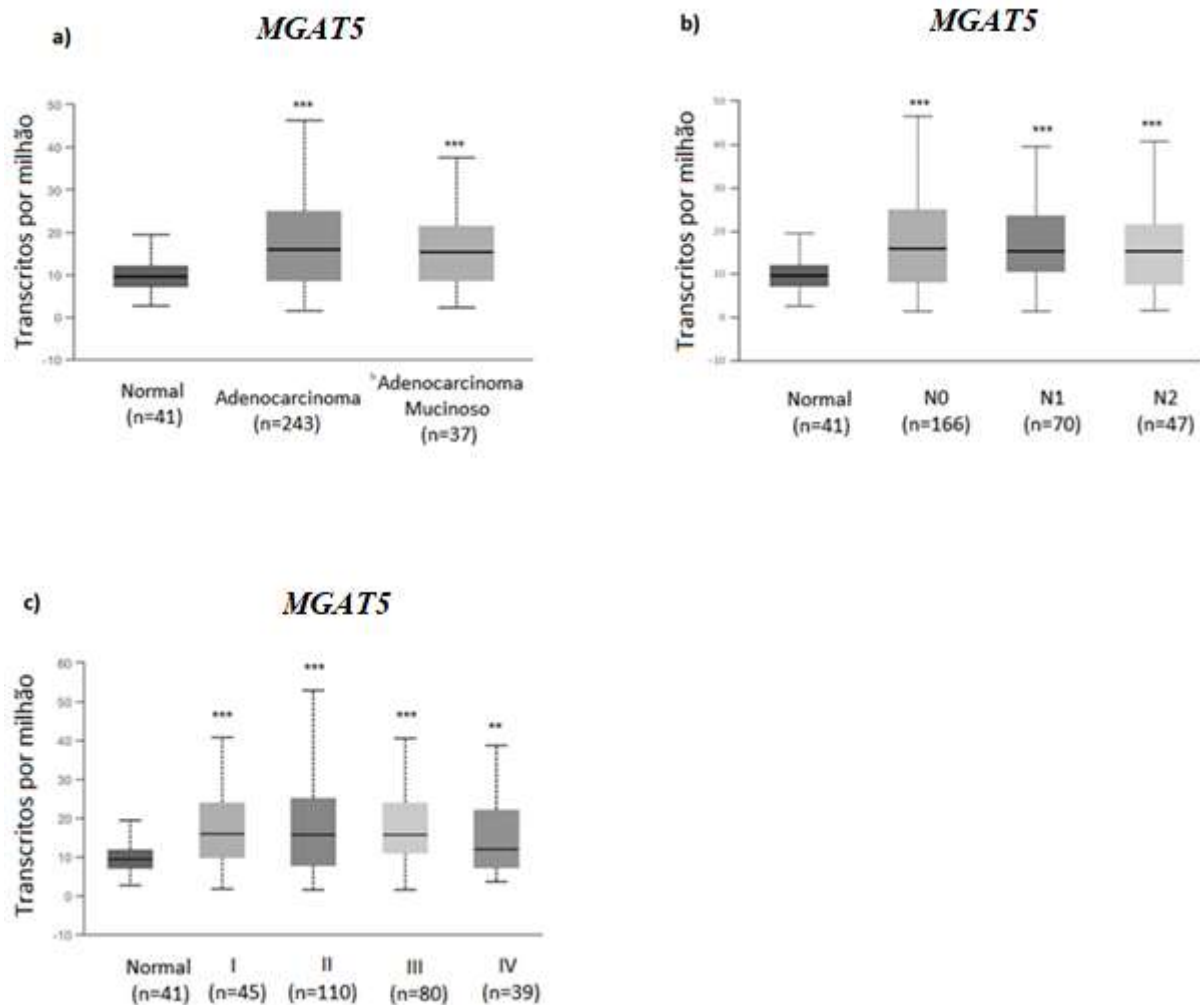
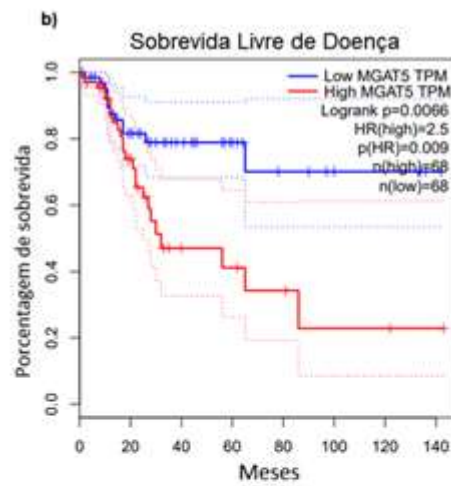
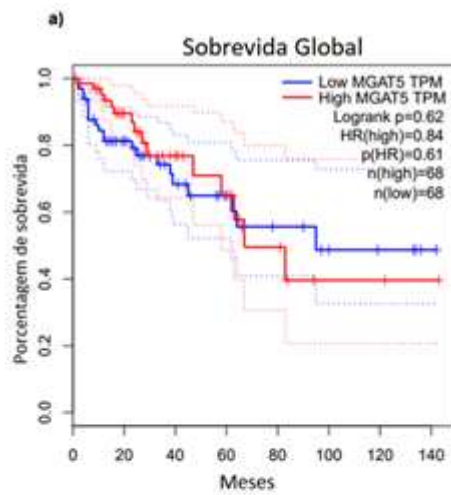


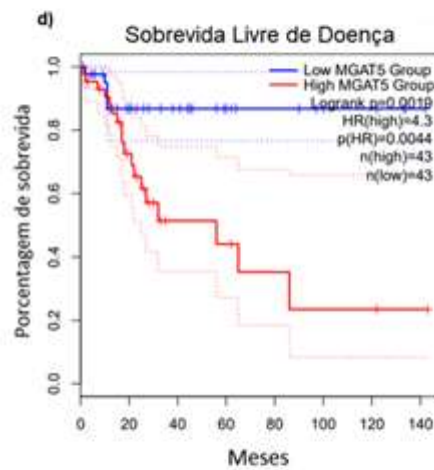
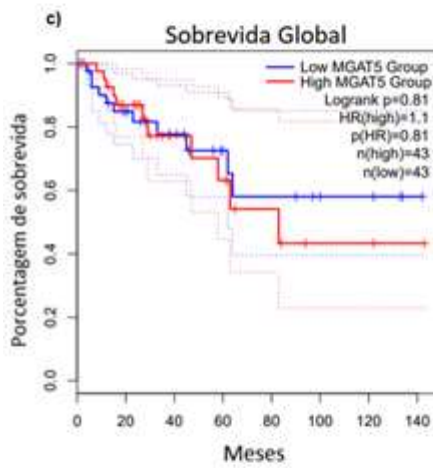
Figura 5.2: Comparação da expressão de *MGAT5* entre amostras normais e amostras de diferentes estadios de adenocarcinoma de cólon. Amostras não tumorais e de tumores provenientes de pacientes em diferentes estadios da doença depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram utilizadas para analisar a expressão de *MGAT5* em relação ao (a) subtipo histológico, (b) presença de metástase nodal e (c) estadiamento do tumor. ** $P < 0.01$ e *** $P < 0.001$. N0 representa amostras que não apresentam metástase linfonodal, N1 aquelas que apresentam de 1 a 3 linfonodos regionais acometidos e N2 as que apresentam 4 a 9 linfonodos regionais acometidos

5.2 Pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam altos níveis de expressão de *MGAT5* tem pior prognóstico em relação a sobrevida livre de doença

Considerando a hipótese de que pacientes que apresentam maiores níveis de expressão de *MGAT5* poderiam apresentar um pior prognóstico, foi analisada *in silico* sua importância na sobrevida global e sobrevida livre de doença. Em relação à sobrevida global, não houve diferença significativa quando foram comparadas amostras com altos ou baixos níveis de expressão de *MGAT5* (Figura 5.3, a). Já a análise da sobrevida livre de doença mostrou que pacientes com alta expressão de *MGAT5* têm um risco 2,5 vezes maior de apresentar uma recaída (Figura 5.3, b). Se os pacientes analisados são estratificados de acordo com seu perfil de regiões de microssatélite (MSI ou MSS), os resultados anteriores se mantêm apenas para aqueles que são MSS (Figura 5.3,c-d), porém, neste caso, os riscos de apresentarem uma recaída aumentam, passando a ser 4,3 vezes maior para aqueles pacientes com alta expressão de *MGAT5*. Em conjunto, estes resultados indicam que a análise da expressão de *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon fornece informações que têm valor prognóstico.



MSS



MSI

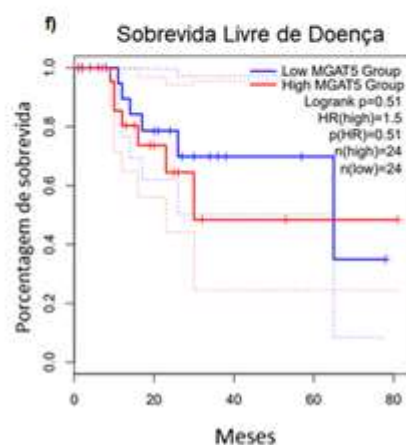
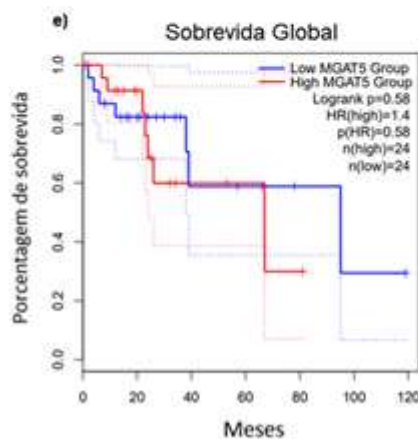


Figura 5.3: Sobrevida global e livre de doença de acordo com os níveis de expressão de *MGAT5*. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas em quartis de expressão,

e aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas como alta expressão (*high*), enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas como baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto dos níveis de expressão de *MGAT5* na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de cólon (a-b). Foram analisadas também amostras com estabilidade (c-d) e instabilidade (e-f) na região de microssatélites. HR, *Hazard Ratio*; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

5.3 Células MC-38 de adenocarcinoma de colón murino que tiveram o gene *Mgat5* inativado não apresentam indícios de estruturas complexas tri ou tetra-antenadas.

A fim de monitorar os níveis de *N*-glicanos ramificados nas células utilizadas no estudo, foi realizado um ensaio de citometria de fluxo utilizando a lectina L-PHA conjugada a fluorocromo. Os clones 1.2 e 1.5 apresentaram marcação similar aos controles negativos (WT L-PHA- e MOCK L-PHA -), evidenciando que estas células não apresentam a estrutura sintetizada por *MGAT5*. Já o clone 1.4 apresentou uma intensidade de fluorescência maior do que os outros dois clones, porém, em nível ainda muito inferiores ao observado nos controles positivos. Desta forma, os resultados confirmam que as células KO *Mgat5* não apresentam níveis detectáveis de *N*-glicanos complexos reconhecidos pela lectina L-PHA.

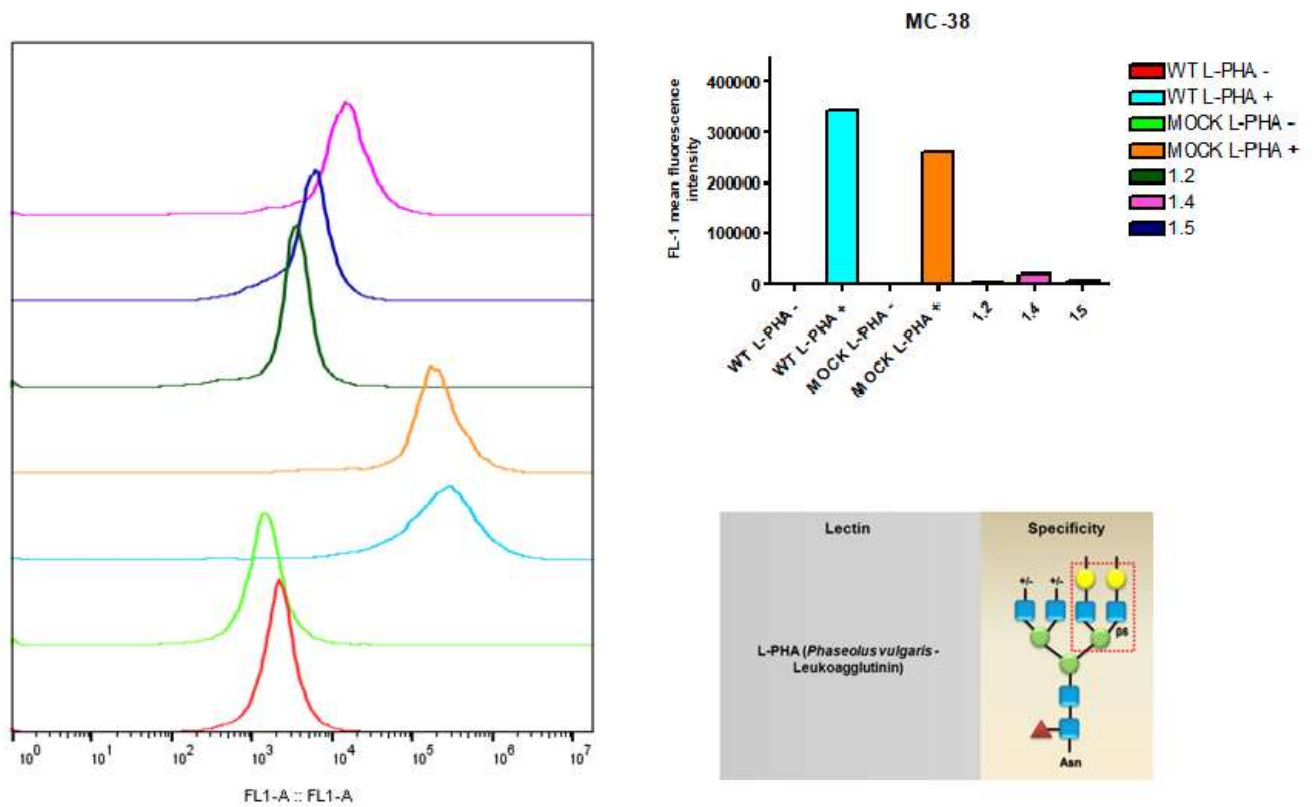


Figura 5.4: Monitoramento da inativação de *Mgat5* nas células MC-38. As células foram tripsinizadas e, para a quantificação de intensidade de fluorescência por citometria de fluxo foi utilizada a lectina específica L-PHA, a qual reconhece *N*-glicanos complexos tri ou tetra-antenados, com ramificações formadas a partir da adição de β 1,6 *N*-acetilglicosamina. Os clones *KO Mgat5* não apresentam indícios dos *N*-glicanos complexos.

5.4 As células *KO Mgat5* apresentam menor taxa de proliferação celular.

Para caracterizar o comportamento das células frente a inativação de *Mgat5*, foram realizados ensaios de MTT e Cristal Violeta. Em ambos se observou que os clones apresentam menores taxas de proliferação celular (Figura 5.5), sendo esta redução mais acentuada para o clone 1.4 quando foram quantificadas por MTT as células metabolicamente ativas (Figura 5.5, a).

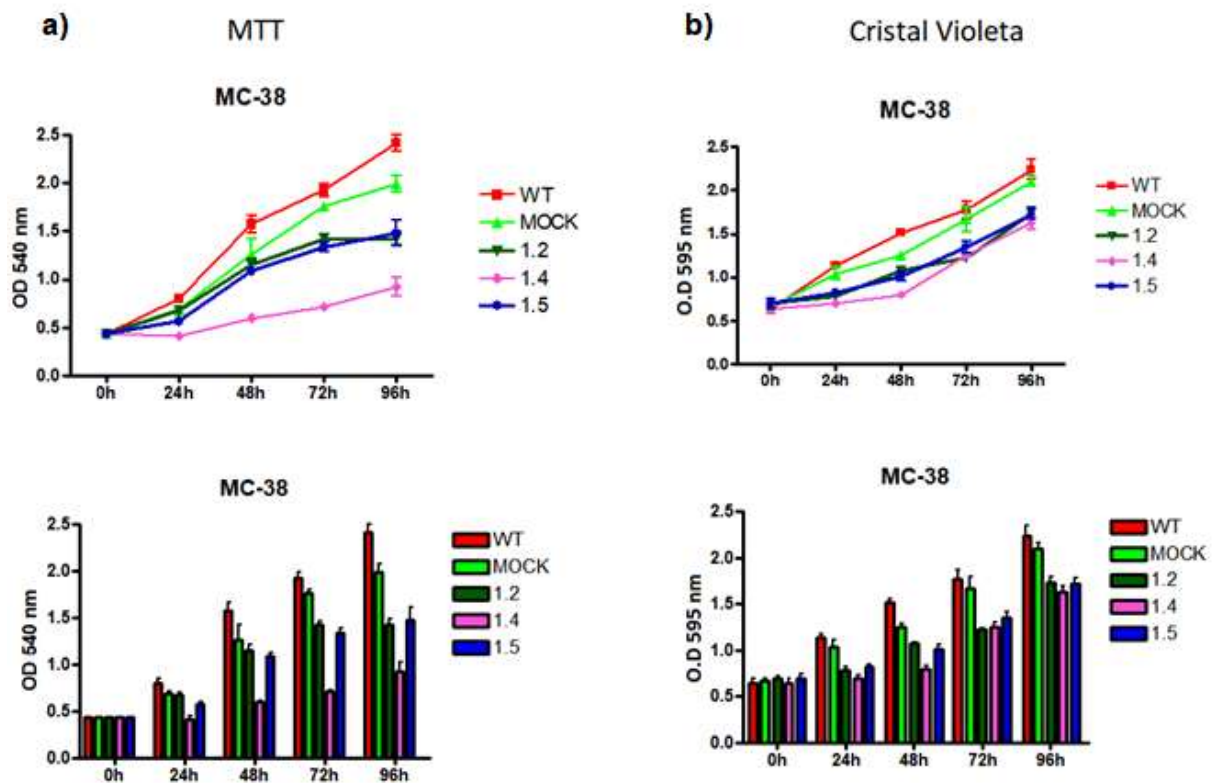


Figura 5.5: Efeito da inativação de *Mgat5* sobre a proliferação celular. O monitoramento da proliferação celular foi realizado através dos ensaio de MTT (a) e cristal violeta (b), nos tempos de 24,48, 72 e 96h, nas células WT, controle MC-38 MOCK e clones MC-38 KO *Mgat5* 1.2; 1.4 e 1.5.

5.5 A inativação de *Mgat5* afeta o perfil global de expressão gênica

Para avaliar os efeitos da inativação de *Mgat5* sobre o perfil global de expressão gênica foi realizado um ensaio de *chiparray*. A lista completa dos genes diferencialmente expressos (três clones comparados ao controle MC-38 MOCK) com *fold change* maior ou igual a 2 está apresentada em anexo (anexo 1, tabelas 1-3), e, representada de forma sucinta na tabela a seguir (tabela 5.1). Em resumo, o clone 1.2 apresentou 1295 genes diferencialmente expressos, sendo 805 genes aumentados e 490 diminuídos. Em relação ao clone 1.4, 1814 genes encontravam-se diferencialmente expressos, destes, 1016 estavam aumentados enquanto 798 estavam diminuídos. Já no clone 1.5 foram observados 1892 genes diferencialmente expressos, sendo destes, 1174 aumentados e 718 diminuídos, quando comparados ao controle MC-38 MOCK.

Tabela 5.1: Tabela total dos genes diferencialmente expressos

MC-38 KO <i>MGAT5</i>	Genes		
	diferencialmente expressos	Expressão aumentada	Expressão diminuída
Clone 1.2	1295	805	490
Clone 1.4	1814	1016	798
Clone 1.5	1892	1174	718

A fim de eliminar possíveis ruídos relacionados a variabilidade existente entre os diferentes clones, foram identificados os genes diferencialmente expressos comuns aos 3 clones, os quais totalizaram 171 genes, conforme observado no Diagrama de Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) (Figura 5.6, a). Dentre esses 171, foram removidos da análise também 26 genes que apresentavam inconsistências em relação a expressão diferencial quando eram comparados os dados provenientes dos 3 clones. Assim, foi possível identificar 145 genes com expressão diferencial consistente que são comuns aos 3 clones (anexo 1, tabela 4) e, desta forma, utilizados como possíveis candidatos para o estudo (Figura 5.6, b).

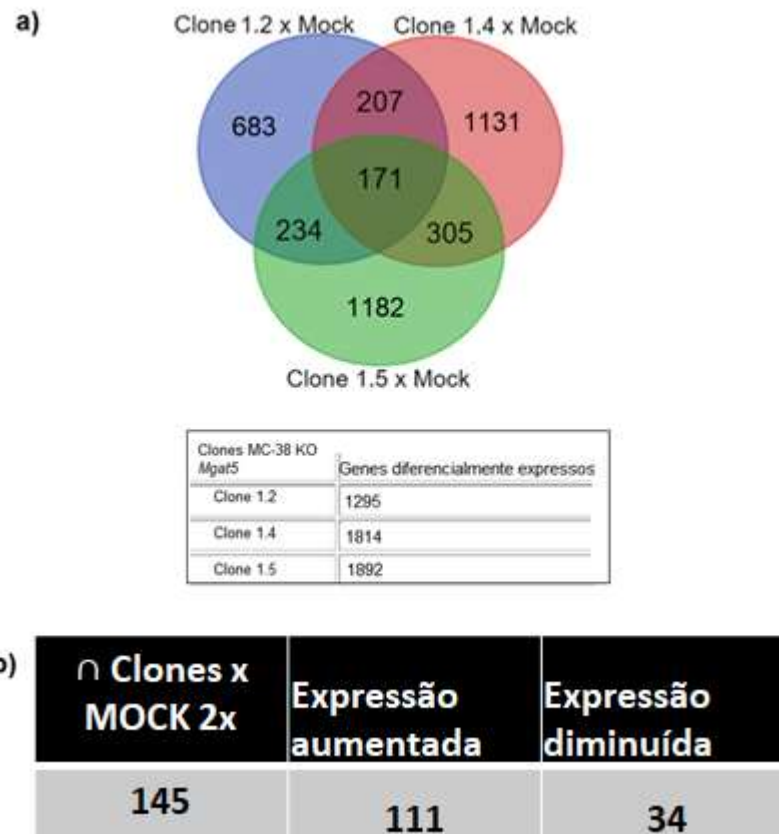


Figura 5.6: Genes diferencialmente expressos nas células MC-38 KO *Mgat5*. Diagrama de Venn ilustrando a interseção entre os genes diferencialmente expressos nos clones (1.2, 1.4 e 1.5), a qual totaliza 171 (a); Tabela indicando a quantidade de genes com expressão aumentada e diminuída comum aos 3 clones (b).

5.6 A inativação de *Mgat5* influencia a expressão de genes relacionados a diferentes vias de sinalização e processos biológicos

Com o propósito de identificar as vias de sinalização e processos biológicos que poderiam ser afetados pela inativação de *Mgat5*, uma análise *in silico* do set de 145 genes foi realizada no *software* MetaCore (GeneGO Inc). Um guia de referência para auxiliar a interpretação das figuras geradas está disponível no anexo 2. As principais vias de sinalização relacionadas com os genes encontrados diferencialmente expressos foram alvos de HIF-1, vias relacionadas a adesão celular e remodelamento da matriz extracelular e estresse oxidativo (Figura 5.7, a) e os processos biológicos relacionados foram degradação do tecido conjuntivo, apoptose e inflamação (Figura 5.7, b).

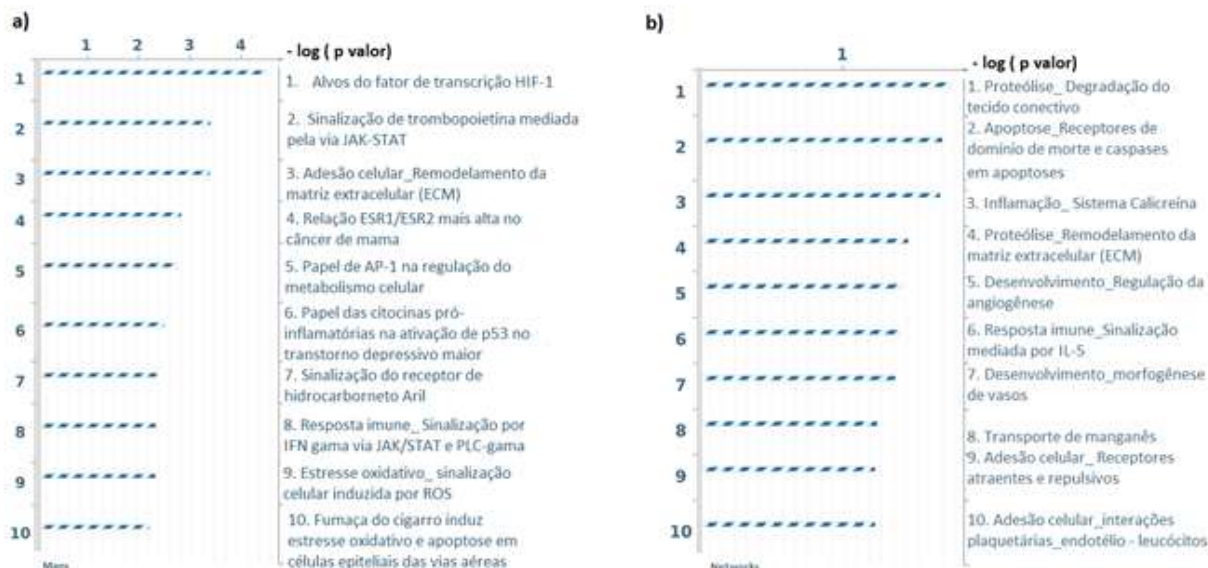


Figura 5.7: Ranqueamento dos principais grupos de importância biológica possivelmente afetados pela inativação de *Mgat5* a partir da análise do set de 145 genes diferencialmente expressos realizada no software MetaCore. 10 principais vias de sinalização(a); 10 principais processos biológicos (b).

Na via mediada pelo fator de transcrição HIF-1 (do inglês *Hypoxia-inducible factor 1*), foram encontrados 6 genes alterados, sendo dois com expressão aumentada, *CDKN1a* (*Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A*, que codifica a proteína p21) e *ABCG2* (*ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2*), e quatro com expressão diminuída *PFKL* (*Phosphofructokinase, liver, B-type*), *PGK1* (*Phosphoglycerate kinase 1*), *LOX* (*Lysyl oxidase*) e *NPM1* (*Nucleophosmin 1*) (Figura 5.8).

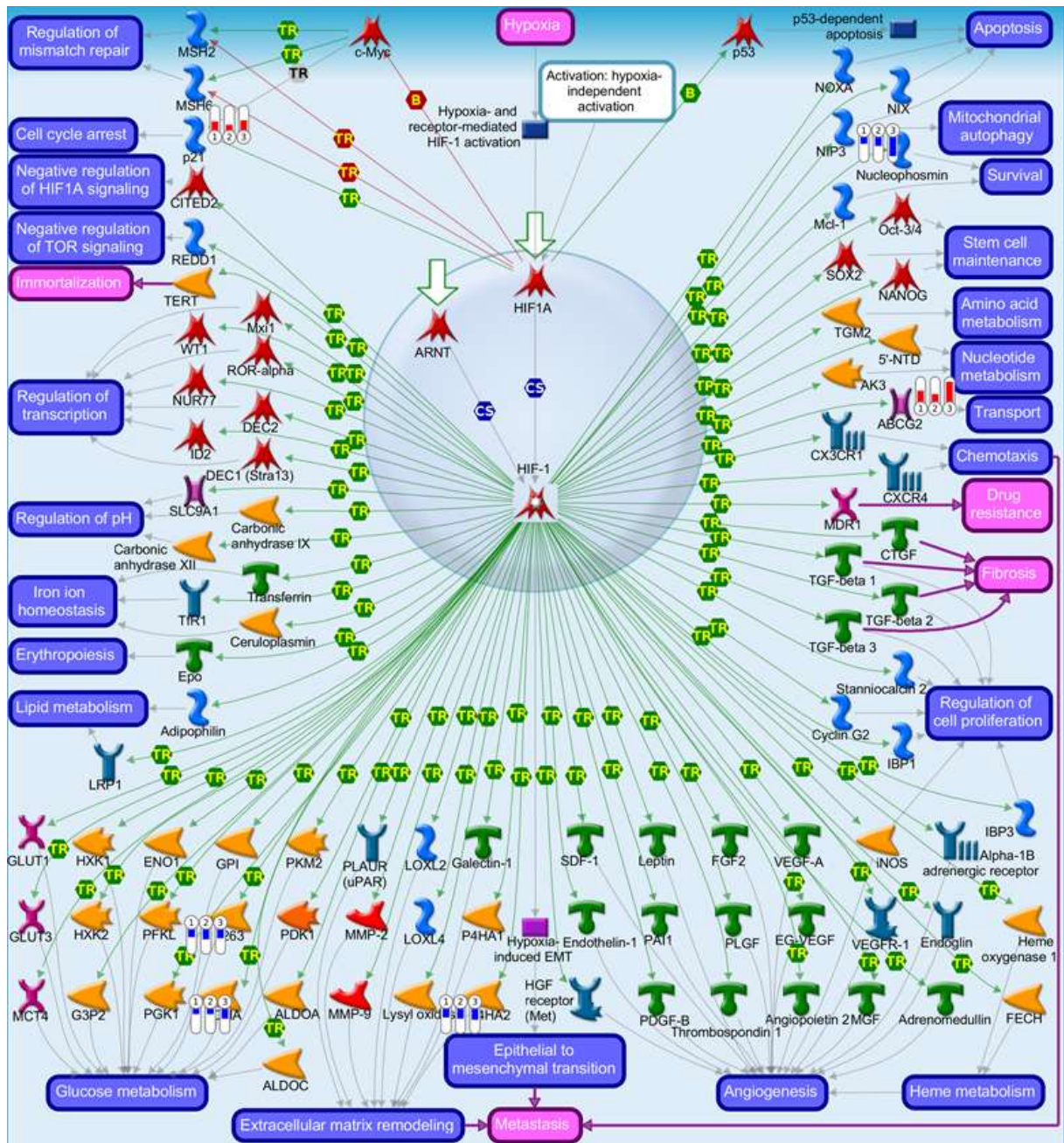


Figura 5.8: Alvos de HIF-1 possivelmente afetados pela inativação de *Mgat5*. Análise *in silico* usando *MetaCore* software. A presença de termômetros indica genes diferencialmente expressos que pertencem ao set de 145 genes. Termômetros indicam também o tipo de expressão diferencial observada, quando vermelhos representam expressão aumentada, e, quando azul, expressão diminuída.

Considerando a importância de *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc na dinâmica das interações célula-célula e célula-matriz, sobretudo no contexto do câncer, foram rastreados alvos relacionados às vias de adesão celular e remodelamento da matriz extracelular que estivessem diferencialmente expressos no

set de 145 genes. Desta forma, foram encontrados quatro genes alterados, sendo dois com expressão aumentada, *PLAT* (*Plasminogen activator, tissue*) e *MMP-12* (*Matrix Metallopeptidase 12*) e dois com expressão diminuída, *COL3A1* (*Collagen type III alpha 1 chain*) e *VCAN* (*Versican*) (Figura 5.9).

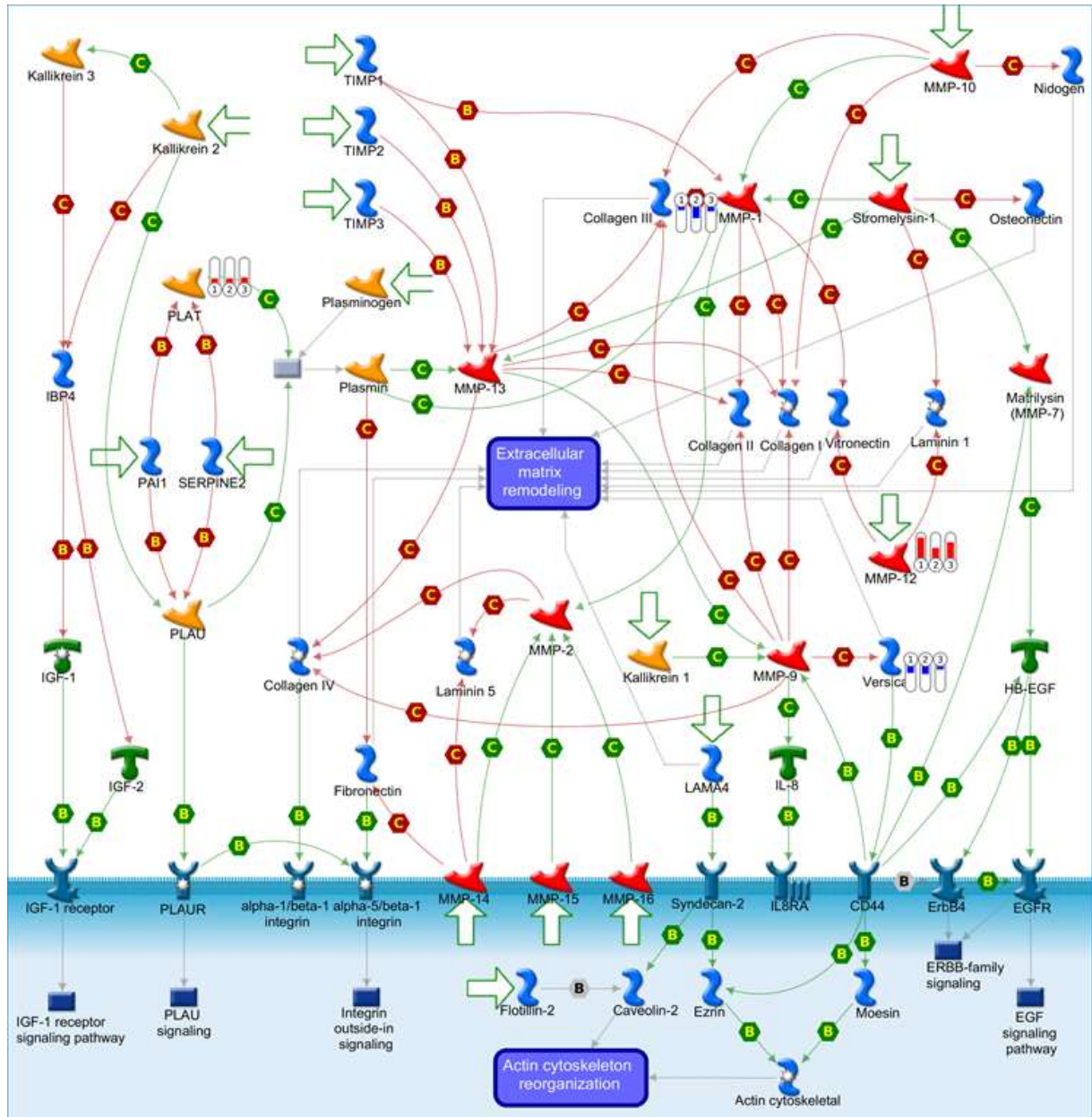


Figura 5.9: Vias relacionadas a adesão celular e remodelamento da matriz extracelular possivelmente afetadas pela inativação de *Mgat5*. Análise *in silico* usando *MetaCore* software. A presença de termômetros indica genes diferencialmente expressos que pertencem ao set de 145 genes. Termômetros indicam também o tipo de expressão diferencial observada, quando vermelhos representam expressão aumentada, e, quando azuis, expressão diminuída.

5.7 Reguladores chave podem ser determinantes para a o perfil de expressão gênica observado após a inativação de *Mgat5*

Utilizando o mesmo set de 145 genes no software *MetaCore*, foram identificados possíveis reguladores chave das variações de expressão observadas no set de 145 genes. Esses reguladores são fatores de transcrição capazes de influenciar os genes pertencentes ao set. Dentre os 30 mais significativos (anexo 3, tabela 5), destaca-se o FOXP3 (Figura 5.10).

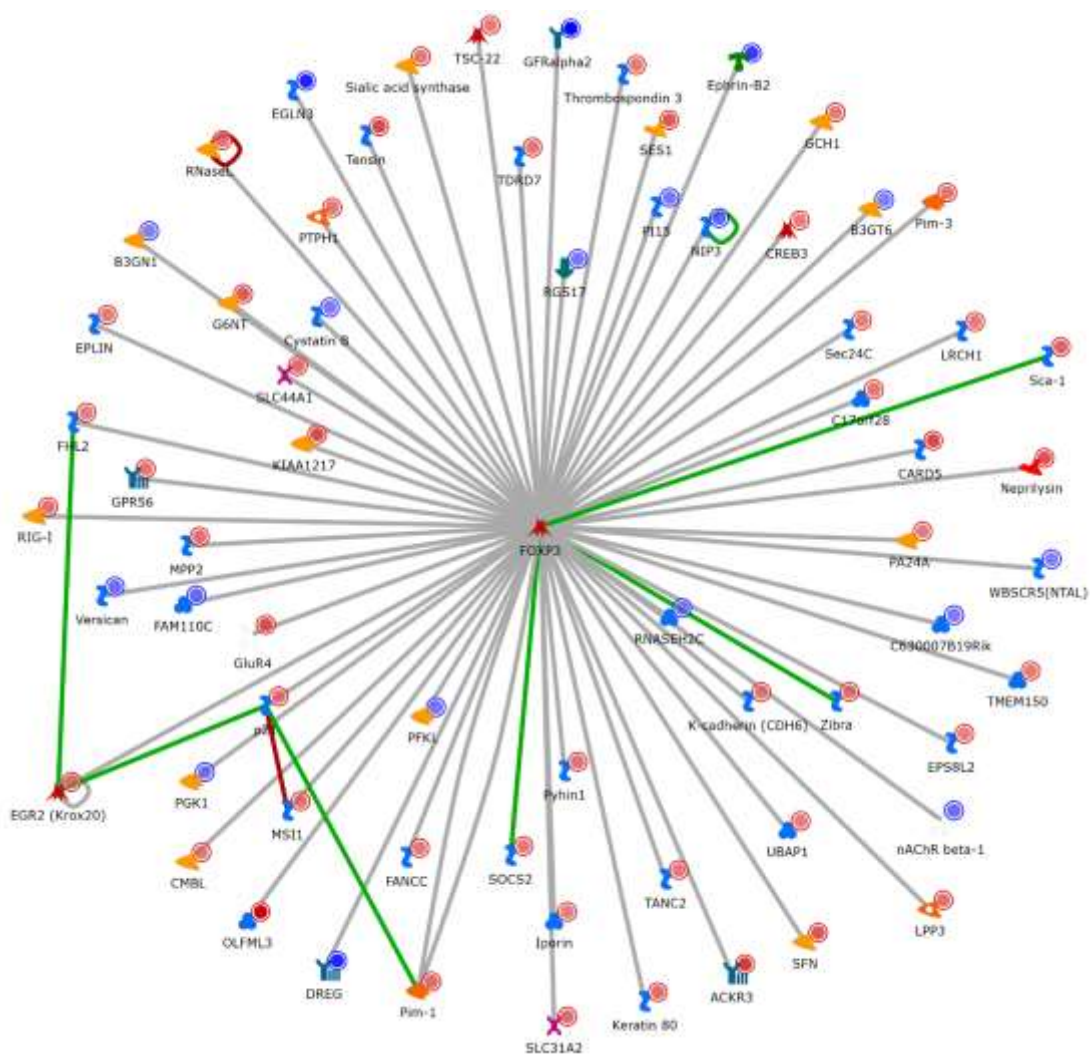


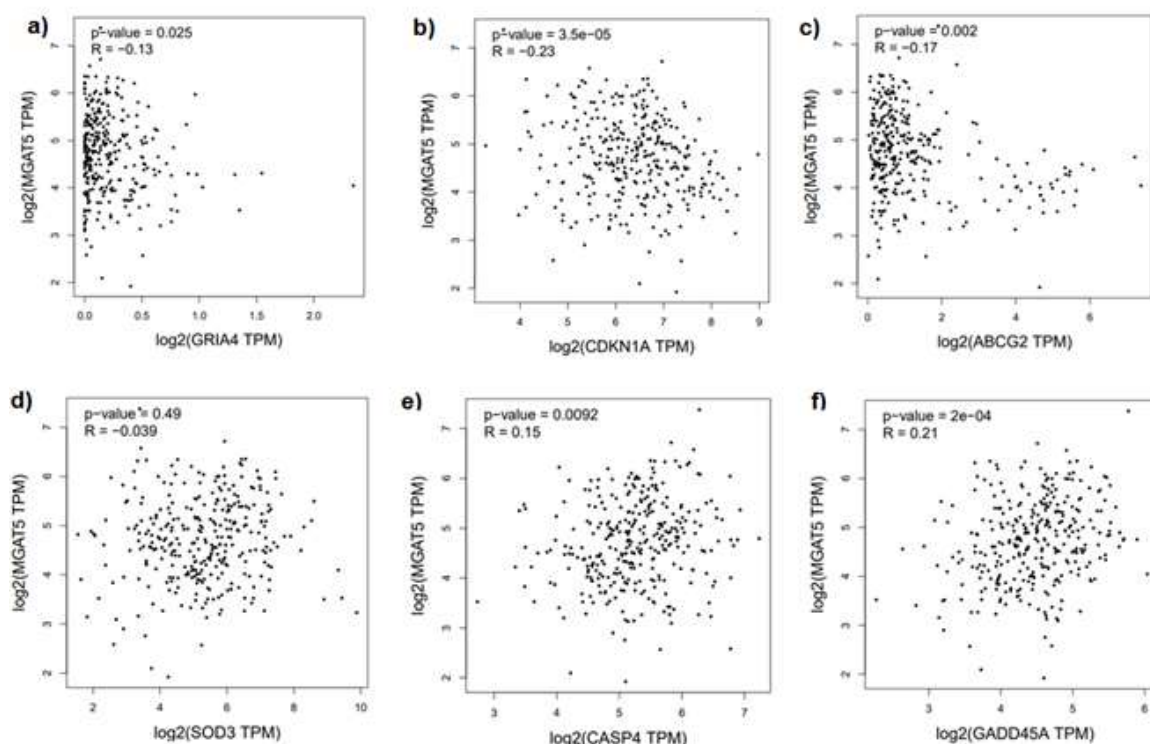
Figura 5.10: Análise dos reguladores chave relacionados ao set de 145 genes diferencialmente expressos. Os círculos indicam genes diferencialmente expressos; quando vermelhos, apontam expressão aumentada e quando azuis, expressão diminuída.

5.8 Investigação *in silico* da correção linear entre a expressão de genes diferencialmente expressos e a expressão de *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon

Com base nas informações obtidas – e considerando que nas *networks* e vias significativamente alteradas destacaram-se também genes relacionados tanto com o controle da proliferação/morte celular (p. ex. *CASP4*, caspase-4 e *GADD45A*, *growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha*) quanto com o estresse oxidativo (p. ex. *SOD3*, *superoxide dismutase 3*) – foi gerado um *subset* de 11 genes para investigar *in silico* possíveis correlações entre a expressão desses genes e a expressão de *MGAT5* em dados provenientes de amostras de adenocarcinoma de cólon. Assim, os genes escolhidos para compor o *subset* foram 6 que apresentavam expressão aumentada (*GRIA4*, *SOD3*, *ABCG2*, *CDKN1A*, *GADD45A* e *CASP4*) e 5 em que a expressão se encontrava diminuída (*VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1*).

A investigação *in silico* da correlação entre a expressão dos genes do *subset* e a expressão de *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon foi realizada utilizando a plataforma GEPIA. Conforme ilustra a figura 5.11, a maioria dos genes do *subset* que foram associados a um aumento de expressão quando da inativação de *Mgat5* nas células MC-38 apresentaram uma correlação negativa com *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Porém houve duas exceções, pois os genes *CASP4* e *GADD45A* apresentaram correlação positiva com *MGAT5*. Já aqueles genes em se observou expressão diminuída após KO *Mgat5*, apresentaram uma correlação positiva (figura 5.12).

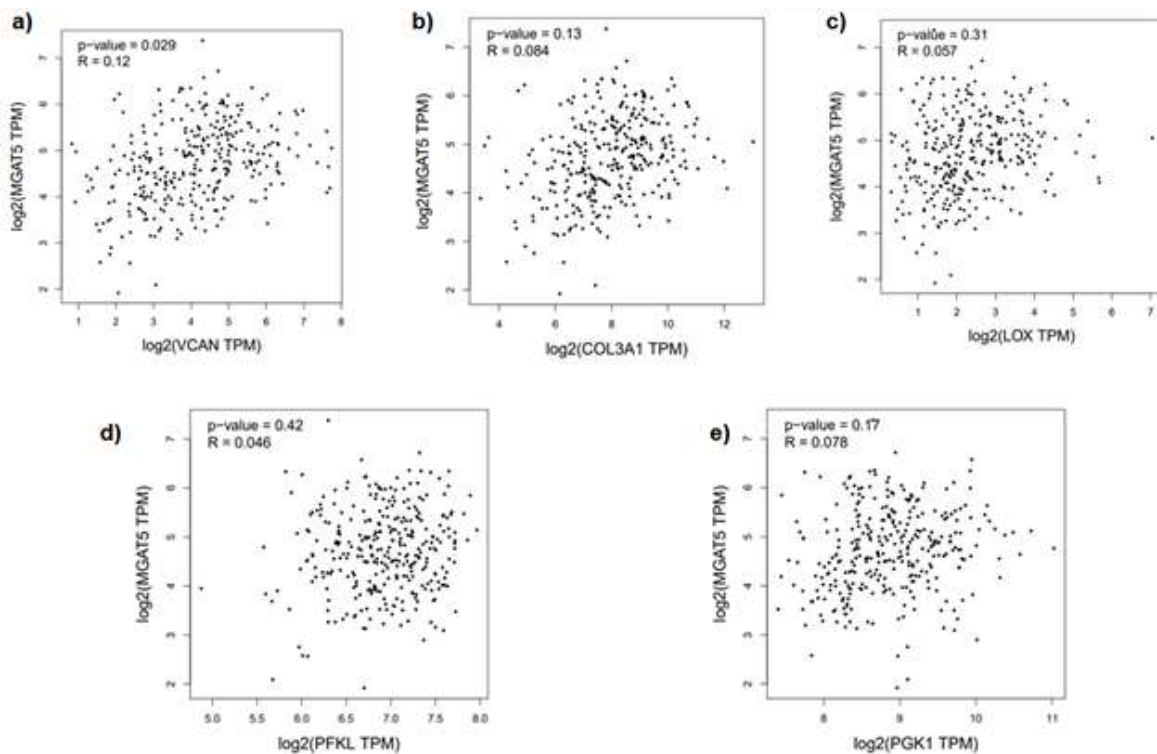
Estes dados indicam que os resultados obtidos pela análise por *chiparray*, majoritariamente, corroboram com os dados *in silico* descritos para adenocarcinoma de cólon, sugerindo assim que os dados obtidos *in vitro* possam ter uma correspondência com o que se observa em amostras de pacientes.



g)

Correlações testadas	Coefficientes de correlação (r)	P valor
MGAT5 x GRIA4	-0,13	0,025
MGAT5 x CDKN1A	-0,23	3,5e-05
MGAT5 x ABCG2	-0,17	0,002
MGAT5 x SOD3	-0,039	0,49
MGAT5 x CASP4	0,15	0,0092
MGAT5 x GADD45A	0,21	2e-04

Figura 5.11: Análises de correlação entre os níveis de expressão de diferentes genes com sua expressão aumentada (*GRIA4*, *SOD3*, *ABCG2*, *CDKN1A*, *GADD45A* e *CASP4*) e os níveis de expressão de *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Utilizando a plataforma GEPIA, dados de 316 amostras oriundas do banco COAD do TCGA foram utilizados para gerar gráficos de correlação entre diferentes genes com *MGAT5*. (a) Indica correlação com *GRIA4*; (b) indica correlação com *CDKN1A*; (c) indica correlação com *ABCG2*; (d) indica correlação com *SOD3*; (e) indica correlação com *CASP4*; (f) indica correlação com *GADD45A*. (g) tabela resumando as análises de correlação. R, coeficiente de correlação de Pearson.



f)

Correlações testadas	Coefficientes de correlação (r)	P valor
<i>MGAT5 x VCAN</i>	0,12	0,029
<i>MGAT5 x COL3A1</i>	0,084	0,13
<i>MGAT5 x LOX</i>	0,057	0,31
<i>MGAT5x PFKL</i>	0,046	0,42
<i>MGAT5x PGK1</i>	0,078	0,17

Figura 5.12: Análises de correlação entre os níveis de expressão de diferentes genes com sua expressão diminuída (*VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL*, *PGK1*) e os níveis de expressão de *MGAT5* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Utilizando a plataforma GEPIA, dados de 316 amostras oriundas do banco COAD do TCGA foram utilizados para gerar gráficos de correlação entre diferentes genes com *MGAT5*. (a) Indica correlação com *VCAN*; (b) indica correção com *COL3A1*; (c) indica correlação com *LOX*; (d) indica correlação com *PFKL*; (e) indica correlação com *PGK1*; (f) tabela resumindo as análises de correlação. R, coeficiente de correlação de Pearson.

5.9 Análises *in silico* do perfil de expressão dos genes do *subset* em tecido normal e em amostras de pacientes com adenocarcinoma de cólon

Análises *in silico* foram realizadas através da plataforma UALCAN, que utiliza dados provenientes de amostras de tecido não tumoral (“normal”) e de tumores de cólon depositadas no banco COAD do TCGA, utilizando o subset de 11 genes. Desta forma, conforme retratado na ilustração a seguir, foi possível verificar que há uma diminuição significativa na expressão de *GRIA4*, *CDKN1a* e *ABCG2* e um aumento significativo de *SOD3* e *CASP4* em amostras de tumor primário de cólon quando comparadas com amostras não tumorais. E, em relação a *GADD45a*, não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 5.13).

Já em relação aos genes associados a níveis diminuídos de expressão após a inativação de *Mgat5* em células MC-38, foi possível observar que, com exceção de *PFKL* que apresentou uma menor expressão em câncer de cólon, todos os demais (*VCAN*, *COL3A1*, *LOX* e *PGK1*) apresentaram um aumento significativo dos níveis de expressão em amostras de tumores primários em comparação com amostras não tumorais (Figura 5.14). Em suma, estes dados sugerem que é possível traçar um paralelo entre as observações *in vitro* a respeito dos efeitos da inativação de *Mgat5* com o que é observado em amostras de pacientes com adenocarcinoma de cólon.

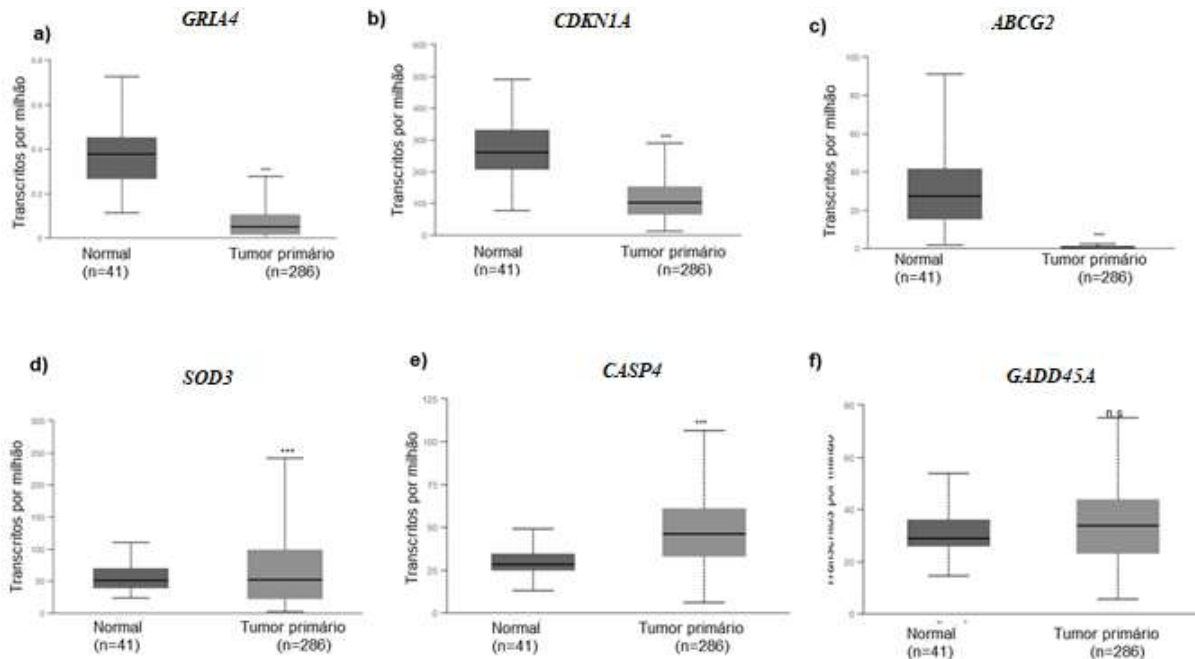


Figura 5.13: Diferenças nos níveis de expressão dos genes com sua expressão aumentada (*GRIA4*, *SOD3*, *ABCG2*, *CDKN1A*, *GADD45A* e *CASP4*) entre amostras normais e amostras de tumor primário de cólon. Amostras não tumorais e de tumor primário depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram utilizadas para comparar as diferenças na expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1a*, (c) *ABCG2*, (d) *SOD3*, (e) *CASP4*, (f) *GADD45A*. Os gráficos representam a mediana e a diferença interquartis e o número de amostras avaliadas em cada grupo é indicado entre parênteses. *** $P < 0.001$, n.s., *Not Statistically Significant*.

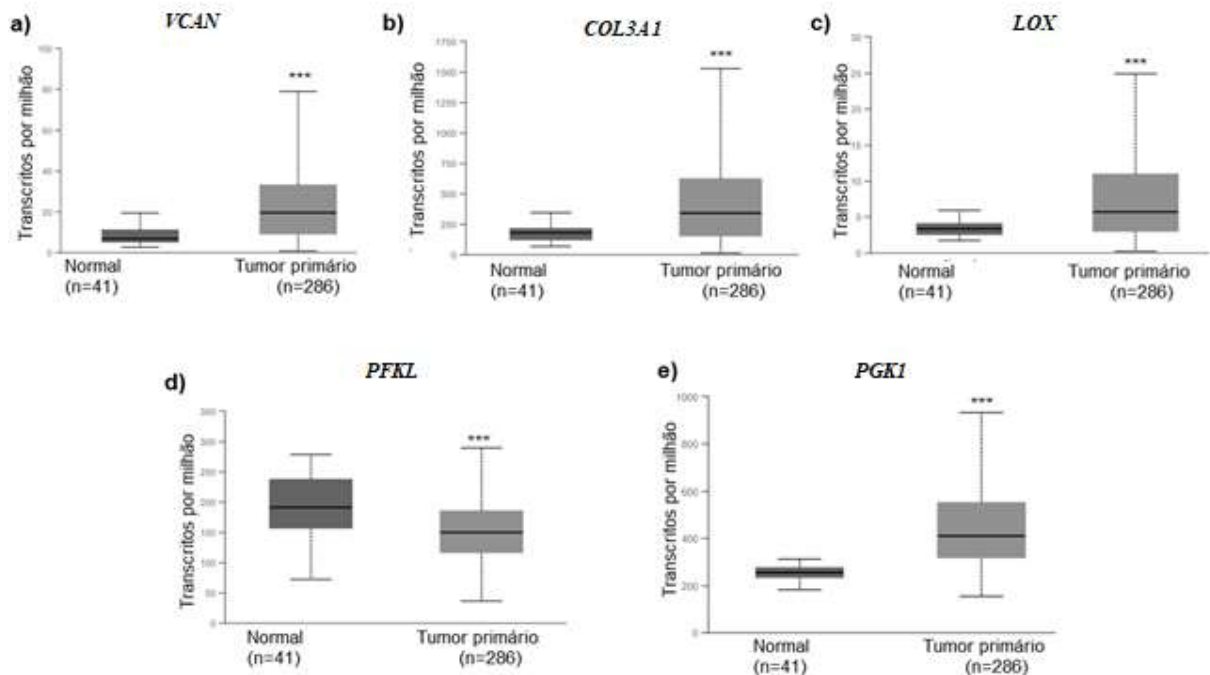


Figura 5.14: Diferenças nos níveis de expressão dos genes com sua expressão diminuída (*VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1*) entre amostras normais e amostras de tumor primário de cólon. Amostras não tumorais e de tumor primário depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram utilizadas para comparar as diferenças na expressão de (a) *VCAN*, (b) *Col3a1*, (c) *LOX*, (d) *PFKL*, (e) *PGK1*. Os gráficos representam a mediana e a diferença interquartis e o número de amostras avaliadas em cada grupo é indicado entre parênteses. *** $P < 0.001$.

Com o intuito de averiguar se as mudanças na expressão desses genes ocorriam em algum momento específico da progressão tumoral, as amostras tumorais foram então separadas por estadiamento, tendo sido analisados apenas os genes que apresentaram alterações significativas na comparação entre tecido tumoral e o tecido não tumoral. Em relação às análises relativas aos genes associados a um aumento de expressão após a inativação de *Mgat5*, foi observado que os níveis de expressão de *GRIA4*, *CDKN1A* e *ABCG2* se encontram diminuídos ao longo de toda a progressão da doença, enquanto *CASP4*, apresenta níveis aumentados. Por outro lado, verificou-se que a expressão de *SOD3* não é uniforme ao longo da progressão, pois nos estádios I e II há uma diminuição, e no III um aumento, enquanto no IV não foi observada variação estatisticamente significativa. Verificou-se também, através da comparação entre os diferentes estádios, que há uma diminuição significativa nos níveis de expressão de *GRIA4* do I para o III, indicando um possível papel na progressão e metástase (Figura 5.15).

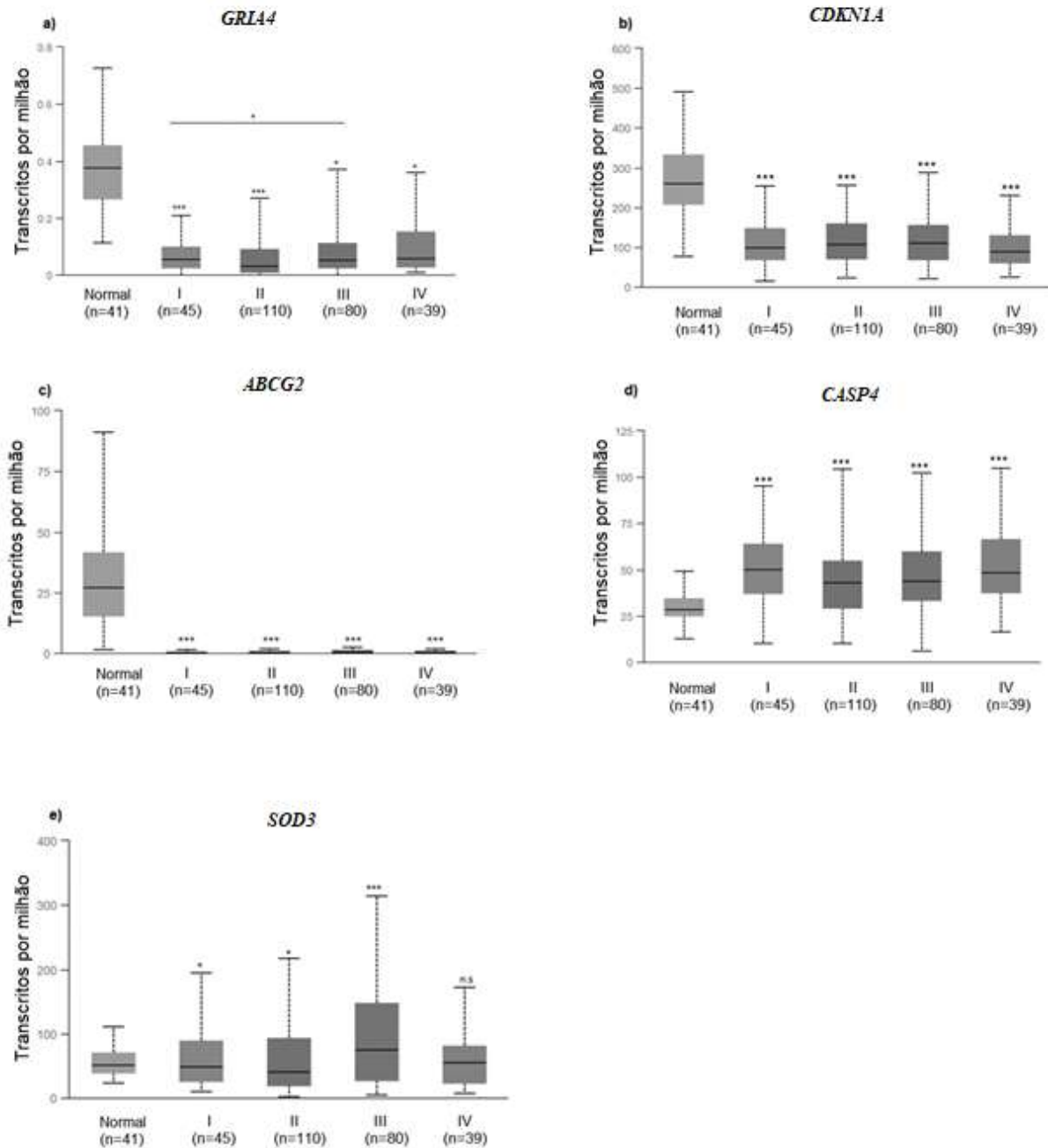


Figura 5.15: Comparação da expressão de genes com sua expressão aumentada (*GRIA4*, *CDKN1A*, *ABCG2*, *CASP4* e *SOD3*) entre amostras normais e amostras de diferentes estádios de adenocarcinoma de cólon. Amostras não tumorais e de tumores provenientes de pacientes em diferentes estádios da doença (I, II, III e IV) depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram utilizadas para analisar a expressão de (a) *GRIA4* (b) *CDKN1A* (c) *ABCG2* (d) *CASP4* (e) *SOD3*. **P<0.01 e ***P<0.001.

Posteriormente, foram realizadas análises relativas aos genes associados a diminuição dos níveis de expressão após a inativação de *Mgat5*, e, observou-se que *VCAN*, *COL3A1*, *LOX* e *PGK1* encontram-se com expressão aumentadas ao decorrer

de toda a progressão da doença, no entanto, os níveis de *PFKL* encontram-se diminuídos. Além disso, quando realizamos uma comparação entre os estádios, tanto *VCAN* quanto *LOX* apresentam um aumento de suas expressões, do I ao III, sugerindo, assim, um possível papel de ambos na progressão tumoral e metástase (Figura 5.16).

Levando em consideração tanto a tendência de aumento na expressão *COL3A1*, do estádios II para o III, quanto o aumento estatisticamente significativo na expressão de *VCAN* e *LOX* do estádio I para o III, foram avaliados os níveis de expressão de tais genes de acordo com o grau de acometimento linfonodal. Para isso, as amostras foram classificadas de N0 a N2, em que N0 representam aquelas que não apresentam metástase linfonodal, N1 aquelas que apresentam de 1 a 3 linfonodos regionais acometidos e N2 aquelas que apresentam de 4 a 9 linfonodos regionais acometidos. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa nos níveis de expressão destes genes quando são comparados diferentes graus de acometimento linfonodal (Figura 5.17, a-c). Por outro lado, entre os genes que sofreram aumento em suas expressões após a inativação de *Mgat5*, conforme ilustrado na figura 5.15 observou-se que houve uma diminuição significativa de *GRIA4* do estádio I para o III, dessa forma, os níveis de expressão deste gene foram analisados de acordo com a quantidade de linfonodos acometidos. Os resultados mostraram que, não há diferença estatística nos níveis de expressão de *GRIA4* entre as amostras com diferentes graus de acometimento linfonodal (Figuras 5.17, d). Em suma, esses resultados levantam a possibilidade de que *GRIA4* possa ter um efeito protetor na disseminação de metástases.

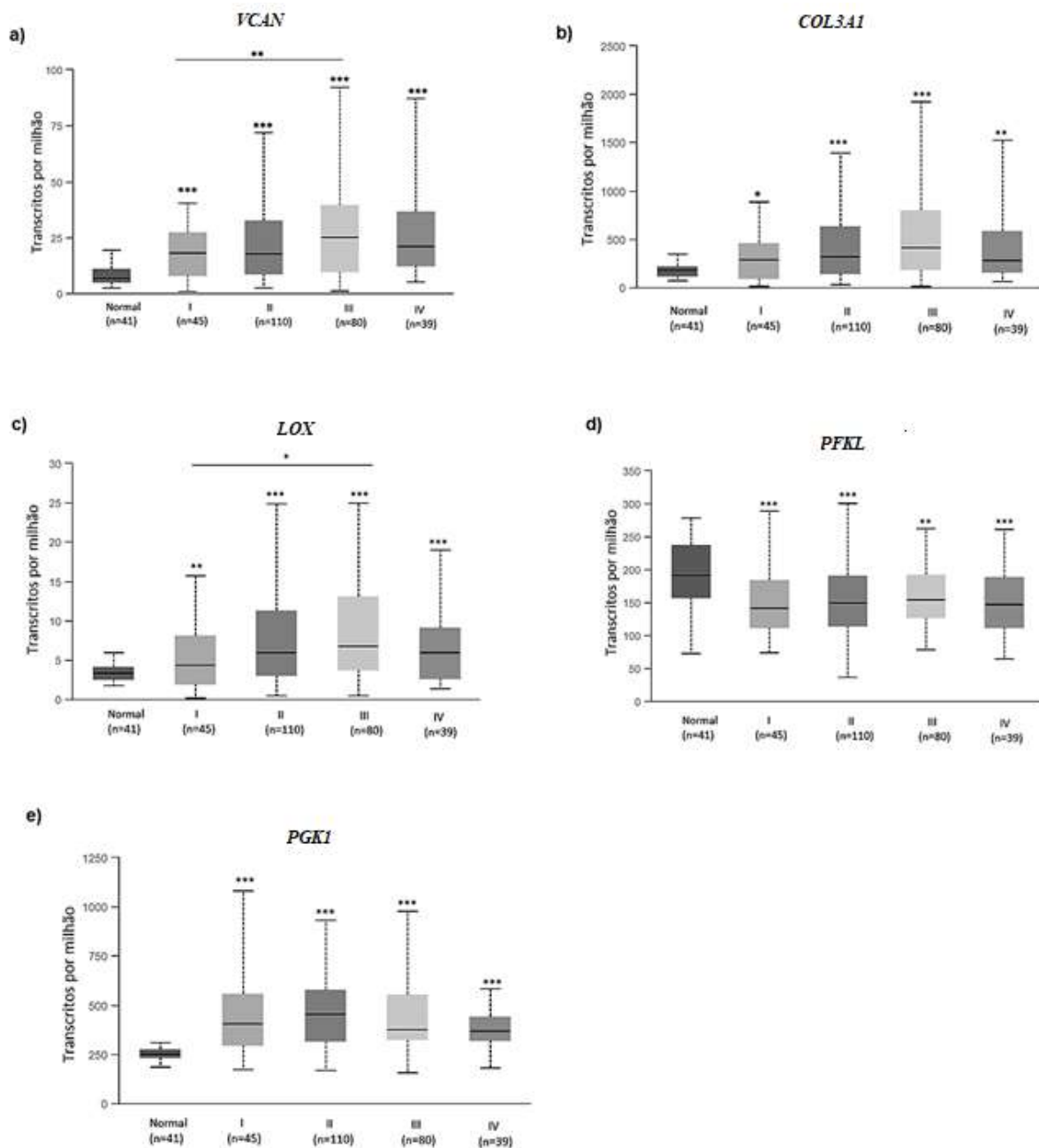


Figura 5.16: Comparação da expressão dos genes com sua expressão diminuída (*VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1*) entre amostras normais e amostras de diferentes estadios de adenocarcinoma de cólon. Amostras não tumorais e de tumores provenientes de pacientes em diferentes estadios da doença (I, II, III e IV) depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram utilizadas para analisar a expressão de (a) *VCAN* (b) *COL3a1* (c) *LOX* (d) *PFKL* (e) *PGK1*. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$; n.s., *Not Statistically Significant*.

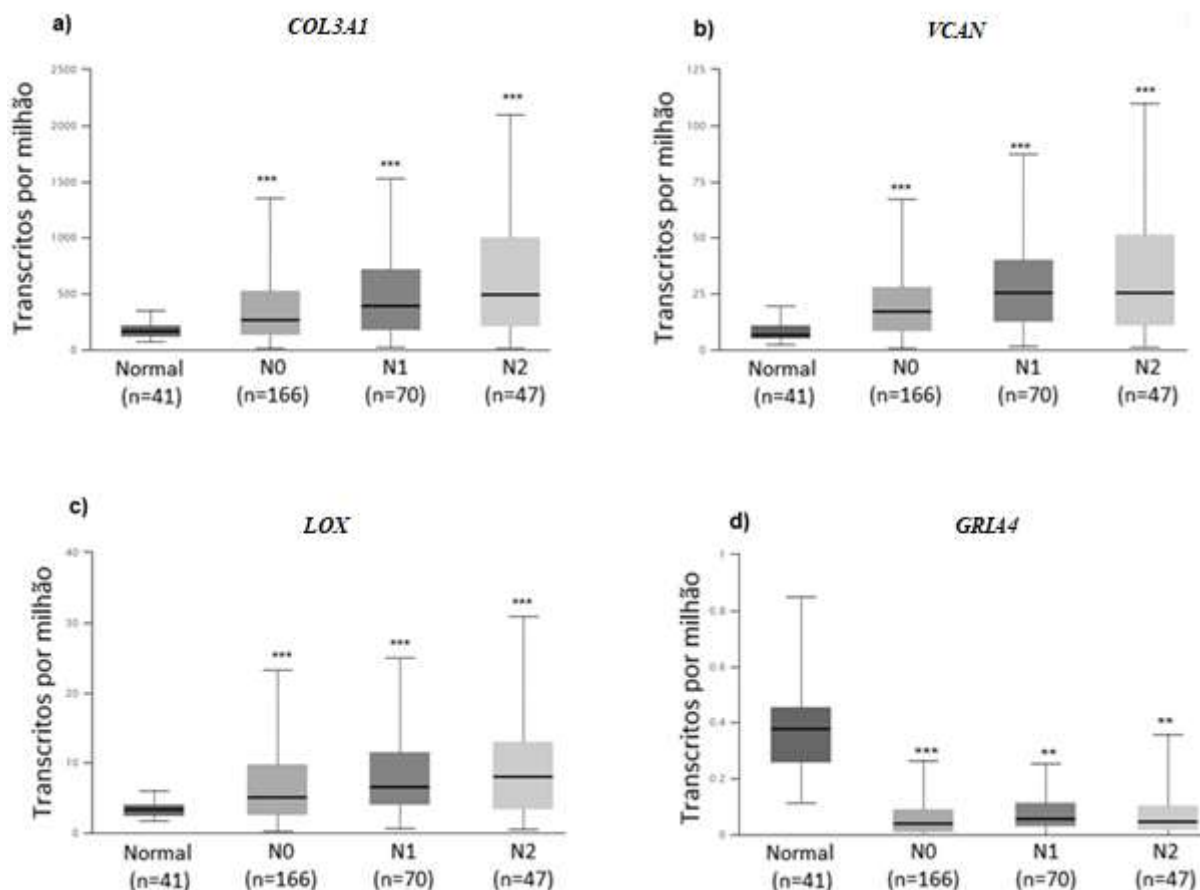


Figura 5.17: Expressão de COL3A1, VCAN, LOX e GRIA4 em tecidos normais e em tumores com diferentes graus de acometimento linfonodal. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com o acometimento linfonodal em N0, N1 ou N2 onde N0 representa amostras que não apresentam metástase linfonodal, N1 aquelas que apresentam de 1 a 3 linfonodos regionais acometidos e N2 as que apresentam 4 a 9 linfonodos regionais acometidos. Feito isso, os níveis de expressão de (a) COL3A1, (b) VCAN, (c) LOX e (d) GRIA4 foram analisados. Os gráficos representam a mediana e interquartis. O número de amostras em cada grupo é indicado entre parênteses. ** P<0.01; ***P<0.001; n.s., Not Statistically Significant.

5.10 Avaliação dos níveis de expressão de CDKN1A, CASP4 e ABCG2 em adenocarcinomas de cólon com MSI tem valor prognóstico

Considerando a hipótese de que os níveis de expressão dos genes do *subset* gerado poderiam influenciar no desfecho clínico dos pacientes, foram realizadas análises de sobrevida global e sobrevida livre de doença utilizando o banco de dados COAD do TCGA através da plataforma GEPIA. Surpreendentemente, nenhum dos genes, sejam aqueles cuja expressão foi aumentada ou diminuída após a inativação de *Mgat5*, foram capazes de prever a sobrevida global ou a sobrevida livre de doença, em amostras não classificadas (anexo 4, Figuras 1-4) ou que apresentam

estabilidade na região de microssatélites (anexo 4, Figuras 5-8). Porém, em amostras de adenocarcinoma de cólon que apresentam MSI, ocorre uma mudança de cenário. Em relação aos genes cuja expressão foi diminuída após a inativação de *Mgat5*, foi observado que altos níveis de expressão de *VCAN* conferiam maior risco de morte (2,9 vezes) em comparação com aqueles com baixa expressão de *VCAN* (Figura 5.18, a). Na análise do conjunto de genes que sofreram aumento de expressão após a inativação de *Mgat5*, notou-se que pacientes que apresentam alta expressão de *CDKN1A* tem melhor prognóstico em relação a sobrevida global, em comparação com aqueles que apresentam baixa expressão (Figura 5.18,b). Em relação a sobrevida livre de doença, os tumores com alta expressão, tanto de *CASP4* quanto *ABCG2*, apresentaram um menor risco de recorrência, em comparação com os que apresentam baixa expressão de *CASP4* e *ABCG2*, respectivamente (Figura 5.18, c-d). A análise completa com os demais genes avaliados que não foram capazes de prever a sobrevida global nem a sobrevida livre de doença estão em anexo (anexo 4- figuras 9-12) Conjuntamente, estes dados sugerem que a análise em adenocarcinoma de cólon de genes cujos níveis de expressão são influenciados por *MGAT5* podem fornecer informações com valor prognóstico em relação a sobrevida global e sobrevida livre de doença.

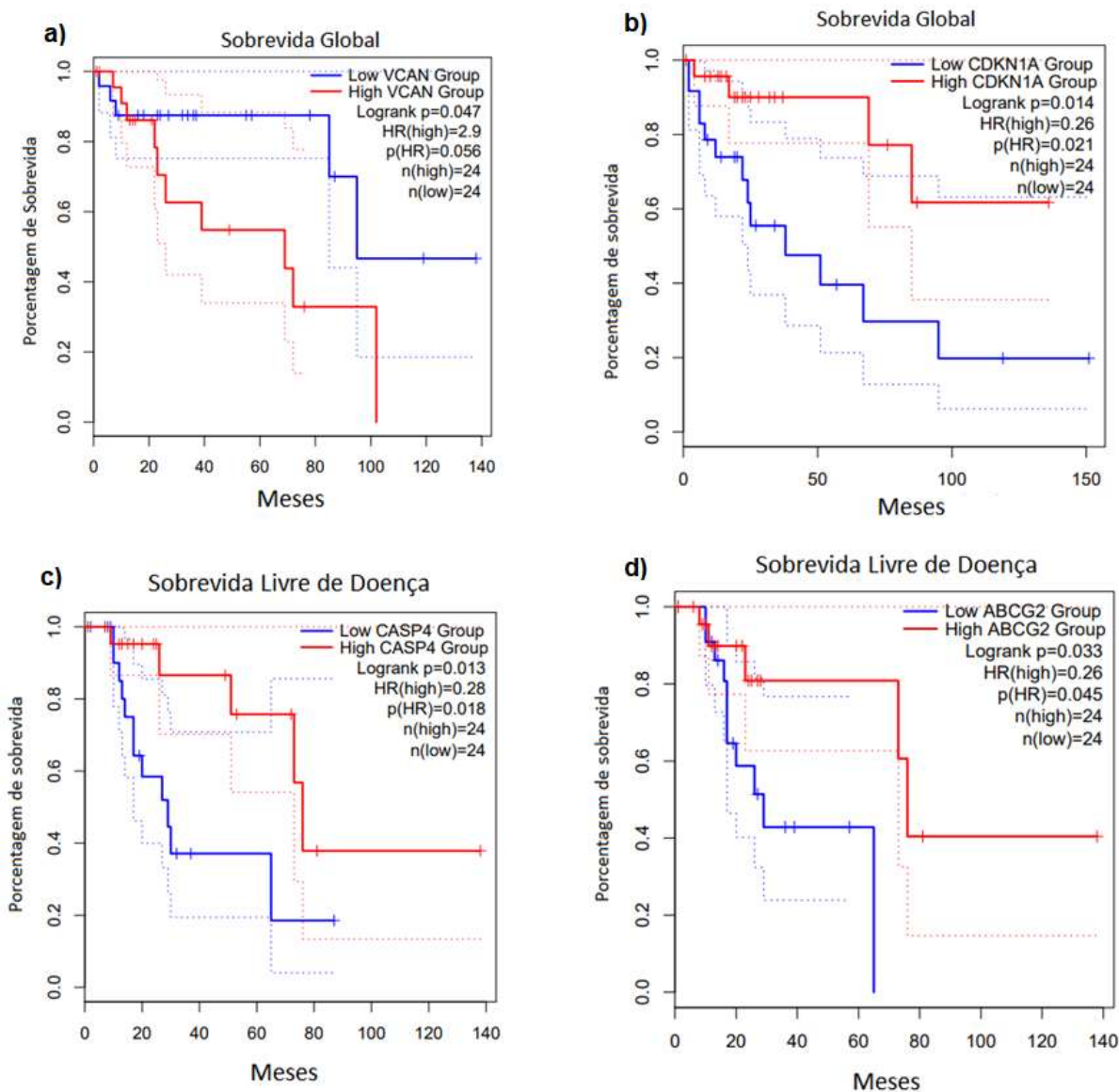


Figura 5.18: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão de *VCAN* e *CDKN1A* e sobrevivida livre de doença de acordo com os níveis de expressão de *CASP4* e *ABCG2* apenas de pacientes cujos tumores apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSI foram são apresentadas. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *VCAN* e (b) *CDKN1A* na sobrevivida global e o impacto da expressão de (c) *CASP4* e (d) *ABCG2* na sobrevivida livre de doença de pacientes com câncer de cólon que tem MSI. HR, *Hazard Ratio*; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

6 Discussão

A glicosilação aberrante tem sido considerada um evento crucial na progressão de tumores epiteliais (MUNKLEY; ELLIOTT, 2016; VAJARIA; PATEL, 2017) e, conforme abordado ao longo do trabalho, altos níveis de expressão de *MGAT5* parecem desempenhar um papel fundamental na tumorigênese colorretal. Entretanto, devemos salientar que sua alta expressão em tumores não tem caráter universal, como representado tanto no painel da Figura 5.1,a-b, quanto também em dados observados na literatura. Por exemplo, em câncer de bexiga, a expressão aumentada de *MGAT5* foi relacionada a um baixo potencial de malignidade e bom prognóstico (ISHIMURA et al., 2006). Em CCR, contudo, estudos *in vitro* demonstraram que a superexpressão de *MGAT5* contribui para aquisição do fenótipo maligno, promovendo, entre outros, aumento da taxa de crescimento tumoral (KIM et al., 2012a; LEE et al., 2013; SONG et al., 2017). Em concordância, altos níveis de *MGAT5* em tumores malignos de mama, próstata e hepatocelular também correlaciona-se positivamente com o grau histológico e metástase nodal (HANDERSON et al., 2005; ISHIBASHI et al., 2014; MEHTA et al., 2012; WEI et al., 2012), corroborando assim os nossos achados.

Visto que os *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc são possíveis marcadores capazes de predizer um fenótipo agressivo em tumores de CCR, aqui foi analisado se os níveis de expressão de *MGAT5* teriam algum papel no desfecho clínico (Figura 5.3). Em relação a sobrevida global, não foram observadas diferenças significativas. No entanto, sabe-se que altos níveis proteicos de *MGAT5* correlacionam-se com a menor sobrevida global em pacientes com CCR, bem como também com metástases distantes (MURATA et al., 2000).

No presente trabalho foi observado que a expressão aumentada de *MGAT5* confere pior prognóstico no que diz respeito a sobrevida livre de doença, sendo que o risco de recorrência pode ser até 4.3 vezes maior em pacientes cujos tumores não apresentam MSI. Revisões sistemáticas e meta-análises têm demonstrado que os pacientes de CCR-MSS possuem um risco 35-45% maior de apresentarem um pior prognóstico em comparação aos que apresentam MSI (GUASTADISEGNI et al.,

2010). Sendo assim, os resultados aqui apresentados reforçam o possível papel de *MGAT5* como biomarcador que pode contribuir para a subestratificação do CCR-MSS.

Tendo em vista a relevância de *MGAT5* e de *N*-glicanos ramificados no contexto do CCR, aqui foi realizado um rastreamento de possíveis mecanismos moleculares pró-tumorais dependentes desses carboidratos utilizando análise global do perfil de expressão gênica por *chiparray* em que foram comparadas células MC-38 de adenocarcinoma de cólon murino com diferentes clones (1.2, 1.4 e 1.5) da mesma linhagem que tiveram expressão de *Mgat5* suprimida por CRISPR-cas9. Considerando a possibilidade de eventuais efeitos adversos provocados pelos altos níveis da proteína cas9, optou-se por utilizar as células MC-38 MOCK como referência nos ensaios de *chiparray*. Dentre os genes diferencialmente expressos após a inativação de *Mgat5*, apenas 171 eram comuns aos 3 clones, e, destes, 26 foram excluídos da análise por não apresentarem variações de expressão consistentes entre os diferentes clones. Uma possível explicação para a variabilidade observada nos clones é a possibilidade de existirem efeitos adversos relacionados ao sistema CRISPR-cas9, que, apesar de ser largamente utilizado e possuir um considerável potencial clínico e translacional, pode causar instabilidade cromossômica e deleções (RAYNER et al., 2019). Neste sentido, para modelos celulares que utilizam esta técnica têm sido recomendada a utilização de diferentes clones para investigação dos efeitos de inativação específica de genes (RAYNER et al., 2019). De fato, em nosso trabalho, utilizamos três clones e mais do que isso, para encontrar os possíveis alvos modulados por *Mgat5* trabalhamos com os genes diferencialmente expressos que, além de serem comuns entre os três, apresentavam variações de expressão consistentes, depurando desta forma o possível comprometimento da análise por eventuais efeitos *off-targets*.

Uma vez selecionada a lista de genes a ser trabalhada, foi realizada uma análise *in silico* pelo *software* MetaCore utilizando os dados provenientes dos 145 genes cuja variação da expressão foi consistente entre os clones, a fim de rastrear possíveis efeitos da inativação de *Mgat5* sobre vias de sinalização e processos biológicos. A via de HIF-1 apresentou 6 genes diferencialmente expressos, de fato, dados epidemiológicos revelam que o risco de desenvolver a doença é aumentado naqueles pacientes com síndrome metabólica e alterações em seus componentes

séricos (por exemplo, hiperglicemia) (KASPRZAK, 2021). Além disso, células de diferentes tumores, inclusive colorretal, apresentam captação exacerbada de glicose com produção de lactato mesmo na presença de oxigênio e mitocôndrias em pleno funcionamento (efeito Warburg ou glicólise aeróbica) (MV; JW, 2016). Atualmente, sabe-se que em diversos tipos de câncer, inclusive CCR, o efeito Warburg resulta da interação de diversos fatores, inclusive, superexpressão de *HIF-1*, ativação de oncogenes (p. ex. *MYC* e *RAS*), perda da função supressora tumoral (p. ex. mutações em *TP53*, *PTEN*), ativação de vias de sinalização (p. ex. PI3K/AKT/mTORC1, RAS-RAF-MEK-ERK e JAK/STAT3), componentes do microambiente tumoral e interação de *HIF-1* com mecanismos epigenéticos (VAUPEL; MULTHOFF, 2021).

Além dos efeitos sobre vias de sinalização foi rastreado também o impacto da inativação de *Mgat5* sobre diversos processos biológicos, destacando-se nesse caso alterações que afetam a adesão celular e o remodelamento da matriz. Este resultado encontra respaldo em dados da literatura, pois já foi relatado em células de câncer de estômago e colorretal que *MGAT5* e os *N*-glicanos complexos desempenham importante papel na desestabilização de junções aderentes, na EMT e na aquisição de fenótipo maligno e invasivo (KIM et al., 2012b; LEE et al., 2013; ZHAO et al., 2006). As metástases são responsáveis pela maioria das mortes relacionadas ao câncer e uma das hipóteses que explicam o início desse processo é a ativação do programa de EMT, desta forma, diversos trabalhos têm tentado elucidar este fenômeno. Um estudo recente, a fim de identificar biomarcadores relacionados a EMT capazes de prever resultados clínicos no CCR, identificou um *set* de possíveis alvos, no qual estavam enriquecidos para a atividade de oxidoreductase celular. Assim, apoia o papel do estresse oxidativo na tumorigênese e no processo de EMT como fatores prognóstico no CCR, entretanto, maiores investigações são necessárias a fim de elucidar os mecanismos relacionados (PARISI et al., 2020). A propósito, entre as processos que foram significativamente alterados pela inativação de *Mgat5*, destacaram-se processos relacionados ao estresse oxidativo. Outros processos relevantes aqui identificados que são influenciados por *Mgat5* estão relacionados a proliferação e morte celular, o que requer investigações mais detalhadas, uma vez que tais podem explicar a diminuição da taxa de proliferação observada nos clones.

Outra estratégia utilizada foi avaliar pelo *software* MetaCore possíveis fatores de transcrição que pudessem estar orquestrando a mudança no perfil de expressão gênica verificada por *chiparray*. Nesta análise, FOXP3 foi identificado como um potencial regulador dos genes. Curiosamente, em estudo recente que contou com a colaboração do nosso grupo, observou-se em adenocarcinoma de cólon uma correlação positiva tanto entre os níveis de expressão de *MGAT5* e FOXP3, quanto entre os níveis de expressão de *MGAT5* e uma assinatura gênica relacionada a células T regulatórias (SILVA et al., 2020). Neste mesmo estudo, foi demonstrado que *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc são usados por células de câncer colorretal para escapar do reconhecimento imunológico, instruindo a criação de redes imunossupressoras por meio da inibição de IFN γ . Além disso, a remoção desta "máscara de glicano" – por inibição farmacológica ou inativação de *MGAT5* - expõe glicanos do tipo *high mannose* que são mais imunogênicos, potencializando assim a resposta imunológica contra o tumor (SILVA et al., 2020). Por outro lado, além de FOXP3, no presente estudo foi possível identificar outros fatores de transcrição que podem regular os genes diferencialmente expressos identificados no nosso modelo, no entanto, mais investigações são necessárias para compreender o real papel desempenhado por estes fatores de transcrição frente a inativação de *Mgat5*. Porém, algo que chamou a atenção é que vários desses fatores de transcrição são relacionados a pluripotência e a manutenção do fenótipo tronco tumoral, tais como: SOX17, OCT3/4, SOX-2, MYC, NANOG (CREATIVE DIAGNOSTICS, 2021; SNEHA et al., 2019). O de maior significância foi SOX17, e, em CCR, um estudo já demonstrou que miR-371-5p induzido por esse fator de transcrição pode suprimir a EMT, o *stemness* e a metástase, através de um mecanismo que envolve a participação de SOX2 e inibição da via WNT/ β -catenina (LI et al., 2015). De fato, SOX17 é epigeneticamente inativado pela metilação de seu promotor em muitos tipos de câncer, inclusive o de cólon, sendo considerado um antagonista canônico de *Wnt* (W et al., 2008). Esses dados, juntamente com o fato dele ter sido o mais representativo entre os genes diferencialmente expressos após a inativação de *Mgat5*, corroboram o papel deste glicogene na regulação do *stemness*. Estudos prévios verificaram que a superexpressão de *MGAT5* em células de LS-180 e HT-29 de CCR promove um aumento da população de células-tronco de câncer de cólon, em um mecanismo que

envolve a modificação do receptor FZD-7 (onde se liga a proteína WNT) por *N*-glicanos complexos. (GUO; NAGY; PIERCE, 2014).

Um achado interessante, que também pode contribuir para a compreensão do papel desempenhado por MGAT5 no controle da diferenciação celular, foi o grande aumento observado nos níveis de expressão de *GRIA4* nas células MC-38 *knockouts* para *Mgat5*. Este gene codifica um canal iônicos dependente de glutamato que, além de ser importante na neurotransmissão, influencia os níveis de expressão de diversos outros genes e tem sido considerado também um regulador importante da migração e proliferação celular em células tumorais (LUKSCH et al., 2011). Apesar disso, pouco se sabe sobre qual seria seu real papel em CCR. Ainda a respeito do receptor GRIA4 é importante destacar que eles possuem sítios potenciais de *N*-glicosilação, no entanto, até o presente momento, não foram observados indícios de que estes glicanos possam desempenhar algum papel nas interações receptor-ligante ou na manutenção de sua localização na superfície celular (PASTERNAK et al., 2003; STANDLEY; BAUDRY, 2000). Desta forma, o presente estudo é pioneiro em fornecer indícios de um possível mecanismo integrado que envolve MGAT5 e este receptor de glutamato, entretanto, mais investigações são necessárias para verificar, por exemplo, se esse aumento na expressão de *GRIA4* pode ser um efeito compensatório devido a uma menor presença dos *N*-glicanos ramificados, o que poderia tornar o receptor menos estável na membrana; ou ainda se *MGAT5* afeta vias metabólicas, tais como a do glutamato/glutamina, uma vez que a demanda desses aminoácidos é dramaticamente aumentada durante a transformação maligna, para suportar o aumento da demanda metabólica, em particular, a necessidade de substratos anabólicos para a biossíntese de macromoléculas (KIM et al., 2021).

Nas análises *in silico* observamos também uma correlação negativa entre os níveis de expressão de *MGAT5* e *CDKN1a* em adenocarcinoma de cólon. Sabe-se que este gene codifica a proteína p21, conhecida por sua atividade supressora tumoral, ao induzir a parada do ciclo celular, diferenciação ou senescência, entretanto, em certos contextos celulares, também pode exercer um papel oncogênico através da inibição da apoptose (ABBAS; DUTTA, 2009). Outro gene que obteve correlação significativa com *MGAT5* foi *ABCG2*, que codifica um transportador ABC envolvido na aquisição de resistência a múltiplos fármacos. Embora estudos iniciais tenham

relatado que sua *N*-glicosilação não era necessária para sua localização celular ou atividade (DIOP; HRYCYNA, 2005; MOHRMANN et al., 2005), estudos posteriores demonstraram que alterações em sua *N*-glicosilação, seja por inibição farmacológica ou mutação sítio dirigida, resulta em sua desestabilização e degradação parcial através do sistema ubiquitina-proteassoma (NAKAGAWA et al., 2009).

Em relação a *CASP4*, os dados obtidos por *chiparray* indicaram que houve um aumento em sua expressão após a inativação de *Mgat5*, entretanto, análises *in silico* apontam uma correlação positiva e significativa entre ambos. De fato, em carcinoma de ovário murinho, há evidências indicando que a expressão de caspase-4 esteja envolvida em processos inflamatórios (FLOOD et al., 2015), onde de forma concomitante observa-se também um aumento dos níveis de *N*-glicanos complexos e de *MGAT5*.

Em relação a *GADD45A*, uma proteína capaz de ativar vias de sinalização em resposta a danos no DNA, também se observou uma correlação positiva e significativa com *MGAT5* em adenocarcinoma de cólon, apesar de ter sido observado aumento de sua expressão após inativação de *Mgat5* nas células MC-38. Sabe-se que os membros desta família possuem um papel crucial na prevenção da transformação maligna, uma vez que regulam diversas funções celulares, incluindo controle do ciclo celular, senescência e estresse genotóxico, tendo sua expressão regulada por TP53, BRCA1 e diversos outros supressores tumorais (FORNACE et al., 1989; TAMURA et al., 2012).

Por fim, a correlação entre os níveis de expressão de *MGAT5* com genes que tiveram sua expressão diminuída após a inativação de *Mgat5* em células MC-38 também foi avaliada *in silico* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Neste caso, todos tiveram uma correlação positiva, apesar de só *VCAN* ter sido estatisticamente significativa. O versican (*VCAN*) é um proteoglicano que tem sido relacionado com a motilidade celular, perda de adesão e progressão tumoral (KARINE ARAÚJO DAMASCENO, 2016). Esta motilidade é proveniente da ligação do versican com o ácido hialurônico e da interação deste com os receptores de superfície celular CD44, formando um complexo capaz de desencadear mecanismos de sinalização intracelular que regulam a proliferação e migração das células neoplásicas na matriz

extracelular (HERNÁNDEZ et al., 2011; MIQUEL-SERRA et al., 2006; WEEN; OEHLER; RICCIARDELLI, 2011). Ainda, foi demonstrado que o domínio C-terminal do Versican é capaz de modular a associação de EGFR com a integrina- β 1, regulando assim a proliferação celular (WU et al., 2004). Indícios apontam, também, seu papel na modulação de células tronco tumorais, onde observaram que altos níveis de Versican são detectados em esferóides de próstata CD133 + / CD44 +; o seu domínio G3 C-terminal aumenta também auto-renovação das CSCs da mama, além de conferir quimiorresistência por meio da sinalização de EGFR / AKT / GSK-3 β . (DU et al., 2013; OKTEM et al., 2014).

Um dado relevante é que todas as correlações descritas, mesmo quando significativas, se mostraram muito fracas (r entre 0.00 e 0.19) ou fracas (r entre 0.20 e 0.39) (EVANS, 1996), o que pode ser atribuído ao fato das amostras analisadas não estarem estratificadas por subtipo molecular, constituindo assim um conjunto muito heterogêneo.

Através da plataforma UALCAN também foi investigado o nível de expressão dos genes que constituem o subset gerado em amostra de adenocarcinoma de cólon e em um pool de amostras normais.

Em relação aos genes que tiveram sua expressão aumentada após a inativação de *Mgat5*, observou-se uma menor expressão de *GRIA4* nas amostras de tumor em comparação com tecido não tumoral. Além disso, estudos já relataram que a repressão de *GRIA4* promove um maior caráter migratório e invasivo (LUKSCH et al., 2011). Já em relação a *CDKN1A*, observamos uma menor expressão nas amostras tumorais frente ao tecido não tumoral corroborando com dados que apontam seu papel como supressor tumoral (ABELLA et al., 2010). Além disso, já foi visto que sua redução associa-se com um caráter metastático e menor sobrevida (BUKHOLM; NESLAND, 2000; ZIRBES et al., 2000), o que está de acordo com o fato de seus menores níveis terem sido vistos em amostras de pacientes em estadio IV e um pior prognóstico ter sido observado naqueles pacientes com níveis reduzidos de *CDKN1A* (Figura 5.18, b). Em relação a *ABCG2*, aqui observamos uma expressão mínima nas amostras de tumores primários em comparação ao normal, o que já havia sido observado em estudos prévios (GUPTA et al., 2006), entretanto, o padrão de

expressão e seu papel no CCR permanece controverso, pois já foi demonstrado que ABCG2 está associado a quimioresistência em CCR (WESTOVER; LI, 2015) e alguns estudos apontam que sua alta expressão pode estar relacionada a um pior prognóstico (LIU et al., 2010). Apesar destes indícios que ABCG2 esteja associado a carcinogênese colorretal, há indícios que este tenha um papel protetor contra o estresse oxidativo, inibindo a sinalização de NF- κ B e levando a uma diminuição da expressão de genes pró-inflamatórios (SHEN et al., 2010). Desta forma, é possível que ABCG2 tenha dupla função em diferentes estágios do câncer, exemplificado tanto pela associação positiva entre ABCG2 e um pior prognóstico dos pacientes quanto aos indícios que ABCG2, em CCR, possa exercer um papel antioxidante e protetor (NIE et al., 2018). Neste estudo, a correlação dos seus maiores níveis com menor risco de recorrência, também corrobora com seu possível papel protetor. Em suma, em um ambiente tumoral com estresse oxidativo, ABCG2 pode ter um papel antioxidante importante, mas não ser suficiente para controlar o desenvolvimento do câncer.

Em relação a *SOD3*, um contexto similar ao anterior ocorre. Em nossas análises *in silico* pela plataforma UALCAN, foi verificado um aumento da expressão de *SOD3* no tecido tumoral em comparação ao normal não tumoral. Alguns achados evidenciam que níveis reduzidos de *SOD3* intracelular possuem relação com a transformação maligna (GRIESS et al., 2017), sugerindo que os níveis aumentados de expressão gênica de *SOD3* no tecido tumoral podem não se traduzir em níveis proteicos também aumentados. Alguns autores sugerem também que no decorrer da progressão tumoral, as células tornam-se progressivamente mais dependentes de antioxidantes, como SODs, para prevenir dano celular excessivo e evitar apoptose (CARAMUJO-BALSEIRO; FARO; CARVALHO, 2021).

Em relação a *CASP4*, foi verificada maior expressão em tecido tumoral em comparação com o não tumor, o que corrobora achados de estudos prévios que observaram maior expressão gênica de caspase-4 nas células epiteliais intestinais de tumores colorretais, identificando-o como possível marcador de inflamação colorretal e carcinoma (FLOOD et al., 2015). Além disso, ao analisar seu papel prognóstico em amostras de pacientes que apresentam instabilidade de microssatélites, aqueles pacientes com maior expressão de *CASP4*, surpreendentemente, apresentam um

menor risco de apresentar recidiva. Talvez, seus níveis de mRNA possam não condizer com seus níveis proteicos, sendo assim, estudar suas funções e o papel de *MGAT5* na regulação desse gene em CCR pode ser um caminho para elucidar mecanismos regulatórios relevantes ainda não descritos.

Em relação aos genes que tiveram sua expressão diminuída após a inativação de *Mgat5*, com exceção de *PFKL*, todos os demais apresentam uma maior expressão no tecido tumoral em comparação ao não tumoral. Em relação a *VCAN*, conforme já discutido, é um gene conhecido por contribuir para a aquisição de caráter invasivo em células de CCR (WIT et al., 2017). Ademais, mostramos aqui que altos níveis de expressão de *VCAN* estão relacionados a uma pior sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma de cólon com MSI e, na estratificação por estádios, observa-se um aumento significativo de expressão do estadio I para o III. Um estudo prévio mostrou que *VCAN* pode ser também um biomarcador com capacidade de prever aqueles pacientes que possuem maior risco de desenvolver recorrência (CHIDA et al., 2016). Além disso, já foi demonstrado que a expressão aumentada desse gene contribui para desenvolvimento de metástases (DU; YANG; YEE, 2013; WEEN; OEHLER; RICCIARDELLI, 2011). No entanto, se *MGAT5* desempenha um papel nesse mecanismo pró-tumoral dependente de *VCAN* ainda é questão que permanece por ser esclarecida.

Em amostras tumorais observamos também um aumento na expressão de *COL3A1*. Sabe-se que os colágenos constituem um dos principais elementos estruturais da matriz extracelular e são o tipo mais abundante de proteínas fibrosas na matriz intersticial. No entanto, nas análises *in silico* de dados provenientes de amostras de adenocarcinoma de cólon, não foi possível prever desfechos clínicos a partir de seus níveis, porém, sua alta expressão já foi relacionada com o mau prognóstico em glioblastoma (CHEN et al., 2018).

Em amostras de tumor primário de cólon observamos também um aumento na expressão de *LOX*. Estudos prévios mostram dados divergentes em relação a expressão desse gene em CCR, tendo sido relatado tanto aumento (BAKER et al., 2011), quanto diminuição (CSISZAR et al., 2002). Neste trabalho, verificamos que há aumento significativo na comparação entre estadio I e III, sugerindo que possa ter

alguma relevância no desenvolvimento de metástases, porém, mais investigações são necessárias para esclarecer essa possível associação.

Recentemente, uma revisão abrangente demonstrou que *VCAN*, *LOX* e *COL3A1* podem contribuir para a manutenção de um nicho que favorece o fenótipo tronco tumoral (NALLANTHIGHAL; HEISERMAN; CHEON, 2019). Considerando que estes genes foram modulados negativamente após a inativação de *Mgat5*, os achados aqui apresentados reforçam que a possibilidade de *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc atuarem na manutenção do *stemness* em células de CCR.

Curiosamente, em relação a *PFKL*, foi observada uma menor expressão nas amostras provenientes de tumores primários em comparação ao não tumoral. Este gene codifica uma das três subunidades da proteína PFK, enzima limitante mais importante da glicólise (MOR; CHEUNG; VOUSDEN, 2011). Além disso, já foi relatado que PFK é regulado por modificações pós-traducionais, e, vários estudos têm demonstrado que a glicosilação (modificação por O-GlcNAc) é crucial para a sua função e estabilidade na via glicolítica (YI et al., 2013). Sendo assim, mais estudos devem ser realizados, a fim de confirmar se essa menor expressão se traduz em menores níveis proteicos, e qual o impacto dessa subunidade na regulação do fluxo glicolítico e captação da glicose. Em relação ao seu papel no desfecho clínico, já foi visto que altos níveis de enzimas glicolíticas têm sido associados a uma pior sobrevida global em alguns tipos de câncer (WANG et al., 2016). No entanto, nos dados provenientes de amostras de adenocarcinoma de cólon aqui analisados, distintos padrões de expressão de *PFKL* não foram capazes de prever desfechos clínicos reforçando, que estas análises, por serem baseadas em dados de expressão gênica, e não em níveis proteicos, podem ocultar alguma importância clínica.

Embora os dados aqui apresentados suportem a hipótese de que *MGAT5* e *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc possam ser reguladores chave que influenciam a expressão de diversos genes relevantes para o desenvolvimento e progressão do CCR, muitos avanços ainda precisam ser feitos para que seja possível compreender os mecanismos moleculares envolvidos.

7 Conclusão

Conjuntamente, os resultados aqui apresentados sugerem que *MGAT5* e os *N*-glicanos com ramificações do tipo β 1,6-GlcNAc podem desempenhar funções importantes na progressão tumoral em CCR, além de representarem potenciais biomarcadores capazes de prever desfechos clínicos, evidenciando que maiores esforços são necessários para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos. Nesse sentido, a análise do perfil global de expressão gênica como estratégia inicial de rastreamento contribuiu para a identificação de um *subset* de genes que possivelmente estão relacionados com *MGAT5*. Mais do que apenas identificação de expressão alterada, padrões de expressão gênica identificados foram capazes de prever desfechos clínicos distintos. Portanto, os resultados obtidos sugerem fortemente que *MGAT5* pode estar envolvido em processos celulares e metabólicos importantes, tais como: proliferação, estresse oxidativo, remodelamento da matriz celular e metabolismo da glicose, além de manutenção do *stemness*.

8 Referências Bibliográficas

- ABBAS, T.; DUTTA, A. P21 in cancer: Intricate networks and multiple activities. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 6, p. 400–414, 2009.
- ABELLA, N. et al. Nucleolar Disruption Ensures Nuclear Accumulation of p21 upon DNA Damage. **Traffic**, v. 11, n. 6, p. 743–755, 2010.
- ALDERDICE, M. et al. Prospective patient stratification into robust cancer-cell intrinsic subtypes from colorectal cancer biopsies. **Journal of Pathology**, v. 245, n. 1, p. 19–28, 2018.
- ARAGHI, M. et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 7, p. 511–518, 2019.
- ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, 2017.
- BAKER, A.-M. et al. The Role of Lysyl Oxidase in SRC-Dependent Proliferation and Metastasis of Colorectal Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 5, p. 407–424, 2 mar. 2011.
- BHATTACHARJYA, S.; AGGARWAL, R.; DAVIDSON, B. R. Intensive follow-up after liver resection for colorectal liver metastases: Results of combined serial tumour marker estimations and computed tomography of the chest and abdomen - A prospective study. **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 1, p. 21–26, 3 jul. 2006.
- BUCKHAULTS, P. et al. Transcriptional regulation of N-acetylglucosaminyltransferase V by the src oncogene. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 31, p. 19575–19581, 1997.
- BUDINSKA, E. et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. **Journal of Pathology**, v. 231, n. 1, p. 63–76, 2013.
- BUKHOLM, I. K.; NESLAND, J. M. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. **Virchows Archiv**, v. 21, p. 224–228, 2000.
- CAI, J. et al. MiR-124-3p regulates FGF2–EGFR pathway to overcome pemetrexed resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting MGAT5. **Cancer Management**

and Research, v. 12, p. 11597–11609, 2020.

CARAMUJO-BALSEIRO, S.; FARO, C.; CARVALHO, L. Metabolic pathways in sporadic colorectal carcinogenesis: A new proposal. **Medical Hypotheses**, v. 148, p. 110512, 1 mar. 2021.

CARBALLAL, S.; MOREIRA, L.; BALAGUER, F. Serrated Polyps and Serrated Polyposis Syndrome. **Cirugía Española (English Edition)**, v. 91, n. 3, p. 141–148, 2013.

CHANDRASHEKAR, D. S. et al. UALCAN : A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression. **Neoplasia**, v. 19, n. 8, p. 649–658, 2017.

CHEN, D. et al. A signature based on survival-related genes identifies high-risk glioblastomas harboring immunosuppressive and aggressive ECM characteristics. **Journal of Central South University (Medical Sciences)**, v. 43, n. 4, p. 368–382, 2018.

CHEUNG, P.; DENNIS, J. W. **Mgat5 and Pten interact to regulate cell growth and polarity****Glycobiology**, 2007.

CHIDA, S. et al. Stromal VCAN expression as a potential prognostic biomarker for disease recurrence in stage II–III colon cancer. **Carcinogenesis**, v. 37, n. 9, p. 878–887, 1 set. 2016.

CREATIVE DIAGNOSTICS. **Stem Cell Transcriptional Factors and Regulations - Creative Diagnostics**. Disponível em: <<https://www.creative-diagnostics.com/stem-cell-transcriptional-factors-and-regulations.htm>>. Acesso em: 9 jul. 2021.

CSISZAR, K. et al. Somatic mutations of the lysyl oxidase gene on chromosome 5q23.1 in colorectal tumors. **International Journal of Cancer**, v. 97, n. 5, p. 636–642, 10 fev. 2002.

CUMMINGS, R. D. “Stuck on sugars – how carbohydrates regulate cell adhesion, recognition, and signaling”. **Glycoconjugate Journal**, v. 36, n. 4, p. 241–257, 2019.

CUMMINGS, R. D.; PIERCE, J. M. The challenge and promise of glycomics. **Chemistry and Biology**, v. 21, n. 1, p. 1–15, 2014.

DE-FREITAS-JUNIOR, J. C. M. et al. Insulin/IGF-I signaling pathways enhances tumor cell invasion through bisecting GlcNAc N-glycans modulation. An interplay with E-

cadherin. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–14, 2013.

DE-FREITAS-JUNIOR, J. C. M.; MORGADO-DÍAZ, J. A. The role of N-glycans in colorectal cancer progression: potential biomarkers and therapeutic applications. **Oncotarget**, v. 7, n. 15, 2015.

DE CAMPOS, F. G. C. M. et al. [Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis: Are there clinical predictive factors?]. **Cirugía española**, v. 88, n. 6, p. 390–7, 2010.

DE SMEDT, L. et al. Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching. **British Journal of Cancer**, v. 116, n. 1, p. 58–65, 2017.

DEKKER, E. et al. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019.

DEMETRIOU, M. et al. Reduced contact-inhibition and substratum adhesion in epithelial cells expressing GlcNAc-transferase V. **Journal of Cell Biology**, v. 130, n. 2, p. 383–392, 1995.

DESANTIS, C. E. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics , 2014. **CA A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 4, p. 252–271, 2014.

DESCHOOLMEESTER, V. et al. A Review of the Most Promising Biomarkers in Colorectal Cancer: One Step Closer to Targeted Therapy. **The Oncologist**, v. 15, n. 7, p. 699–731, jul. 2010.

DIOP, N. K.; HRYCYNA, C. A. N-linked glycosylation of the human ABC transporter ABCG2 on asparagine 596 is not essential for expression, transport activity, or trafficking to the plasma membrane. **Biochemistry**, v. 44, n. 14, p. 5420–5429, 2005.

DOMENICA, F. et al. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 1017, p. 3–5, 2019.

DOMINGO, J. L.; NADAL, M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 256–261, 2017.

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 533–534, 2020.

DONGRE, A.; WEINBERG, R. A. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 20, n. 2, p. 69–84, 2019.

DU, W. et al. The role of versican in modulating breast cancer cell self-renewal. **Molecular cancer research**, v. 11, n. 5, p. 443–455, maio 2013.

DU, W. W.; YANG, W.; YEE, A. J. Roles of versican in cancer biology--tumorigenesis, progression and metastasis. **Histology and histopathology**, v. 28, n. 6, p. 701–713, 30 abr. 2013.

DUNNE, P. D. et al. Challenging the cancer molecular stratification dogma: Intratumoral heterogeneity undermines consensus molecular subtypes and potential diagnostic value in colorectal cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 16, p. 4095–4104, 2016.

DUNNE, P. D. et al. Cancer-cell intrinsic gene expression signatures overcome intratumoural heterogeneity bias in colorectal cancer patient classification. **Nature Communications**, v. 8, n. May, 2017.

EVANS, J. D. **Straightforward statistics for the behavioral sciences**. [s.l.] Thomson Brooks/Cole Publishing Co, 1996.

FARCHOUKH, L. et al. Intratumoral budding and automated CD8-positive T-cell density in pretreatment biopsies can predict response to neoadjuvant therapy in rectal adenocarcinoma. **Modern Pathology**, 2020.

FEDOROVA, M. S. et al. The CIMP-high phenotype is associated with energy metabolism alterations in colon adenocarcinoma. **BMC Medical Genetics**, v. 20, n. Suppl 1, 2019.

FESSLER, E.; MEDEMA, J. P. Colorectal Cancer Subtypes: Developmental Origin and Microenvironmental Regulation. **Trends in Cancer**, v. 2, n. 9, p. 505–518, 2016.

FLOOD, B. et al. Altered expression of caspases-4 and -5 during inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Diagnostic and therapeutic potential. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 181, n. 1, p. 39–50, 2015.

FLYNN, R. et al. Mammalian Y RNAs are modified at discrete guanosine residues with N-glycans. **bioRxiv**, p. 787614, 30 set. 2019.

FLYNN, R. A. et al. Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells. **Cell**, v. 0, n. 0, maio 2021.

FORNACE, A. J. et al. Mammalian Genes Coordinately Regulated by Growth Arrest Signals and DNA-Damaging Agents. **Molecular and Cellular Biology**, v. 9, n. 10, p. 4196–4203, 1989.

GEHREN, A. S. et al. Alterations of the apical junctional complex and actin cytoskeleton and their role in colorectal cancer progression Alterations of the apical junctional complex and actin cytoskeleton and their role in colorectal cancer progression. **Tissue Barriers**, v. 3, n. 3, p. e1017688, 2015.

GHAZARIAN, H.; IDONI, B.; OPPENHEIMER, S. B. A glycobiochemistry review: Carbohydrates, lectins and implications in cancer therapeutics. **Acta Histochemica**, v. 113, n. 3, p. 236–247, 2011.

GIGLIA, M. D.; CHU, D. I. Familial Colorectal Cancer: Understanding the Alphabet Soup. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 29, n. 3, p. 185–195, 2016.

GLOUSHANKOVA, N. A. Changes in regulation of cell-cell adhesion during tumor transformation. **Biochemistry. Biokhimiia**, v. 73, n. 7, p. 742–50, 2008.

GONSALVES, W. I. et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 7, p. 1–8, 2014.

GRADY, W.; PRITCHARD, C. Molecular Alterations and Biomarkers in Colorectal Cancer. **Toxicologic pathology**, v. 42, n. 1, p. 124–139, 2014.

GRANOVSKY, M. et al. Suppression of tumor growth and metastasis in Mgat5-deficient mice. **Nature Medicine**, v. 6, n. 3, p. 306–312, 2000.

GREVILLE, G. et al. **Hypoxia Alters Epigenetic and N-Glycosylation Profiles of Ovarian and Breast Cancer Cell Lines in-vitro** **Frontiers in Oncology**, 2020.

GRIESS, B. et al. Extracellular Superoxide Dismutase and its Role in Cancer. **Free radical biology & medicine**, v. 112, p. 464, 1 nov. 2017.

GU, J. et al. Potential roles of N-glycosylation in cell adhesion. **Glycoconjugate Journal**, v. 29, n. 8–9, p. 599–607, 2012.

GUASTADISEGNI, C. et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and

response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 15, p. 2788–2798, 2010.

GUINNEY, J. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. **Nat Med**, v. 21, n. 11, p. 1350–1356, 2015.

GUO, H. B. et al. Specific posttranslational modification regulates early events in mammary carcinoma formation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 49, p. 21116–21121, 2010.

GUO, H.; NAGY, T.; PIERCE, M. Post-translational glycoprotein modifications regulate colon cancer stem cells and colon adenoma progression in *Apc^{min/+}* mice through altered Wnt receptor signaling. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 45, p. 31534–31549, 2014.

GUPTA, N. et al. Down-regulation of BCRP/ABCG2 in colorectal and cervical cancer. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 343, n. 2, p. 571–577, 5 maio 2006.

GUPTA, R. et al. Global analysis of human glycosyltransferases reveals novel targets for pancreatic cancer pathogenesis. **British Journal of Cancer**, v. 122, n. 11, p. 1661–1672, 2020.

GUPTA, R.; SINHA, S.; PAUL, R. N. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 6, p. 548–559, 2018.

HAIGIS, K. M. et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. **Nature Genetics**, v. 40, n. 5, p. 600–608, 2008.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.

HANDERSON, T. et al. **B1,6-Branched Oligosaccharides Are Increased in Lymph Node Metastases and Predict Poor Outcome in Breast Carcinoma** **Clinical Cancer Research**, 2005.

HANKEY, W.; FRANKEL, W. L.; GRODEN, J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 37, n. 1, p. 159–172, 2018.

HERNÁNDEZ, D. et al. Role of versican V0/V1 and CD44 in the regulation of human melanoma cell behavior. **International journal of molecular medicine**, v. 27, n. 2, p. 269–275, fev. 2011.

HINOUE, T. et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. **Genome Research**, p. 271–282, 2012.

HIRABAYASHI, J. et al. Oligosaccharide specificity of galectins: A search by frontal affinity chromatography. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1572, n. 2–3, p. 232–254, 2002.

HOLST, S.; WUHRER, M.; ROMBOUTS, Y. **Glycosylation characteristics of colorectal cancer**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. v. 126

ID, C. R. E. F.; BUF, S.; LIBRARY, M. On the role of cell surface carbohydrates and teither binding proteins (lectins) in tumor metastatis. **Cancer and Metastatis Reviews**, v. 20, p. 245–277, 2002.

INAMURA, K. Colorectal cancers: An update on their molecular pathology. **Cancers**, v. 10, n. 1, 2018.

ISELLA, C. et al. Selective analysis of cancer-cell intrinsic transcriptional traits defines novel clinically relevant subtypes of colorectal cancer. **Nature Communications**, v. 8, n. May, p. 1–16, 2017.

ISHIBASHI, Y. et al. Serum tri- and tetra-antennary N-glycan is a potential predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer. **Prostate**, v. 74, n. 15, p. 1521–1529, 2014.

ISHIMURA, H. et al. N-acetylglucosaminyltransferase V and β 1-6 branching N-linked oligosaccharides are associated with good prognosis of patients with bladder cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 8, p. 2506–2511, 2006.

KANG, R. et al. Erratum: Transcriptional regulation of the N-acetylglucosaminyltransferase V gene in human bile duct carcinoma cells (HuCC-T1) is mediated by Ets-1 (The Journal of Biological Chemistry (1996) 271 (26706-26712)). **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 1, p. 554, 1999.

KARINE ARAÚJO DAMASCENO. **Expressão de Versican e sua associação com os receptores de superfície celular cd44, egfr, her-2 e her-3 nos tumores**

produtores de matriz da glândula mamária canina. Belo Horizonte: UFMG, 29 fev. 2016.

KASPRZAK, A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, 2 jun. 2021.

KASTRINOS, F.; SAMADDER, N. J.; BURT, R. W. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, v. 158, n. 2, p. 389–403, 2020.

KHOURY, G. A.; BALIBAN, R. C.; FLOUDAS, C. A. Proteome-wide post-translational modification statistics: Frequency analysis and curation of the swiss-prot database. **Scientific Reports**, v. 1, p. 1–5, 2014.

KIM, G. W. et al. Glutamine synthetase as a therapeutic target for cancer treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1–17, 2021.

KIM, S. Y.; KIM, T. IL. Serrated neoplasia pathway as an alternative route of colorectal cancer carcinogenesis. **Intestinal Research**, v. 16, n. 3, p. 358–365, 2018.

KIM, Y. S. et al. Functional proteomics study reveals that N-acetylglucosaminyltransferase V reinforces the invasive/metastatic potential of colon cancer through aberrant glycosylation on tissue inhibitor of metalloproteinase-1. **Molecular and Cellular Proteomics**, v. 7, n. 1, p. 1–14, 2008.

KIM, Y. S. et al. Overexpression and β -1,6-N-Acetylglucosaminylation-initiated aberrant glycosylation of TIMP-1: A “double whammy” strategy in colon cancer progression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 39, p. 32467–32478, 2012a.

KIM, Y. S. et al. Overexpression and β -1,6-N-Acetylglucosaminylation-initiated aberrant glycosylation of TIMP-1: A “double whammy” strategy in colon cancer progression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 39, p. 32467–32478, 2012b.

KIZUKA, Y.; TANIGUCHI, N. Enzymes for N-Glycan branching and their genetic and nongenetic regulation in cancer. **Biomolecules**, v. 6, n. 2, p. 1–21, 2016.

KOCH, U.; RADTKE, F. Mechanisms of T cell development and transformation. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 27, p. 539–562, 2011.

KOELZER, V. H.; ZLOBEC, I.; LUGLI, A. Tumor budding in colorectal cancer - Ready

for diagnostic practice? **Human Pathology**, v. 47, n. 1, p. 4–19, 2016.

KUBALL, J. et al. Increasing functional avidity of TCR- Redirected T cells by removing defined N- glycosylation sites in the TCR constant domain. **Journal of Experimental Medicine**, v. 206, n. 2, p. 463–475, 2009.

LAGANA, A. et al. Galectin Binding to Mgat5-Modified N-Glycans Regulates Fibronectin Matrix Remodeling in Tumor Cells. **Molecular and Cellular Biology**, v. 26, n. 8, p. 3181–3193, 2006.

LANGER, M. D. et al. N-glycosylation alters cadherin-mediated intercellular binding kinetics. **Journal of Cell Science**, v. 125, n. 10, p. 2478–2485, 2012.

LEARY, R. J. et al. Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 42, p. 16224–16229, 2008.

LEE, J. H. et al. N-Acetylglucosaminyltransferase V triggers overexpression of MT1-MMP and reinforces the invasive/metastatic potential of cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 431, n. 4, p. 658–663, 2013.

LI, N. et al. Altered β 1,6-GlcNAc branched N-glycans impair TGF- β -mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition through Smad signalling pathway in human lung cancer. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 18, n. 10, p. 1975–1991, 2014.

LI, Y. et al. The SOX17/miR-371-5p/SOX2 axis inhibits EMT, stem cell properties and metastasis in colorectal cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 11, p. 9099, 2015.

LIU, H. G. et al. Expression of ABCG2 and its significance in colorectal cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 11, n. 4, p. 845–848, 2010.

LIU, J. et al. N-acetylglucosaminyltransferase V confers hepatoma cells with resistance to anoikis through EGFR/PAK1 activation. **Glycobiology**, v. 23, n. 9, p. 1097–1109, 2013.

LU, Y.; CHANEY, W. **Induction of N-acetylglucosaminyltransferase V by elevated expression of activated or proto- Ha-ras oncogenes** **Molecular and Cellular Biochemistry**, 1993.

LUGLI, A. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer

based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. **Modern Pathology**, v. 30, n. 9, p. 1299–1311, 2017.

LUKSCH, H. et al. Silencing of selected glutamate receptor subunits modulates cancer growth. **Anticancer Research**, v. 31, n. 10, p. 3181–3192, 2011.

MA, H. et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. **Pathology**, v. 50, n. 1, p. 49–59, 2018.

MARHUENDA, E. et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 1, p. 1–14, 2021.

MARISA, L. et al. Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 5, 2013.

MARSHALL, S.; BACOTE, V.; TRAXINGER, R. R. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system: role of hexosamine in the induction of insulin resistance. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 8, p. 4706–4712, 1991.

MEHTA, A. et al. Increased levels of tetra-antennary N-linked glycan but not core fucosylation are associated with hepatocellular carcinoma tissue. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 21, n. 6, p. 925–933, 2012.

MEHTA, V. et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. **Cancer Discovery**, 2020.

MILLER, K. D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 5, p. 363–385, 2019.

MIQUEL-SERRA, L. et al. V3 versican isoform expression has a dual role in human melanoma tumor growth and metastasis. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 86, n. 9, p. 889–901, 5 set. 2006.

MOHRMANN, K. et al. Absence of N-linked glycosylation does not affect plasma membrane localization of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 56, n. 4, p. 344–350, 2005.

MOJARAD, E. N. et al. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal

cancer. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 6, n. 3, p. 120–128, 2013.

MOR, I.; CHEUNG, E. C.; VOUSDEN, K. H. Control of Glycolysis through Regulation of PFK1: Old Friends and Recent Additions. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, v. 76, p. 211–216, 1 jan. 2011.

MUNKLEY, J.; ELLIOTT, D. J. Hallmarks of glycosylation in cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 23, p. 35478–35489, 2016.

MURATA, K. et al. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in colorectal cancer correlates with metastasis and poor prognosis. **Clinical Cancer Research**, v. 6, n. 5, p. 1772–1777, 2000.

MUZNY, D. M. et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. **Nature**, v. 487, n. 7407, p. 330–337, 2012.

MV, L.; JW, L. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? **Trends in biochemical sciences**, v. 41, n. 3, p. 211–218, 1 mar. 2016.

NAKAGAWA, H. et al. Disruption of N-linked glycosylation enhances ubiquitin-mediated proteasomal degradation of the human ATP-binding cassette transporter ABCG2. **FEBS Journal**, v. 276, n. 24, p. 7237–7252, 2009.

NAKAJIMA, K. et al. Establishment of new predictive markers for distant recurrence of colorectal cancer using lectin microarray analysis. **Cancer Medicine**, v. 4, n. 2, p. 293–302, 1 fev. 2015.

NAKAMURA-TSURUTA, S. et al. Evidence that *Agaricus bisporus* agglutinin (ABA) has dual sugar-binding specificity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 347, n. 1, p. 215–220, 2006.

NALLANTHIGHAL, S.; HEISERMAN, J. P.; CHEON, D.-J. The Role of the Extracellular Matrix in Cancer Stemness. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 7, p. 86, 5 jul. 2019.

NETWORK, T. C. G. A. et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. **Nature**, v. 487, n. 7407, p. 330–337, 2012.

NIE, S. et al. Protective role of ABCG2 against oxidative stress in colorectal cancer and its potential underlying mechanism. **Oncology Reports**, v. 40, n. 4, p. 2137–2146,

1 out. 2018.

NIETO, M. A. et al. Emt: 2016. **Cell**, v. 166, n. 1, p. 21–45, 2016.

OHTSUBO, K.; MARTH, J. D. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease. **Cell**, v. 126, n. 5, p. 855–867, 2006.

OKTEM, G. et al. Cancer stem cell differentiation: TGF β 1 and versican may trigger molecules for the organization of tumor spheroids. **Oncology reports**, v. 32, n. 2, p. 641–649, 2014.

OLIVEIRA-FERRER, L.; LEGLER, K.; MILDE-LANGOSCH, K. Role of protein glycosylation in cancer metastasis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 44, p. 141–152, 2017.

OUAKRIM, D. A. et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: Retrospective analysis of the WHO mortality database. **The BMJ**, v. 351, p. 1–10, 2015.

PARISI, E. et al. Prognostic Factors Involved in the Epithelial–Mesenchymal Transition Process in Colorectal Cancer Have a Preponderant Role in Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers**, v. 12, n. 11, p. 1–28, 1 nov. 2020.

PASTERNAK, A. et al. Characterization of the functional role of the N-glycans in the AMPA receptor ligand-binding domain. **Journal of Neurochemistry**, v. 84, n. 5, p. 1184–1192, 2003.

PEREIRA, M. S. et al. Glycans as key checkpoints of T cell activity and function. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. NOV, p. 1–13, 2018.

PÉREZ, A. G. et al. N - glycosylation and receptor tyrosine kinase signaling affect claudin - 3 levels in colorectal cancer cells. **Oncology Reports**, p. 1649–1661, 2020.

PINHO, S. S. et al. E-cadherin and adherens-junctions stability in gastric carcinoma: Functional implications of glycosyltransferases involving N-glycan branching biosynthesis, N-acetylglucosaminyltransferases III and v. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1830, n. 3, p. 2690–2700, 2013.

PINHO, S. S.; REIS, C. A. Glycosylation in cancer: Mechanisms and clinical implications. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 9, p. 540–555, 2015.

RAYNER, E. et al. CRISPR-Cas9 Causes Chromosomal Instability and Rearrangements in Cancer Cell Lines, Detectable by Cytogenetic Methods.

<https://home.liebertpub.com/crispr>, v. 2, n. 6, p. 406–416, 16 dez. 2019.

REILY, C. et al. Glycosylation in health and disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 346–366, 2019.

RHEE, Y. Y.; KIM, K. J.; KANG, G. H. CpG Island methylator phenotype-high colorectal cancers and their prognostic implications and relationships with the serrated Neoplasia pathway. **Gut and Liver**, v. 11, n. 1, p. 38–46, 2017.

RODRIGUES, J. G. et al. Glycosylation in cancer: Selected roles in tumour progression, immune modulation and metastasis. **Cellular Immunology**, n. January, 2018.

SADANANDAM, A. et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. **Nat Med**, v. 19, n. 5, p. 619–625, 2013.

SASAI, K. et al. UDP-GlcNAc concentration is an important factor in the biosynthesis of β 1,6-branched oligosaccharides: Regulation based on the kinetic properties of N-acetylglucosaminyltransferase V. **Glycobiology**, v. 12, n. 2, p. 119–127, 2002.

SAÚDE, M. DA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.- Rio de Janeiro: INCA,2019.** [s.l: s.n.].

SCHJOLDAGER, K. T. et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 12, p. 729–749, 2020.

SCHUBERT, S. A. et al. The missing heritability of familial colorectal cancer. **Mutagenesis**, p. 1–11, 2019.

SHEN, S. et al. **ABCG2 reduces ROS-mediated toxicity and inflammation: A potential role in Alzheimer's disease** *Journal of Neurochemistry*, 2010.

SIEGEL, R. L. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. **Gut**, v. 68, n. 12, p. 2179–2185, 2019.

SILVA, M. C. et al. Glycans as immune checkpoints : removal of branched N-glycans enhances immune recognition preventing cancer progression. **Cancer Immunology Research**, v. 3512204088, 2020.

SNEHA, S. et al. Analysis of human stem cell transcription factors. **Cellular Reprogramming**, v. 21, n. 4, p. 171–180, 2019.

- SNYDER, C.; HAMPEL, H. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 1, p. 58–78, 2019.
- SONG, K. J. et al. Lectin from *Sambucus sieboldiana* abrogates the anoikis resistance of colon cancer cells conferred by N-acetylglucosaminyltransferase V during hematogenous metastasis. **Oncotarget**, v. 8, n. 26, p. 42238–42251, 2017.
- STANDLEY, S.; BAUDRY, M. The role of glycosylation in ionotropic glutamate receptor ligand binding, function, and trafficking. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 57, n. 11, p. 1508–1516, 2000.
- STIDHAM, R. W.; HIGGINS, P. D. R. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. v. 1, n. 212, p. 168–178, 2018.
- SUNG, H. et al. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021.
- TAMURA, R. E. et al. GADD45 proteins: central players in tumorigenesis. **Curr Mol Med.**, v. 12, n. 5, p. 634–651, 2012.
- TANG, Z. et al. GEPIA : a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. v. 45, n. April, p. 98–102, 2017.
- TANIGUCHI, N. From the γ -glutamyl cycle to the glycan cycle: A road with many turns and pleasant surprises. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 50, p. 34469–34478, 2009.
- THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. Colorectal cancer and nutrition. **Nutrients**, v. 11, n. 1, 2019.
- TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA: a cancer journal of clinicians.**, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.
- TOYOTA, M. et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 15, p. 8681–8686, 20 jul. 1999.
- TRINH, A. et al. Tumour budding is associated with the mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 10, p. 1244–

1251, 2018.

VAJARIA, B. N.; PATEL, P. S. Glycosylation: a hallmark of cancer? **Glycoconjugate Journal**, v. 34, n. 2, p. 147–156, 2017.

VANDERSCHAEGHE, D. et al. **Glycome profiling using modern glycomics technology: Technical aspects and applications** *Biological Chemistry* Walter de Gruyter, , 2010.

VASCONCELOS-DOS-SANTOS, A. et al. Hyperglycemia exacerbates colon cancer malignancy through hexosamine biosynthetic pathway. **Oncogenesis**, v. 6, n. 3, 2017.

VAUPEL, P.; MULTHOFF, G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. **The Journal of Physiology**, v. 599, n. 6, p. 1745–1757, 1 mar. 2021.

VUIK, F. E. R. et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. **Gut**, p. 1820–1826, 2019.

W, Z. et al. Epigenetic inactivation of the canonical Wnt antagonist SRY-box containing gene 17 in colorectal cancer. **Cancer research**, v. 68, n. 8, p. 2764–2772, 15 abr. 2008.

WANG, H. et al. Inhibition of glycolytic enzyme hexokinase II (HK2) suppresses lung tumor growth. **Cancer Cell International 2016 16:1**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 16 fev. 2016.

WEEN, M. P.; OEHLER, M. K.; RICCIARDELLI, C. Role of versican, hyaluronan and CD44 in ovarian cancer metastasis. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 2, p. 1009–1029, 2011.

WEI, T. et al. The role of N-acetylglucosaminyltransferases V in the malignancy of human hepatocellular carcinoma. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 93, n. 1, p. 8–17, 1 ago. 2012.

WESTOVER, D.; LI, F. New trends for overcoming ABCG2/BCRP-mediated resistance to cancer therapies. **Journal of experimental & clinical cancer research**, v. 34, n. 159, 30 dez. 2015.

WIEDERSCHAIN, G. Y. Essentials of glycobiology. **Biochemistry (Moscow)**, v. 74, n. 9, p. 1056–1056, 2009.

WISE, J. Covid-19: Cancer mortality could rise at least 20% because of pandemic,

study finds. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, n. April, p. m1735, 2020.

WIT, M. DE et al. Lumican and versican protein expression are associated with colorectal adenoma-to-carcinoma progression. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, 1 maio 2017.

WOJCIECHOWICZ, D. C.; PARK, P. Y.; PATY, P. B. **β 1-6 branching of N-linked carbohydrate is associated with K-ras mutation in human colon carcinoma cell lines***Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995.

WOLF, A. M. D. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 250–281, 2018.

WONG, K.; XIE, G. Updates on the Molecular Genetics of Colorectal Cancer. **Colorectal Cancer: Open Access**, v. 03, n. 01, 2017.

WU, Y. et al. Overexpression of the C-terminal PG-M/versican domain impairs growth of tumor cells by intervening in the interaction between epidermal growth factor receptor and β 1-integrin. **Journal of Cell Science**, v. 117, n. 11, p. 2227–2237, 2004.

YAN, G. et al. Decreased miR-124-3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5. **American journal of cancer research**, v. 9, n. 3, p. 585–596, 2019.

YI, W. et al. PFK1 Glycosylation Is a Key Regulator of Cancer Cell Growth and Central Metabolic Pathways Wen. **Science**, v. 337, n. 6097, p. 975–980, 2013.

ZHAO, Q. et al. **Glycan analysis of colorectal cancer samples reveals stage-dependent changes in CEA glycosylation patterns***Clinical Proteomics*, 2018.

ZHAO, Y. et al. N-Acetylglucosaminyltransferase III antagonizes the effect of N-acetylglucosaminyltransferase V on α 3 β 1 integrin-mediated cell migration. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 43, p. 32122–32130, 2006.

ZIRBES, T. K. et al. Prognostic impact of p21/waf1/cip1 in colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 89, n. 1, p. 14–18, 2000.

9 Anexos

9.1 ANEXO 1

Tabela 1: Lista dos 1295 genes diferencialmente expressos no clone 1.2 x MOCK

Símbolo	Descrição	Fold-Change
Thbs2	thrombospondin 2	-143,11
Gfra2	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 2	-22,17
Pon3	paraoxonase 3	-19,05
Dcn	decorin	-13,78
Gapvd1	GTPase activating protein and VPS9 domains 1	-8,04
Gvin1	GTPase, very large interferon inducible 1	-7,68
Psm5	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 5	-6,97
Sema5a	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	-6,16
Fln2	fibronectin leucine rich transmembrane protein 2	-6,14
Srgap3	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 3	-5,97
Efnb2	ephrin B2	-5,82
Fbln5	fibulin 5	-5,52
Phactr2	phosphatase and actin regulator 2	-5,39
Anxa6	annexin A6	-5,38
Mtmr9	myotubularin related protein 9	-5,27
Lilrb4a	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4A	-5,26
Fam110c	family with sequence similarity 110, member C	-5,07
Uchl3	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L3 (ubiquitin thiolesterase)	-4,76
Fbxw2	F-box and WD-40 domain protein 2	-4,68
Vcan	versican	-4,62
Sox2	SRY (sex determining region Y)-box 2	-4,32
Gm2a	GM2 ganglioside activator protein	-4,3
Atxn711	ataxin 7-like 1	-4,25
Spry2	sprouty homolog 2 (Drosophila)	-4,25
Pi15	peptidase inhibitor 15	-4,12
Glpr1	GLI pathogenesis-related 1 (glioma)	-4,01
Cdh26	cadherin-like 26	-3,98
Tnfrsf10b	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	-3,97
Gm3629; Gm2897	predicted gene 3629 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781805]; predicted gene 2897 (Gm2897), transcript variant 1, mRNA.	-3,93
Gm3739	predicted gene 3739 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781914]	-3,93
Mmp2	matrix metalloproteinase 2	-3,91
Lox	lysyl oxidase	-3,67
Uchl4	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L4	-3,66
Dpysl3	dihydropyrimidinase-like 3	-3,65
Mapkap1	mitogen-activated protein kinase associated protein 1	-3,59
Olf1419	olfactory receptor 1419	-3,59
Epb4113	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 3	-3,53
Rngtt	RNA guanylyltransferase and 5-phosphatase; RNA guanylyltransferase and 5'-phosphatase	-3,52
Rabepk	Rab9 effector protein with kelch motifs	-3,49
Mical2	microtubule associated monoxygenase, calponin and LIM domain containing 2	-3,44
Zfp788	zinc finger protein 788	-3,4
Mbnl2	muscleblind-like 2	-3,39
Zik1	zinc finger protein interacting with K protein 1	-3,38
Casp8ap2	caspase 8 associated protein 2	-3,37
Stk24	serine/threonine kinase 24	-3,33
Sln8	schlafen 8	-3,32
Fzd8	frizzled homolog 8 (Drosophila)	-3,3
Xlr3c	X-linked lymphocyte-regulated 3C	-3,29
Pcx	pyruvate carboxylase	-3,29
Zfp608	zinc finger protein 608	-3,28
1110037F02Rik	RIKEN cDNA 1110037F02 gene	-3,27
Pdp1	pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1	-3,24

LOC100861615; Gm3411	alpha takusan-like; predicted gene 3411	-3,23	
Hddc2	HD domain containing 2	-3,22	
Ahnak2	AHNAK nucleoprotein 2	-3,22	
Ly86	lymphocyte antigen 86	-3,19	
Cst6	cystatin E/M	-3,19	
Fam213a	family with sequence similarity 213, member A	-3,18	
Lif	leukemia inhibitory factor	-3,15	
Dis3	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae)	-3,15	
Postn	periostin, osteoblast specific factor	-3,14	
Ipo5	importin 5	-3,13	
Fam19a1	family with sequence similarity 19, member A1	-3,12	
Stfa2	stefin A2	-3,12	
Aim2	absent in melanoma 2	-3,1	
Olf330	olfactory receptor 330	-3,08	
Col6a1	collagen, type VI, alpha 1	-3,07	
Uggt2	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 2	-3,03	
Mir322; Mir351; Mir503; C430049B03Rik	microRNA 322; microRNA 351; microRNA 503; RIKEN cDNA C430049B03 gene	-3,02	
Olf33	olfactory receptor 33	-3,01	
Olf978	olfactory receptor 978	-3,01	
Lipf	lipase, gastric	-3	
Klf6	Kruppel-like factor 6	-2,98	
Prl3a1	prolactin family 3, subfamily a, member 1	-2,98	
Scgb2b17	secretoglobulin, family 2B, member 17	-2,97	
Tm9sf2	transmembrane 9 superfamily member 2	-2,97	
Tmem251	transmembrane protein 251	-2,95	
Fubp1	far upstream element (FUSE) binding protein 1	-2,94	
Pfkl	phosphofructokinase, liver, B-type	-2,94	
Gpld1	glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1	-2,94	
Fpgt	fucose-1-phosphate guanylyltransferase	-2,93	
Dock9	dedicator of cytokinesis 9	-2,93	
Rad50	RAD50 homolog (S. cerevisiae)	-2,92	
Dennd4c	DENN/MADD domain containing 4C	-2,89	
Rab30	RAB30, member RAS oncogene family	-2,89	
Ugt1a2; Ugt1a6b; Ugt1a7c; Ugt1a9; Ugt1a1	Ugt1a6a; Ugt1a10; Ugt1a5;	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A2; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6A; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6B; UDP glycosyltransferase 1 family, polypeptide A10; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7C; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A5; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9; UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	-2,86
Ebf1	early B cell factor 1	-2,86	
Trpv2	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 2	-2,86	
Tas2r123	taste receptor, type 2, member 123	-2,84	
Rap2a	RAS related protein 2a	-2,84	
Txnip	thioredoxin interacting protein	-2,83	
Rabggtb; Snord45c	Rab geranylgeranyl transferase, b subunit; small nucleolar RNA, C/D box 45C	-2,83	
Jrkl	Jrk-like	-2,83	
Impact	impact, RWD domain protein	-2,83	
Olf1054	olfactory receptor 1054	-2,82	
Krtap9-1	keratin associated protein 9-1	-2,82	
Ndfip2	Nedd4 family interacting protein 2	-2,82	
Pnrc1	proline-rich nuclear receptor coactivator 1	-2,79	
Gm7257	predicted gene 7257	-2,79	
Ptchd3	patched domain containing 3	-2,79	
Dync1h1	dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1	-2,78	
Rbmx	RNA binding motif protein, X chromosome	-2,77	
2310033P09Rik	RIKEN cDNA 2310033P09 gene	-2,77	
Wnk3	WNK lysine deficient protein kinase 3	-2,76	
Mark3	MAP/microtubule affinity regulating kinase 3	-2,76	
Emc9	ER membrane protein complex subunit 9	-2,76	
Rbm26; Gm17066	RNA binding motif protein 26; predicted gene 17066	-2,76	
Scgb1b19	secretoglobulin, family 1B, member 19	-2,73	
Lats1	large tumor suppressor	-2,73	
Ikzf2	IKAROS family zinc finger 2	-2,72	
Lymm2	LYR motif containing 2	-2,72	
Bnip3	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3	-2,7	
Adgrg6	adhesion G protein-coupled receptor G6	-2,69	
Ganc	glucosidase, alpha; neutral C	-2,68	

Tgds	TDP-glucose 4,6-dehydratase	-2,68
Ypel4	yippee-like 4 (Drosophila)	-2,67
AW551984	expressed sequence AW551984	-2,66
Ctdsp2; Mir26a-2; Mir546	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2; microRNA 26a-2; microRNA 546	-2,66
Mycbp2	MYC binding protein 2	-2,66
Phyhipl; D630013N20Rik	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein-like; RIKEN cDNA D630013N20 gene	-2,63
D3Ert254e	DNA segment, Chr 3, ERATO Doi 254, expressed	-2,62
Fgf2	fibroblast growth factor 2	-2,62
Ints8	integrator complex subunit 8	-2,62
Vmn2r30	vomer nasal 2, receptor 30	-2,61
Il2rg	interleukin 2 receptor, gamma chain	-2,61
Smek1	SMEK homolog 1, suppressor of mek1 (Dictyostelium)	-2,61
Mzt1	mitotic spindle organizing protein 1	-2,61
Plscr2	phospholipid scramblase 2	-2,59
Dzip1	DAZ interacting protein 1	-2,59
Gm6465	predicted gene 6465 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642949]	-2,58
Anpep	alanyl (membrane) aminopeptidase	-2,58
Chrna3	cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 3	-2,58
Vmn2r13	vomer nasal 2, receptor 13	-2,57
Gm19475	PREDICTED: predicted gene, 19475 (Gm19475), mRNA.	-2,57
Pcca	propionyl-Coenzyme A carboxylase, alpha polypeptide	-2,57
Pdgfc	platelet-derived growth factor, C polypeptide	-2,56
Hormad1	HORMA domain containing 1	-2,56
Cdkn2b	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	-2,56
Vmn2r35	vomer nasal 2, receptor 35	-2,55
D430020J02Rik	RIKEN cDNA D430020J02 gene	-2,55
Fam122a	family with sequence similarity 122, member A	-2,55
Cirbp	cold inducible RNA binding protein	-2,54
Tmem220	transmembrane protein 220	-2,54
Lmo7	LIM domain only 7	-2,54
Cntln	centlein, centrosomal protein	-2,53
Cxcl1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1	-2,53
Msln	mesothelin	-2,53
Scgb2b15; Scgb2b17	secretoglobin, family 2B, member 15; secretoglobin, family 2B, member 17	-2,52
Gm4553	predicted gene 4553 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3782737]; predicted gene 4553	-2,52
Plod2	procollagen lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	-2,52
Clybl	citrate lyase beta like	-2,52
Cd200	CD200 antigen	-2,52
Tdrd5	tudor domain containing 5	-2,5
Olf1080	olfactory receptor 1080	-2,5
Gm21860	predicted gene, 21860 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434024]	-2,5
Gm21748	predicted gene, 21748 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433912]	-2,5
Sgk1	serum/glucocorticoid regulated kinase 1	-2,5
3830406C13Rik	RIKEN cDNA 3830406C13 gene	-2,49
Arhgap9	Rho GTPase activating protein 9	-2,48
Cpa6	carboxypeptidase A6	-2,47
Lage3	L antigen family, member 3	-2,47
Rcor1	REST corepressor 1	-2,47
Serpina16	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 16	-2,47
Figf	c-fos induced growth factor	-2,46
Olf806	olfactory receptor 806	-2,46
Dcdc2a	doublecortin domain containing 2a	-2,46
Farp1	FERM, RhoGEF (Arhgef) and pleckstrin domain protein 1 (chondrocyte-derived)	-2,46
Cicf1	cardiotrophin-like cytokine factor 1	-2,46
Olf815	olfactory receptor 815	-2,45
Tnrc6c	trinucleotide repeat containing 6C	-2,45
PPP2r5c	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, gamma; protein phosphatase 2, regulatory subunit B', gamma	-2,45
Atg2b	autophagy related 2B	-2,45
Moap1; AK010878; Gm20604	modulator of apoptosis 1; cDNA sequence AK010878; predicted gene 20604	-2,45
1700019D03Rik	RIKEN cDNA 1700019D03 gene	-2,44
Phyh	phytanoyl-CoA hydroxylase	-2,44
1700024P16Rik	RIKEN cDNA 1700024P16 gene	-2,44
Mex3b	mex3 homolog B (C. elegans)	-2,44

Lrp1	low density lipoprotein receptor-related protein 1	-2,44
Egln3	egl-9 family hypoxia-inducible factor 3	-2,44
Ephx1	epoxide hydrolase 1, microsomal	-2,43
Ak5	adenylate kinase 5	-2,43
Lrrc17	leucine rich repeat containing 17	-2,43
Ncln	nicalin homolog (zebrafish)	-2,43
Olf324	olfactory receptor 324	-2,43
Eml1	echinoderm microtubule associated protein like 1	-2,43
Olf121	olfactory receptor 121	-2,43
Olf643; Olf639	olfactory receptor 643; olfactory receptor 639	-2,42
Tmem194; 1700012D01Rik	transmembrane protein 194; RIKEN cDNA 1700012D01 gene	-2,42
Olf527	olfactory receptor 527	-2,41
4930522H14Rik	RIKEN cDNA 4930522H14 gene	-2,4
Kcnj16	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 16	-2,4
Psmc1	protease (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase 1	-2,4
Nrde2	nrde-2 necessary for RNA interference, domain containing	-2,4
Pcdhb5	protocadherin beta 5	-2,4
Gm9747	predicted gene 9747 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3710571]	-2,39
A730020M07Rik	RIKEN cDNA A730020M07 gene	-2,39
Vmn2r38	vomer nasal 2, receptor 38	-2,39
Lsm7	LSM7 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)	-2,39
Olf235	olfactory receptor 235	-2,39
Eid2b	EP300 interacting inhibitor of differentiation 2B	-2,38
Gm4070; Gm17757; Gm18853	Gvin1; predicted gene 4070; GTPase, very large interferon inducible 1; GTPase, very large interferon inducible 1 pseudogene	-2,38
Pgr15l	G protein-coupled receptor 15-like	-2,38
Slc44a5	solute carrier family 44, member 5	-2,37
Vmn2r9	vomer nasal 2, receptor 9	-2,37
Rhox3g	reproductive homeobox 3G	-2,37
Cdc42bbp	CDC42 binding protein kinase beta	-2,36
Lat2	linker for activation of T cells family, member 2	-2,35
Arxes2	adipocyte-related X-chromosome expressed sequence 2	-2,35
Slc18b1	solute carrier family 18, subfamily B, member 1	-2,35
Pip5k1c	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type 1 gamma	-2,35
Ihh	Indian hedgehog	-2,34
Phka2	phosphorylase kinase alpha 2	-2,34
Gm9328	PREDICTED: predicted gene 9328 (Gm9328), mRNA.	-2,34
Gm4664	PREDICTED: predicted gene 4664 (Gm4664), mRNA.	-2,34
Cp	ceruloplasmin	-2,33
Kntc1	kinetochore associated 1	-2,33
Plekhj1	pleckstrin homology domain containing, family J member 1	-2,33
Glrx5	glutaredoxin 5 homolog (S. cerevisiae)	-2,33
Tbc1d4	TBC1 domain family, member 4	-2,33
Bhlhe41	basic helix-loop-helix family, member e41	-2,32
Fam71e1	family with sequence similarity 71, member E1	-2,32
Pou4f1	POU domain, class 4, transcription factor 1	-2,32
Crisp3	cysteine-rich secretory protein 3	-2,32
Pianp	PILR alpha associated neural protein	-2,31
Alx1	ALX homeobox 1	-2,31
Cdca4	cell division cycle associated 4	-2,31
Smgc; Muc19	submandibular gland protein C; mucin 19	-2,31
Fshr	follicle stimulating hormone receptor	-2,31
Baat	bile acid-Coenzyme A: amino acid N-acyltransferase	-2,3
Pik3c2g	phosphatidylinositol 3-kinase, C2 domain containing, gamma polypeptide	-2,3
Nedd1	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 1	-2,3
Lpcat1	lysophosphatidylcholine acyltransferase 1	-2,3
Nckap5	NCK-associated protein 5	-2,29
Creb3l4	cAMP responsive element binding protein 3-like 4	-2,29
Otud6b	OTU domain containing 6B	-2,29
Pih1d1	PIH1 domain containing 1	-2,29
Olf77	olfactory receptor 77	-2,29
Taar7b	trace amine-associated receptor 7B	-2,29
Zic5	zinc finger protein of the cerebellum 5	-2,29
Il1rap	interleukin 1 receptor accessory protein	-2,29
Ldlrad1	low density lipoprotein receptor class A domain containing 1	-2,28
Zfp27	zinc finger protein 27	-2,28
Upk1a	uroplakin 1A	-2,28
Bcr	breakpoint cluster region	-2,28
Nav3	neuron navigator 3	-2,28

Agmo	alkylglycerol monooxygenase	-2,28
Tcf4	transcription factor 4	-2,28
Dynap	dynactin associated protein	-2,28
6030498E09Rik	RIKEN cDNA 6030498E09 gene	-2,27
Spata9	spermatogenesis associated 9	-2,27
Gm11096	predicted gene 11096 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779332]	-2,27
Igip1	interferon inducible GTPase 1	-2,27
Grm7	glutamate receptor, metabotropic 7	-2,26
Drp2	dystrophin related protein 2	-2,26
Rnaseh2c	ribonuclease H2, subunit C	-2,26
Pcf11	cleavage and polyadenylation factor subunit homolog (S. cerevisiae)	-2,25
Nap1l3	nucleosome assembly protein 1-like 3	-2,25
Mthfd1l	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like	-2,25
Uqcrl1	ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit XI	-2,25
Ccl2	chemokine (C-C motif) ligand 2	-2,25
Olfrl241	olfactory receptor 1241	-2,24
4930529C04Rik	zinc finger, BED domain containing 4 pseudogene	-2,24
Zfc3h1	zinc finger, C3H1-type containing	-2,24
Ppp2r2c	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, gamma	-2,23
0610040J01Rik	RIKEN cDNA 0610040J01 gene	-2,23
Mrpl46	mitochondrial ribosomal protein L46	-2,23
Zfp764	zinc finger protein 764	-2,23
Poc1b	POC1 centriolar protein homolog B (Chlamydomonas)	-2,23
Syne1	spectrin repeat containing, nuclear envelope 1	-2,23
Chrm1	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 1 (muscle)	-2,23
Setd3	SET domain containing 3	-2,23
Bora	bora, aurora kinase A activator	-2,23
Dnlz	DNL-type zinc finger	-2,22
Tada2b	transcriptional adaptor 2B	-2,22
Tsga13	testis specific gene A13	-2,22
Klrl1	killer cell lectin-like receptor subfamily K, member 1	-2,22
4933427G17Rik	RIKEN cDNA 4933427G17 gene	-2,22
Pfkfb1	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 1	-2,22
Atp2b4; Mir6903	ATPase, Ca++ transporting, plasma membrane 4; microRNA 6903	-2,21
Uvssa	UV stimulated scaffold protein A	-2,21
Scgb1b2	secretoglobin, family 1B, member 2	-2,21
Hars2	histidyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (putative)	-2,21
Zfand1	zinc finger, AN1-type domain 1	-2,2
AB124611	cDNA sequence AB124611	-2,2
Gm11149	predicted gene 11149	-2,2
Zdhhc17	zinc finger, DHHC domain containing 17	-2,2
Pibf1	progesterone immunomodulatory binding factor 1	-2,2
Id1	inhibitor of DNA binding 1	-2,19
Plin2	perilipin 2	-2,19
Clec2f	C-type lectin domain family 2, member f	-2,19
Fxyd4	FXYD domain-containing ion transport regulator 4	-2,19
Nosip	nitric oxide synthase interacting protein	-2,19
E230029C05Rik	RIKEN cDNA E230029C05 gene	-2,19
Ncam1	neural cell adhesion molecule 1	-2,19
Rgs17	regulator of G-protein signaling 17	-2,19
Smarca1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1	-2,19
Polm	polymerase (DNA directed), mu	-2,19
Kidins220	kinase D-interacting substrate 220	-2,19
Pla1a	phospholipase A1 member A	-2,19
Nphs2	nephrosis 2, podocin	-2,18
Orc3	origin recognition complex, subunit 3	-2,18
B3galt6	UDP-Gal:betaGal beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 6	-2,18
BC089491	cDNA sequence BC089491	-2,18
Gm6268	predicted gene 6268	-2,18
Taar7d	trace amine-associated receptor 7D	-2,18
Gm10142	predicted gene 10142	-2,18
Arhgap44	Rho GTPase activating protein 44	-2,18
1700052K11Rik	RIKEN cDNA 1700052K11 gene	-2,18
3830408C21Rik	RIKEN cDNA 3830408C21 gene	-2,18
Clec2d	C-type lectin domain family 2, member d	-2,17
Lym1	LYR motif containing 1	-2,17
Gm14781	predicted gene 14781	-2,17
Phlda1	pleckstrin homology-like domain, family A, member 1	-2,17
Akt1	thymoma viral proto-oncogene 1	-2,17

Gm340	predicted gene 340	-2,17
Etnk2	ethanolamine kinase 2	-2,16
Pou2f1	POU domain, class 2, transcription factor 1	-2,16
Phf19	PHD finger protein 19	-2,16
Medag	mesenteric estrogen dependent adipogenesis	-2,16
Dot1l	DOT1-like, histone H3 methyltransferase (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,16
Olf378	olfactory receptor 378	-2,16
Evl	Ena-vasodilator stimulated phosphoprotein	-2,16
Slc5a3; Mrps6	solute carrier family 5 (inositol transporters), member 3; mitochondrial ribosomal protein S6	-2,16
Tbpl2	TATA box binding protein like 2	-2,15
Zfp661	zinc finger protein 661	-2,15
Stx17	syntaxin 17	-2,15
Olf512	olfactory receptor 512	-2,15
Gm10104; Defa4	predicted gene 10104; defensin, alpha, 4	-2,15
Amigo3	adhesion molecule with Ig like domain 3	-2,15
Cep290	centrosomal protein 290	-2,15
Olf823	olfactory receptor 823	-2,15
Esp1	exocrine gland secreted peptide 1	-2,15
Cd14	CD14 antigen	-2,15
Cd48	CD48 antigen	-2,14
Morn3	MORN repeat containing 3	-2,14
Exosc5	exosome component 5	-2,14
Slc6a15	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 15	-2,14
Slc7a15	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 15	-2,14
Olf733	olfactory receptor 733	-2,14
Olf130	olfactory receptor 130	-2,14
Rars2	arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial	-2,13
Kmt2e	lysine (K)-specific methyltransferase 2E	-2,13
Recql	RecQ protein-like	-2,13
Ap3d1	adaptor-related protein complex 3, delta 1 subunit	-2,13
Gm10340	predicted gene 10340 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641969]	-2,13
Gm2956	predicted gene 2956 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781134]; predicted gene 2956	-2,13
Spp2	secreted phosphoprotein 2	-2,12
Mllt3	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, <i>Drosophila</i>); translocated to, 3	-2,12
Wsb2	WD repeat and SOCS box-containing 2	-2,12
Gpr34	G protein-coupled receptor 34	-2,12
Slc25a14	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, brain), member 14	-2,12
Ftcd	formiminotransferase cyclodeaminase	-2,12
Slc41a2	solute carrier family 41, member 2	-2,12
Olf812	olfactory receptor 812	-2,12
Pcgf6	polycomb group ring finger 6	-2,12
Gm16253	predicted gene 16253 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3826531]	-2,11
Ehd2	EH-domain containing 2	-2,11
Tbc1d21	TBC1 domain family, member 21	-2,11
Rtn4ip1	reticulon 4 interacting protein 1	-2,11
Spaca3	sperm acrosome associated 3	-2,11
Efnb3	ephrin B3	-2,11
Ccnk	cyclin K	-2,11
Cips	colipase, pancreatic	-2,11
Uqcc3	ubiquinol-cytochrome c reductase complex assembly factor 3	-2,11
Slc26a9	solute carrier family 26, member 9	-2,1
Jph1	junctophilin 1	-2,1
7420461P10Rik	RIKEN cDNA 7420461P10 gene	-2,1
Uroc1	urocanase domain containing 1	-2,1
Kcna5	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5	-2,1
Zfp418	zinc finger protein 418	-2,1
Zfp329	zinc finger protein 329	-2,1
SrpX2	sushi-repeat-containing protein, X-linked 2	-2,1
Zfp280b	zinc finger protein 280B	-2,1
Ppp1r12a	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 12A	-2,1
Utrn	utrophin	-2,1
Krt34	keratin 34	-2,1
Vmn1r203	vomer nasal 1 receptor 203	-2,1
Hapln1	hyaluronan and proteoglycan link protein 1	-2,1
Gm10845	predicted gene 10845	-2,1
C330018D20Rik	RIKEN cDNA C330018D20 gene	-2,1
Cd99	CD99 antigen	-2,1

Slc1a2	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2	-2,09
Slc6a17	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 17	-2,09
Ccne2	cyclin E2	-2,09
Edrf1	erythroid differentiation regulatory factor 1	-2,09
1810043G02Rik	RIKEN cDNA 1810043G02 gene	-2,09
Ttc8	tetratricopeptide repeat domain 8	-2,09
4933427E11Rik	RIKEN cDNA 4933427E11 gene	-2,09
Eif2b5	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 5 epsilon	-2,09
Pla2g16	phospholipase A2, group XVI	-2,09
Sh3pxd2a	SH3 and PX domains 2A	-2,09
Col3a1	collagen, type III, alpha 1	-2,08
Ifna2	interferon alpha 2	-2,08
Clec4n	C-type lectin domain family 4, member n	-2,08
Pcp2	Purkinje cell protein 2 (L7)	-2,08
Gm16485	predicted gene 16485 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642771]; predicted gene 16485	-2,08
A230046K03Rik	RIKEN cDNA A230046K03 gene	-2,08
Olfir800	olfactory receptor 800	-2,08
Naglu	alpha-N-acetylglucosaminidase (Sanfilippo disease IIIB)	-2,08
Patl2	protein associated with topoisomerase II homolog 2 (yeast)	-2,07
Tshb	thyroid stimulating hormone, beta subunit	-2,07
Per3	period circadian clock 3	-2,07
Osbpl3	oxysterol binding protein-like 3	-2,07
D930028M14Rik	RIKEN cDNA D930028M14 gene	-2,07
Gm4399	PREDICTED: predicted gene 4399 (Gm4399), mRNA.	-2,07
Gm4406	PREDICTED: predicted gene 4406 (Gm4406), mRNA.	-2,07
Zic2	zinc finger protein of the cerebellum 2	-2,07
Bmp4	bone morphogenetic protein 4	-2,07
Pcdhb14	protocadherin beta 14	-2,07
Gm9733	predicted gene 9733	-2,06
Fam92a	family with sequence similarity 92, member A	-2,06
4921511H03Rik	RIKEN cDNA 4921511H03 gene	-2,06
Gm7714	predicted gene 7714	-2,06
Klrg1	killer cell lectin-like receptor subfamily G, member 1	-2,06
Vmn2r70	vomer nasal 2, receptor 70	-2,06
Cd3d	CD3 antigen, delta polypeptide	-2,06
Gm11939	predicted gene 11939 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651443]	-2,06
Irg1	immunoresponsive gene 1	-2,06
9430069I07Rik	RIKEN cDNA 9430069I07 gene	-2,06
Olfir421-ps1	olfactory receptor 421, pseudogene 1	-2,05
Haus6	HAUS augmin-like complex, subunit 6	-2,05
Chrdl2	chordin-like 2	-2,05
Timm10b; Dnhd1	translocase of inner mitochondrial membrane 10B; dynein heavy chain domain 1	-2,05
Gm7972	PREDICTED: predicted gene 7972 (Gm7972), mRNA.	-2,05
Ttc21a	tetratricopeptide repeat domain 21A	-2,05
2310030G06Rik	RIKEN cDNA 2310030G06 gene	-2,05
1110032A03Rik	RIKEN cDNA 1110032A03 gene	-2,05
Olfir1356	olfactory receptor 1356	-2,05
Gas2l3	growth arrest-specific 2 like 3	-2,05
Brms1l	breast cancer metastasis-suppressor 1-like	-2,05
Zfp597	zinc finger protein 597	-2,05
Golga1	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 1	-2,04
Olfir1270	olfactory receptor 1270	-2,04
Dear1	dual endothelin 1/angiotensin II receptor 1	-2,04
Evc	Ellis van Creveld gene syndrome	-2,04
Gm5409	predicted pseudogene 5409	-2,04
Klra17	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 17	-2,04
Fanci	Fanconi anemia, complementation group I	-2,04
LOC102636989	actin-like	-2,04
Trim30d	tripartite motif-containing 30D	-2,04
Utp20	UTP20, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	-2,04
Sypl	synaptophysin-like protein	-2,04
Golga5	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 5	-2,04
Vrk1	vaccinia related kinase 1	-2,04
D830013O20Rik	RIKEN cDNA D830013O20 gene	-2,04
Pcdhb3	protocadherin beta 3	-2,04
Snaip	synuclein, alpha interacting protein (synphilin)	-2,04
Chst14	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-0) sulfotransferase 14	-2,03
Sel1l2	sel-1 suppressor of lin-12-like 2 (C. elegans)	-2,03

Mdn1	midasin homolog (yeast)	-2,03
Olf533	olfactory receptor 533	-2,03
4931406B18Rik	RIKEN cDNA 4931406B18 gene	-2,03
Zcchc5	zinc finger, CCHC domain containing 5	-2,03
Rnf151	ring finger protein 151	-2,03
Vmn1r14	vomer nasal 1 receptor 14	-2,02
D6Wsu163e	DNA segment, Chr 6, Wayne State University 163, expressed	-2,02
Gm20331	PREDICTED: predicted gene, 20331 (Gm20331), mRNA.	-2,02
Dctn2	dynactin 2	-2,02
Pcmt1; BC020402	protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase 1; cDNA sequence BC020402	-2,02
Gm12250	predicted gene 12250	-2,02
Esyt2	extended synaptotagmin-like protein 2	-2,02
Ncapg2	non-SMC condensin II complex, subunit G2	-2,02
Ahrr	aryl-hydrocarbon receptor repressor	-2,02
Syt15	synaptotagmin XV	-2,02
Gm3264	predicted gene 3264 (Gm3264), mRNA.; predicted gene 3264 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781442]; predicted gene 3264	-2,02
Olf115	olfactory receptor 115	-2,02
Rab18	RAB18, member RAS oncogene family	-2,02
Olf1459	olfactory receptor 1459	-2,02
Lamc3	laminin gamma 3	-2,01
Notch2	notch 2	-2,01
Cpa3	carboxypeptidase A3, mast cell	-2,01
Ccdc18	coiled-coil domain containing 18	-2,01
Th	tyrosine hydroxylase	-2,01
Pgk1	phosphoglycerate kinase 1	-2,01
Sirt6	sirtuin 6	-2,01
Zfp385c	zinc finger protein 385C	-2,01
Bptf	bromodomain PHD finger transcription factor	-2,01
Pygl	liver glycogen phosphorylase	-2,01
Marf1	meiosis arrest female 1	-2,01
Ap5b1	adaptor-related protein complex 5, beta 1 subunit	-2,01
Katnbl1; Slc12a6	katanin p80 subunit B like 1; solute carrier family 12, member 6	-2
Ptpn14	protein tyrosine phosphatase, receptor type, T	-2
1700025C18Rik	RIKEN cDNA 1700025C18 gene	-2
2610301B20Rik	RIKEN cDNA 2610301B20 gene	-2
Fancc2	Fanconi anemia, complementation group D2	-2
Lig4	ligase IV, DNA, ATP-dependent	-2
Gm8008	PREDICTED: predicted gene 8008 (Gm8008), mRNA.	-2
Tmsb15b2; Tmsb15b1; Tmsb15l	thymosin beta 15b2; thymosin beta 15b1; thymosin beta 15b like	-2
Sbno2	strawberry notch homolog 2 (Drosophila)	-2
Prpf19	PRP19/PSO4 pre-mRNA processing factor 19 homolog (S. cerevisiae)	-2
Ptpn14	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14	2
Ap4e1	adaptor-related protein complex AP-4, epsilon 1	2
Lxn	latexin	2
Efcab7	EF-hand calcium binding domain 7	2
Agfg2	ArfGAP with FG repeats 2	2
Cyb561	cytochrome b-561	2
Naip6; Naip7	NLR family, apoptosis inhibitory protein 6; NLR family, apoptosis inhibitory protein 7	2
Daxx	Fas death domain-associated protein	2
Rusc2	RUN and SH3 domain containing 2	2,01
Anp32b	acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member B	2,01
Ddx58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	2,01
Nol6	nucleolar protein family 6 (RNA-associated)	2,01
Mib2	mindbomb homolog 2 (Drosophila)	2,01
Slc12a9	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 9	2,01
Scaper	S phase cyclin A-associated protein in the ER	2,01
Slc16a6	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 6	2,01
Ercc6	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6	2,01
Lrp10	low-density lipoprotein receptor-related protein 10	2,01
Gm3264	predicted gene 3264	2,01
Gm17783	PREDICTED: predicted gene, 17783 (Gm17783), mRNA.	2,01
Mapk14	mitogen-activated protein kinase 14	2,01
Ndufa7	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 7 (B14.5a)	2,01
Gm4832	predicted gene 4832	2,01
B3glct	beta-3-glucosyltransferase	2,02

Pon2	paraoxonase 2	2,02
Vmn1r61	vomeronasal 1 receptor 61	2,02
Mtnr1a	melatonin receptor 1A	2,02
Phldb1	pleckstrin homology-like domain, family B, member 1	2,02
Gm595	predicted gene 595	2,02
Gdpd1	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 1	2,02
Wbp4	WW domain binding protein 4	2,02
Tfcp2	transcription factor CP2	2,02
Nxpe3	neurexophilin and PC-esterase domain family, member 3	2,02
Cnpy3	canopy 3 homolog (zebrafish)	2,02
Ticam1	toll-like receptor adaptor molecule 1	2,02
Hpse2	heparanase 2	2,02
Tmem9	transmembrane protein 9	2,03
Pld5	phospholipase D family, member 5	2,03
Slc23a2	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	2,03
2410131K14Rik	RIKEN cDNA 2410131K14 gene	2,03
Dtx2	deltex 2 homolog (Drosophila)	2,03
Zdhhc15	zinc finger, DHHC domain containing 15	2,03
Dlg4	discs, large homolog 4 (Drosophila)	2,03
Rdm1	RAD52 motif 1	2,03
Tppbb	trophoblast specific protein beta	2,03
6720489N17Rik	RIKEN cDNA 6720489N17 gene	2,03
Zfp712	zinc finger protein 712	2,03
Il3ra	interleukin 3 receptor, alpha chain	2,03
Calcoco1	calcium binding and coiled coil domain 1	2,03
Hagh	hydroxyacyl glutathione hydrolase	2,03
Pigm	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class M	2,04
Olf1164	olfactory receptor 1164	2,04
Dennd2c	DENN/MADD domain containing 2C	2,04
Tmem245	transmembrane protein 245	2,04
Shroom3	shroom family member 3	2,04
Myo1h	myosin 1H	2,04
Tubb3	tubulin, beta 3 class III	2,04
Ido2	indoleamine 2,3-dioxygenase 2	2,04
Dlc1	deleted in liver cancer 1	2,04
Il1rapl1	interleukin 1 receptor accessory protein-like 1	2,04
Myh2	myosin, heavy polypeptide 2, skeletal muscle, adult	2,04
Sntb1	syntrophin, basic 1	2,04
Ptpm	protein tyrosine phosphatase, receptor type, M	2,04
Paqr8	progesterin and adipoQ receptor family member VIII	2,05
Ogfr1	opioid growth factor receptor-like 1	2,05
Gdap111	ganglioside-induced differentiation-associated protein 1-like 1	2,05
Tpst1	protein-tyrosine sulfotransferase 1	2,05
Fis1	fission 1 (mitochondrial outer membrane) homolog (yeast)	2,05
Stx2	syntaxin 2	2,05
Sh2b2	SH2B adaptor protein 2	2,05
311008217Rik	RIKEN cDNA 311008217 gene	2,05
Exoc3l2	exocyst complex component 3-like 2	2,05
Alas1	aminolevulinic acid synthase 1	2,05
Itga1; Pel0	integrin alpha 1; pelota homolog (Drosophila)	2,05
Gm8180	predicted gene 8180 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3643326]	2,05
Aaas	achalasia, adrenocortical insufficiency, alacrimia	2,05
Gtf3c3	general transcription factor IIIc, polypeptide 3	2,06
Abcb6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6	2,06
Slc4a11	solute carrier family 4, sodium bicarbonate transporter-like, member 11	2,06
Adprhl2	ADP-ribosylhydrolase like 2	2,06
Tctn2	tectonic family member 2	2,06
Akr1b7	aldo-keto reductase family 1, member B7	2,06
Olf911-ps1	olfactory receptor 911, pseudogene 1	2,06
Slc36a1	solute carrier family 36 (proton/amino acid symporter), member 1	2,06
Pdia6	protein disulfide isomerase associated 6	2,06
Zfp169	zinc finger protein 169	2,06
Auh	AU RNA binding protein/enoyl-coenzyme A hydratase	2,06
Acvr1b	activin A receptor, type 1B	2,06
Epb41l5	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 5	2,07
Sort1	sortilin 1	2,07
LOC102634333	uncharacterized LOC102634333	2,07
Ar	androgen receptor	2,07
Selm	selenoprotein M	2,07
5031414D18Rik	RIKEN cDNA 5031414D18 gene	2,07

Spats2l	spermatogenesis associated, serine-rich 2-like	2,08
Mpped2	metallophosphoesterase domain containing 2	2,08
Chrn2	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 2 (neuronal)	2,08
Grhpr	glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase	2,08
H6pd	hexose-6-phosphate dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase)	2,08
Ephb4	Eph receptor B4	2,08
Ppp1r35	protein phosphatase 1, regulatory subunit 35	2,08
Micall2	MICAL-like 2	2,08
Dok4	docking protein 4	2,08
Olf843	olfactory receptor 843	2,08
Cx3cr1	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	2,08
Arhgap27	Rho GTPase activating protein 27	2,08
Golm1	golgi membrane protein 1	2,08
Kctd6	potassium channel tetramerisation domain containing 6	2,08
Pbk	PDZ binding kinase	2,08
Gm17079	predicted gene 17079 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937906]	2,08
Kif6	kinesin family member 6	2,08
Rhbdd1	rhomboid domain containing 1	2,09
Gli2	GLI-Kruppel family member GLI2	2,09
Gm11756	predicted gene 11756 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3702095]; predicted gene 11756	2,09
Clip2	CAP-GLY domain containing linker protein 2	2,09
Prss42	protease, serine 42	2,09
Hk1	hexokinase 1	2,09
Cd300e	CD300e antigen	2,09
Gm2399	predicted gene 2399 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780567]	2,09
Epd1	ependymin related protein 1 (zebrafish)	2,09
Apobec3	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3	2,09
Unc93b1	unc-93 homolog B1 (C. elegans)	2,09
Enkur	enkurin, TRPC channel interacting protein	2,1
Ada	adenosine deaminase	2,1
Dnaj1; Mir207	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily A, member 1; microRNA 207	2,1
Pipp3	phospholipid phosphatase 3	2,1
Usp17la	ubiquitin specific peptidase 17-like A	2,1
Casp4	caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase	2,1
Dis3l	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae)-like	2,1
Gm38425; Gab3	predicted gene, 38425; growth factor receptor bound protein 2-associated protein 3	2,1
Hsf3	heat shock transcription factor 3	2,1
Copz2	coatamer protein complex, subunit zeta 2	2,1
Naa16	N(alpha)-acetyltransferase 16, NatA auxiliary subunit	2,1
Tns2	tensin 2	2,1
Lmbr1l	limb region 1 like	2,1
Crnk1l	Crn, crooked neck-like 1 (Drosophila)	2,11
Edem2	ER degradation enhancer, mannosidase alpha-like 2	2,11
Dnajb5	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 5	2,11
Pcdh7	protocadherin 7	2,11
Zscan21	zinc finger and SCAN domain containing 21	2,11
Dnajc12	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 12	2,11
Kiss1r	KISS1 receptor	2,11
Itgb3	integrin beta 3	2,11
Adamts6	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 6	2,11
Gm5798	predicted gene 5798 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779524]	2,11
Zfp385a	zinc finger protein 385A	2,11
Gcnt1	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	2,11
Kcnt2	potassium channel, subfamily T, member 2	2,12
4921539E11Rik	RIKEN cDNA 4921539E11 gene	2,12
Phf2	putative homeodomain transcription factor 2	2,12
Setd6	SET domain containing 6	2,12
Rbp1	retinol binding protein 1, cellular	2,12
Zbtb42	zinc finger and BTB domain containing 42	2,12
Arl4a	ADP-ribosylation factor-like 4A	2,12
Card6	caspase recruitment domain family, member 6	2,12
Csnk1e	casein kinase 1, epsilon	2,12
Kansl2	KAT8 regulatory NSL complex subunit 2	2,12
Tmem50b	transmembrane protein 50B	2,12
Coq3	coenzyme Q3 homolog, methyltransferase (yeast)	2,13
Slc31a2	solute carrier family 31, member 2	2,13
4930431F12Rik	RIKEN cDNA 4930431F12 gene	2,13

Vmn1r12	vomer nasal 1 receptor 12	2,13
Nagk	N-acetylglucosamine kinase	2,13
Igsf11	immunoglobulin superfamily, member 11	2,13
Arrdc1	arrestin domain containing 1	2,14
Rnd3	Rho family GTPase 3	2,14
Lce1g	late cornified envelope 1G	2,14
Gstcd	glutathione S-transferase, C-terminal domain containing	2,14
Arl6ip4	ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 4	2,14
Gtf2ird1	general transcription factor II I repeat domain-containing 1	2,14
Gpt2	glutamic pyruvate transaminase (alanine aminotransferase) 2	2,14
Nxph4	neurexophilin 4	2,14
Entpd4	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4	2,14
Lynx1	Ly6/neurotoxin 1	2,14
Ldlrap1	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1	2,15
B4galnt1	beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 1	2,15
Tmem92	transmembrane protein 92	2,15
Ankrd1	ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)	2,15
Gabbr1	gamma-aminobutyric acid (GABA) C receptor, subunit rho 1	2,16
Slc25a51	solute carrier family 25, member 51	2,16
Nsun5	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5	2,16
Clec11a	C-type lectin domain family 11, member a	2,16
Nufip1	nuclear fragile X mental retardation protein interacting protein 1	2,16
Hoxc11	homeobox C11	2,16
Cyp39a1	cytochrome P450, family 39, subfamily a, polypeptide 1	2,16
Pax3	paired box 3	2,17
Pdia3	protein disulfide isomerase associated 3	2,17
Lzts3	leucine zipper, putative tumor suppressor family member 3	2,17
Lpar1	lysophosphatidic acid receptor 1	2,17
Gm9944	predicted gene 9944 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642412]; predicted gene 9944	2,17
Gm6502; Gm6468	predicted gene 6502 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779601]; predicted gene 6468	2,17
Dand5	DAN domain family, member 5	2,17
Lpar4	lysophosphatidic acid receptor 4	2,17
Olf110	olfactory receptor 110	2,17
Akap2	A kinase (PRKA) anchor protein 2	2,18
Klk1b21	kallikrein 1-related peptidase b21	2,18
Cyb5r2	cytochrome b5 reductase 2	2,18
Kctd13	potassium channel tetramerisation domain containing 13	2,18
Bgn	biglycan	2,18
Gm6568	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 9 pseudogene	2,18
Gch1	GTP cyclohydrolase 1	2,18
Tmem120b	transmembrane protein 120B	2,19
Maff	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein F (avian)	2,19
Elfn2	leucine rich repeat and fibronectin type III, extracellular 2	2,19
Mas1	MAS1 oncogene	2,19
Tln1	talin 1	2,2
Tec	tec protein tyrosine kinase	2,2
Samt4	spermatogenesis associated multipass transmembrane protein 4	2,2
Lima1	LIM domain and actin binding 1	2,2
H2-Ke6	H2-K region expressed gene 6	2,2
Slc35f5	solute carrier family 35, member F5	2,21
Kptn	kaptin	2,21
Herpud1	homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1	2,21
Myb	myeloblastosis oncogene	2,21
Ddit4	DNA-damage-inducible transcript 4	2,21
Rsad2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	2,21
Trim35	tripartite motif-containing 35	2,21
Tmem169	transmembrane protein 169	2,22
Slc24a3	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 3	2,22
Il22ra1	interleukin 22 receptor, alpha 1	2,22
Zfp640	zinc finger protein 640	2,22
Stard6	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 6	2,22
Cnih2	cornichon homolog 2 (Drosophila)	2,22
Erff1	ERBB receptor feedback inhibitor 1	2,23
Gm11757; Gm11758	predicted gene 11757; predicted gene 11758	2,23
Hip1	huntingtin interacting protein 1	2,23
Hey2	hairly/enhancer-of-split related with YRPW motif 2	2,23
Reep4	receptor accessory protein 4	2,23

Dctn3	dynactin 3	2,24
E130309D02Rik	RIKEN cDNA E130309D02 gene	2,24
Arrb1	arrestin, beta 1	2,24
Cdon	cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes	2,24
Rwdd2a	RWD domain containing 2A	2,24
Fam120c	family with sequence similarity 120, member C	2,24
Neu1	neuraminidase 1	2,24
Aox3	aldehyde oxidase 3	2,25
Nr4a3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	2,25
Oasl1	2-5 oligoadenylate synthetase-like 1; 2'-5' oligoadenylate synthetase-like 1	2,25
Slco1a6	solute carrier organic anion transporter family, member 1a6	2,25
Gm21783	predicted gene, 21783 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433947]	2,25
Agtr1a	angiotensin II receptor, type 1a	2,25
Pdhb	pyruvate dehydrogenase (lipoamide) beta	2,25
Apol9a	apolipoprotein L 9a	2,25
Pdia5	protein disulfide isomerase associated 5	2,25
Pstpip2	proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2	2,25
Cfap126	cilia and flagella associated protein 126	2,26
Ly9	lymphocyte antigen 9	2,26
Kctd3	potassium channel tetramerisation domain containing 3	2,26
Sh2d3c	SH2 domain containing 3C	2,26
Aptx	aprataxin	2,26
Tstd2	thiosulfate sulfurtransferase (rhodanese)-like domain containing 2	2,26
Msi1	musashi RNA-binding protein 1	2,26
Wbscr22	Williams Beuren syndrome chromosome region 22	2,26
Ces1d	carboxylesterase 1D	2,26
Tmtc2	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 2	2,26
1810010H24Rik	RIKEN cDNA 1810010H24 gene	2,26
Esco2	establishment of cohesion 1 homolog 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	2,26
Fetub	fetuin beta	2,26
Rps6ka2	ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 2	2,26
Crebrf	CREB3 regulatory factor	2,26
Cyp4f16	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 16	2,26
Mob3b	MOB kinase activator 3B	2,27
Steap2	six transmembrane epithelial antigen of prostate 2	2,27
4930433N12Rik	RIKEN cDNA 4930433N12 gene	2,27
Cib2	calcium and integrin binding family member 2	2,27
Cd276	CD276 antigen	2,27
Olfir820	olfactory receptor 820	2,27
Rab24	RAB24, member RAS oncogene family	2,27
Rgcc	regulator of cell cycle	2,27
Baalc	brain and acute leukemia, cytoplasmic	2,27
Rgs16	regulator of G-protein signaling 16	2,28
Dcaf10	DDB1 and CUL4 associated factor 10	2,28
Gm13212	predicted gene 13212	2,28
Cbx7	chromobox 7	2,28
Naga	N-acetyl galactosaminidase, alpha	2,28
Rgs7	regulator of G protein signaling 7	2,29
Jag1	jagged 1	2,29
Fbxl4	F-box and leucine-rich repeat protein 4	2,29
Fzd1	frizzled homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	2,29
Mad1l1	MAD1 mitotic arrest deficient 1-like 1	2,29
Bap1	Bra1 associated protein 1	2,29
Mtss1	metastasis suppressor 1	2,29
Pigg	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class Q	2,29
Plcb1	phospholipase C, beta 1	2,3
Pramef25	PRAME family member 25	2,3
Tyw1	tRNA-yW synthesizing protein 1 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	2,3
Olfir402	olfactory receptor 402	2,3
9130008F23Rik	RIKEN cDNA 9130008F23 gene	2,3
Zfp664	zinc finger protein 664	2,31
Tmppe; Glb1	transmembrane protein with metallophosphoesterase domain; galactosidase, beta 1	2,31
Tspan13	tetraspanin 13	2,31
Gm5662	predicted gene 5662	2,31
Nedd9	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 9	2,31
Nudt13	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 13	2,31
Rgl2	ral guanine nucleotide dissociation stimulator-like 2	2,31
Garem	GRB2 associated, regulator of MAPK1	2,31
Lhx2	LIM homeobox protein 2	2,32

Usp2	ubiquitin specific peptidase 2	2,32
Csrnp1	cysteine-serine-rich nuclear protein 1	2,32
Myl6b	myosin, light polypeptide 6B	2,32
Vmn1r211	vomer nasal 1 receptor 211	2,32
Melk	maternal embryonic leucine zipper kinase	2,33
Usp27x	ubiquitin specific peptidase 27, X chromosome	2,33
Cdr2l	cerebellar degeneration-related protein 2-like	2,33
Serinc5	serine incorporator 5	2,33
Gcnt4	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 4, core 2 (beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase)	2,33
Ghitm	growth hormone inducible transmembrane protein	2,33
Dab2	disabled 2, mitogen-responsive phosphoprotein	2,33
Aco1	aconitase 1	2,34
Tspan33	tetraspanin 33	2,34
Nupr1	nuclear protein transcription regulator 1	2,34
Dhrs11	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 11	2,34
Hspa2	heat shock protein 2	2,34
Dnajc9	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 9	2,34
Cdh24	cadherin-like 24	2,34
Noct	nocturnin	2,35
Gm10382; Gm19631	predicted gene 10382 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647829]; PREDICTED: predicted gene, 19631, transcript variant 1 (Gm19631), miscRNA.; PREDICTED: predicted gene, 19631, transcript variant 2 (Gm19631), miscRNA.	2,35
Speer6-ps1	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 6, pseudogene 1	2,35
4930503E14Rik	RIKEN cDNA 4930503E14 gene	2,35
H1f0	H1 histone family, member 0	2,35
Espl1	extra spindle pole bodies 1, separase	2,35
Cyp2c37	cytochrome P450, family 2, subfamily c, polypeptide 37	2,35
Dclk2	doublecortin-like kinase 2	2,36
Ubap1	ubiquitin-associated protein 1	2,36
Sbds	Shwachman-Bodian-Diamond syndrome homolog (human)	2,36
Adk	adenosine kinase	2,36
Nop9	NOP9 nucleolar protein	2,36
Zfp1	zinc finger protein, multitype 1	2,37
Sesn3	sestrin 3	2,37
Pfn2	profilin 2	2,38
Rilpl1	Rab interacting lysosomal protein-like 1	2,38
Cpeb1	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1	2,38
Stox2	storkhead box 2	2,38
Gm10490	predicted gene 10490 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642001]	2,38
Gja6	gap junction protein, alpha 6	2,38
Gm21746	predicted gene, 21746 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433910]	2,38
Tanc2	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	2,38
Nova1	neuro-oncological ventral antigen 1	2,38
Rab2b	RAB2B, member RAS oncogene family	2,38
Swt1	SWT1 RNA endoribonuclease homolog (S. cerevisiae)	2,39
Olf1077-ps1	olfactory receptor 1077, pseudogene 1	2,39
Skint11	selection and upkeep of intraepithelial T cells 11	2,39
Lgl2	lethal giant larvae homolog 2 (Drosophila)	2,39
Rnf31	ring finger protein 31	2,39
Tbc1d31	TBC1 domain family, member 31	2,39
Bcl2l11	BCL2-like 11 (apoptosis facilitator)	2,4
Cfap61	cilia and flagella associated protein 61	2,4
Ehd4	EH-domain containing 4	2,4
Sowahc	sosondowah ankyrin repeat domain family member C	2,4
Gm5431	predicted gene 5431	2,4
St3gal1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1	2,4
H2-DMb1	histocompatibility 2, class II, locus Mb1	2,4
Esrrg	estrogen-related receptor gamma	2,41
Mterf4	mitochondrial transcription termination factor 4	2,41
Gm13248	predicted gene 13248 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3713585]; predicted gene 13248	2,41
H1fx	H1 histone family, member X	2,41
Prickle1	prickle homolog 1 (Drosophila)	2,41
Tmem248	transmembrane protein 248	2,42
Trip6	thyroid hormone receptor interactor 6	2,42
Plekhf1	pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 1	2,42
Lonrf1	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 1	2,42

Ndst2	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 2	2,42
Mrpl13	mitochondrial ribosomal protein L13	2,42
Tmem132a	transmembrane protein 132A	2,42
Pdzk1ip1	PDZK1 interacting protein 1	2,43
Eps8l2	EPS8-like 2	2,43
Tacc1; Mir8108	transforming, acidic coiled-coil containing protein 1; microRNA 8108	2,43
Gm2030	predicted gene 2030	2,43
Stat5a	signal transducer and activator of transcription 5A	2,43
Gm5464	predicted gene 5464	2,43
Them6	thioesterase superfamily member 6	2,43
Slc39a10	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 10	2,44
Daglb	diacylglycerol lipase, beta	2,44
Gm21293; Gm4340	predicted gene, 21293; predicted gene 4340	2,44
Sdc1	syndecan 1	2,44
Pla2g4a	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	2,45
Plppr4	phospholipid phosphatase related 4	2,45
4933427D06Rik	RIKEN cDNA 4933427D06 gene	2,45
Mmp19	matrix metalloproteinase 19	2,45
Hist1h3a	histone cluster 1, H3a	2,45
Zfx2	zinc finger homeobox 2	2,45
Osmr	oncostatin M receptor	2,45
Olf1158	olfactory receptor 1158	2,46
Ldlrad3	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3	2,46
Creb3	cAMP responsive element binding protein 3	2,46
Gm13251	predicted gene 13251	2,46
Pgpep1	pyroglutamyl-peptidase I	2,46
Tsc22d1	TSC22 domain family, member 1	2,46
Gnpnat1	glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1	2,46
C1s1	complement component 1, s subcomponent 1	2,47
Mroh1; Mir6954	maestro heat-like repeat family member 1; microRNA 6954	2,47
Flywch1	FLYWCH-type zinc finger 1	2,47
Lrwd1	leucine-rich repeats and WD repeat domain containing 1	2,48
AA386476	expressed sequence AA386476 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3034595]	2,48
Nucb2	nucleobindin 2	2,49
Plpp5	phospholipid phosphatase 5	2,49
Fat1	FAT tumor suppressor homolog 1 (Drosophila)	2,49
Gm7697	PREDICTED: predicted gene 7697 (Gm7697), mRNA.	2,49
Etv4	ets variant 4	2,49
Dock4	dedicator of cytokinesis 4	2,49
Fancc	Fanconi anemia, complementation group C	2,49
Itm2c	integral membrane protein 2C	2,5
Pid1	phosphotyrosine interaction domain containing 1	2,5
Cd38	CD38 antigen	2,5
Omd	osteomodulin	2,5
Pyhin1	pyrin and HIN domain family, member 1	2,51
Chac1	ChaC, cation transport regulator 1	2,51
Meig1	meiosis expressed gene 1	2,51
Gm13139; Znf41-ps	predicted gene 13139; ZNF41, pseudogene	2,51
Sec11c	SEC11 homolog C, signal peptidase complex subunit	2,51
Ece1	endothelin converting enzyme 1	2,52
Pde1c	phosphodiesterase 1C	2,52
Hyou1	hypoxia up-regulated 1	2,52
Smpd2	sphingomyelin phosphodiesterase 2, neutral	2,52
Ly6c2	lymphocyte antigen 6 complex, locus C2	2,52
Sh3bp1	SH3-domain binding protein 1	2,52
Tmem8	transmembrane protein 8 (five membrane-spanning domains)	2,52
Atg7	autophagy related 7	2,53
Gadd45b	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 beta	2,53
Sh3bp5	SH3-domain binding protein 5 (BTK-associated)	2,53
Ube2t	ubiquitin-conjugating enzyme E2T (putative)	2,54
Tyro3	TYRO3 protein tyrosine kinase 3	2,54
Reck	reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs	2,54
Akna	AT-hook transcription factor	2,54
Gm13157	predicted gene 13157	2,55
Nudt2	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 2	2,56
Tmed4	transmembrane emp24 protein transport domain containing 4	2,56
Psme2b	protease (prosome, macropain) activator subunit 2B	2,56
Gm21876	predicted gene, 21876 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434040]	2,57
Naip5	NLR family, apoptosis inhibitory protein 5	2,57
Csmd3	CUB and Sushi multiple domains 3	2,57

Bmp1	bone morphogenetic protein 1	2,58
Fbxo10	F-box protein 10	2,59
Alg2	asparagine-linked glycosylation 2 (alpha-1,3-mannosyltransferase)	2,59
Tmem150a	transmembrane protein 150A	2,59
Manf; Rbm15b	mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor; RNA binding motif protein 15B	2,59
Pitpnc1	phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1	2,59
Isl1	ISL1 transcription factor, LIM/homeodomain	2,59
Ext1	exostosin (multiple) 1	2,59
Thbs3	thrombospondin 3	2,61
Wbscr27	Williams Beuren syndrome chromosome region 27 (human)	2,61
Asb4	ankyrin repeat and SOCS box-containing 4	2,61
Lrp12	low density lipoprotein-related protein 12	2,61
Adamts1	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	2,61
Paqr4	progesterone and adipoQ receptor family member IV	2,61
Gm5934	predicted gene 5934	2,62
Igfbp4	insulin-like growth factor binding protein 4	2,62
Tmed9	transmembrane emp24 protein transport domain containing 9	2,62
Pxk	PX domain containing serine/threonine kinase	2,62
St3gal6	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 6	2,62
Slc27a6	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 6	2,62
Nck2	non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 2	2,63
Plod3; Mir702	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3; microRNA 702	2,63
Mcam	melanoma cell adhesion molecule	2,63
Map3k1	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1	2,63
Soat2	sterol O-acyltransferase 2	2,63
Glb1l	galactosidase, beta 1-like	2,64
Thbs1	thrombospondin 1	2,64
Gm13051	predicted gene 13051	2,64
Vmn1r209	vomeroneural 1 receptor 209	2,64
Fzd2	frizzled homolog 2 (Drosophila)	2,65
Cmbl	carboxymethylenebutenolidase-like (Pseudomonas)	2,65
Ecm1; Mir7014	extracellular matrix protein 1; microRNA 7014	2,66
Ube2r2	ubiquitin-conjugating enzyme E2R 2	2,66
Gne	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	2,66
Fkbp14	FK506 binding protein 14	2,66
Vamp1	vesicle-associated membrane protein 1	2,66
Vimp	VCP-interacting membrane protein	2,66
Slc16a2	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 2	2,66
Rbm38	RNA binding motif protein 38	2,67
Krt80	keratin 80	2,67
Smarcc1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily c, member 1	2,68
Angpt1	angiopoietin 1	2,68
Acsl1	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1	2,69
E030037K01Rik	RIKEN cDNA E030037K01 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704310]	2,69
Man1a	mannosidase 1, alpha	2,69
Serpinb9c	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9c	2,69
Prkrip1	Prkr interacting protein 1 (IL11 inducible)	2,7
Jam3	junction adhesion molecule 3	2,7
Egr2	early growth response 2	2,7
Fndc3a	fibronectin type III domain containing 3A	2,7
Meiob	meiosis specific with OB domains	2,7
Fhl2	four and a half LIM domains 2	2,71
Ctsh	cathepsin H	2,71
Slx	Sycp3 like X-linked	2,71
Kcnk5	potassium channel, subfamily K, member 5	2,71
Dsg1c	desmoglein 1 gamma	2,71
Mfsd6	major facilitator superfamily domain containing 6	2,72
Cyp2j9	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 9	2,72
Igfbp7	insulin-like growth factor binding protein 7	2,72
Tbkbp1	TBK1 binding protein 1	2,72
Nmral1	NmrA-like family domain containing 1	2,72
Larp1b	La ribonucleoprotein domain family, member 1B	2,73
Tpm2	tropomyosin 2, beta	2,73
Sap25; Lrch4; Gm20605	sin3 associated polypeptide; leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 4; predicted gene 20605	2,73
Ifi30	interferon gamma inducible protein 30	2,73
Crem	cAMP responsive element modulator	2,73

Maf	avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (v-maf) AS42 oncogene homolog	2,74
Entpd4	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4	2,74
Gyg	glycogenin	2,76
Tesk1	testis specific protein kinase 1	2,76
Adgrg1	adhesion G protein-coupled receptor G1	2,76
Myliip	myosin regulatory light chain interacting protein	2,76
Letmd1	LETM1 domain containing 1	2,76
Cdc42ep3	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	2,76
Slc39a7	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 7	2,76
Spink10	serine peptidase inhibitor, Kazal type 10	2,76
Prune2	prune homolog 2 (Drosophila)	2,76
Mettl15	methyltransferase like 15	2,77
Scrn1	secernin 1	2,77
P2rx3	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 3	2,78
Sec24c	Sec24 related gene family, member C (S. cerevisiae)	2,78
Limk1	LIM-domain containing, protein kinase	2,8
Zscan4f	zinc finger and SCAN domain containing 4F	2,81
Bmp5	bone morphogenetic protein 5	2,81
Ptpn3	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	2,82
Gm3147; A430089I19Rik	predicted gene 3147 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781326]; RIKEN cDNA A430089I19 gene, mRNA (cDNA clone MGC:182539 IMAGE:9056433), complete cds.; predicted gene 3147	2,82
Rnasel	ribonuclease L (2, 5-oligoisoadenylate synthetase-dependent); ribonuclease L (2', 5'-oligoisoadenylate synthetase-dependent)	2,83
Rabgef1	RAB guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1	2,83
Zscan4c	zinc finger and SCAN domain containing 4C	2,83
Egtn	equatorin, sperm acrosome associated	2,85
Por	P450 (cytochrome) oxidoreductase	2,85
Nxf3	nuclear RNA export factor 3	2,85
Slc44a2	solute carrier family 44, member 2	2,86
Gm4297	predicted gene 4297	2,86
Itga10	integrin, alpha 10	2,87
Serpinb8	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 8	2,88
Epha7	Eph receptor A7	2,88
Cox6a2	cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 2	2,88
Tango6	transport and golgi organization 6	2,88
D16Ert472e	DNA segment, Chr 16, ERATO Doi 472, expressed	2,88
Nsg1	neuron specific gene family member 1	2,89
Gusb	glucuronidase, beta	2,89
Col1a2	collagen, type I, alpha 2	2,89
Cpne8	copine VIII	2,89
Csn3	casein kappa	2,9
Pgap1	post-GPI attachment to proteins 1	2,91
Fkbp7	FK506 binding protein 7	2,91
Nnmt	nicotinamide N-methyltransferase	2,91
Dio2	deiodinase, iodothyronine, type II	2,91
Lrch1	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 1	2,92
Ncbp1	nuclear cap binding protein subunit 1	2,93
Dock5	dedicator of cytokinesis 5	2,94
Sord	sorbitol dehydrogenase	2,95
Pcdh10	protocadherin 10	2,95
Vcp	valosin containing protein	2,95
Rnf38	ring finger protein 38	2,96
Mcf2	multiple coagulation factor deficiency 2	2,96
Dnase2a; Gm38426	deoxyribonuclease II alpha; predicted gene, 38426	2,97
Gm11146	predicted gene 11146 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779400]	2,97
Efna3	efhrin A3	2,98
Tbl2	transducin (beta)-like 2	2,98
C030034I22Rik	RIKEN cDNA C030034I22 gene	2,98
Slc9a3r1	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1	2,99
Ero1lb	ERO1-like beta (S. cerevisiae)	2,99
Ank; Mir7117	progressive ankylosis; microRNA 7117	2,99
Cfh	complement component factor h	3
Tdrd7	tudor domain containing 7	3
Bag1	BCL2-associated athanogene 1	3
Pdia4; Mir704	protein disulfide isomerase associated 4; microRNA 704	3
Serpinb9	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9	3
Elovl7	ELOVL family member 7, elongation of long chain fatty acids (yeast)	3
Sar1b	SAR1 gene homolog B (S. cerevisiae)	3,02
B3galnt1	UDP-GalNAc:betaGlcNAc beta 1,3-galactosaminyltransferase, polypeptide 1	3,03

Bambi	BMP and activin membrane-bound inhibitor	3,04
Rnf128	ring finger protein 128	3,07
Glul; Mir8114	glutamate-ammonia ligase (glutamine synthetase); microRNA 8114	3,08
Tmeff2	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	3,09
Rin3	Ras and Rab interactor 3	3,09
Cd36	CD36 antigen	3,1
Fabp7	fatty acid binding protein 7, brain	3,1
Pcolce	procollagen C-endopeptidase enhancer protein	3,11
Chn1	chimerin 1	3,12
AI464131	expressed sequence AI464131	3,12
Jarid2	jumonji, AT rich interactive domain 2	3,12
Ajuba	ajuba LIM protein	3,12
Npr3	natriuretic peptide receptor 3	3,12
Prss23	protease, serine 23	3,13
Gm8113	predicted gene 8113 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3648791]	3,13
Pnp	purine-nucleoside phosphorylase	3,14
Plat	plasminogen activator, tissue	3,15
Akr1c14	aldo-keto reductase family 1, member C14	3,15
Cpt1b	carnitine palmitoyltransferase 1b, muscle	3,15
Chst1	carbohydrate (keratan sulfate Gal-6) sulfotransferase 1	3,16
Agrn	agrin	3,16
Ttyh3	tweety homolog 3 (Drosophila)	3,16
Pde4b	phosphodiesterase 4B, cAMP specific	3,17
Aacs	acetoacetyl-CoA synthetase	3,17
Psph	phosphoserine phosphatase	3,17
Prr16	proline rich 16	3,17
Micu1	mitochondrial calcium uptake 1	3,18
Optn	optineurin	3,19
Gm13154	predicted gene 13154	3,2
Gm17651	predicted gene, 17651 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937285]	3,21
Gm10488; Gm10487; Gm10096; Gm10486	predicted gene 10488; predicted gene 10487; predicted gene 10096; predicted gene 10486	3,22
Npy1r	neuropeptide Y receptor Y1	3,23
Nqo1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	3,23
Smu1	smu-1 suppressor of mec-8 and unc-52 homolog (C. elegans)	3,25
Fbln1	fibulin 1	3,25
Fermt2	fermitin family homolog 2 (Drosophila)	3,26
Fbxo2	F-box protein 2	3,27
Akr1c18	aldo-keto reductase family 1, member C18	3,27
Tomm5	translocase of outer mitochondrial membrane 5 homolog (yeast)	3,28
Rab11fip1	RAB11 family interacting protein 1 (class I)	3,28
Abi3bp	ABI gene family, member 3 (NESH) binding protein	3,29
Fabp5	fatty acid binding protein 5, epidermal	3,3
Zscan4a	zinc finger and SCAN domain containing 4A	3,3
Cdsn	corneodesmosin	3,3
Ninj1	ninjurin 1	3,31
C130026I21Rik; A530032D15Rik	RIKEN cDNA C130026I21 gene; RIKEN cDNA A530032D15Rik gene	3,34
Mum1l1	melanoma associated antigen (mutated) 1-like 1	3,34
Gm10147; Gm10486	predicted gene 10147; predicted gene 10486	3,34
Gm10487; Gm10486	predicted gene 10487; predicted gene 10486	3,34
Cacnb3	calcium channel, voltage-dependent, beta 3 subunit	3,34
Cd74; Mir5107	CD74 antigen (invariant polypeptide of major histocompatibility complex, class II antigen-associated); microRNA 5107	3,34
Scp2	sterol carrier protein 2, liver	3,35
Pmepa1	prostate transmembrane protein, androgen induced 1	3,36
Gm17768	predicted gene, 17768	3,36
Fam169a	family with sequence similarity 169, member A	3,36
Col11a1	collagen, type XI, alpha 1	3,38
Tpd52	tumor protein D52	3,41
Gadd45a	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	3,42
Zfp534	zinc finger protein 534	3,43
Hid1	HID1 domain containing	3,45
Mtrf1	mitochondrial translational release factor 1	3,45
Tnfaip6	tumor necrosis factor alpha induced protein 6	3,46
Gm10230; Gm10486	predicted gene 10230; predicted gene 10486	3,46
Gm14632; Gm10058; Gm10486	predicted gene 14632; predicted gene 10058; predicted gene 10486	3,46
Lifr	leukemia inhibitory factor receptor	3,47
Glipr2	GLI pathogenesis-related 2	3,48

Stoml2	stomatin (Epb7.2)-like 2	3,48
Flot2	flotillin 2	3,49
B4galt1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 1	3,51
Dppa2	developmental pluripotency associated 2	3,51
Gm3604	predicted gene 3604	3,53
Cdkn1a	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	3,53
Arhgef39	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 39	3,54
Gm10486; Gm14819; Gm10488	predicted gene 10486; predicted gene 14819; predicted gene 10488	3,54
Gm10486	predicted gene 10486	3,54
Gm4836; Gm10486	predicted gene 4836; predicted gene 10486	3,54
Gm14525	predicted gene 14525	3,54
Gm6121	predicted gene 6121	3,54
Gm10230; Gm10147; Gm14632; Gm10096; Gm10058; Gm10486; Gm14819; Gm2092; ENSMUSG00000073257	predicted gene 10230 (Gm10230), mRNA.; predicted gene 10147 (Gm10147), mRNA.; predicted gene 14632 (Gm14632), mRNA.; predicted gene 10096 (Gm10096), mRNA.; predicted gene 10058 (Gm10058), mRNA.; predicted gene 10486 (Gm10486), mRNA.; predicted gene 14819 (Gm14819), mRNA.; predicted gene 2092 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780259]; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:74306 IMAGE:6774630), complete cds.; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:107294 IMAGE:6773503), complete cds.; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:118206 IMAGE:6774523), complete cds.; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:118207 IMAGE:30916030), complete cds.	3,54
Bri3bp	Bri3 binding protein	3,55
Serpine1	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade E, member 1	3,55
Grasp	GRP1 (general receptor for phosphoinositides 1)-associated scaffold protein	3,63
Creg1	cellular repressor of E1A-stimulated genes 1	3,66
9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	3,66
9930111J21Rik1; 9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 1; RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	3,66
Palld	palladin, cytoskeletal associated protein	3,68
Cyfp2	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2	3,68
Abca9	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9	3,69
Zscan4b	zinc finger and SCAN domain containing 4B	3,7
Mmp3	matrix metalloproteinase 3	3,7
Gm10147; Gm10096; Gm10486; Gm10488	predicted gene 10147; predicted gene 10096; predicted gene 10486; predicted gene 10488	3,7
Gm4836; Gm10486	predicted gene 4836; predicted gene 10486	3,7
Abhd11	abhydrolase domain containing 11	3,72
Gm5168	predicted gene 5168	3,72
Fmod	fibromodulin	3,73
Ras11a	RAS-like, family 11, member A	3,74
Cdh18	cadherin 18	3,74
Plcd1	phospholipase C, delta 1	3,76
Dcaf12	DDB1 and CUL4 associated factor 12	3,77
Tmem173	transmembrane protein 173	3,78
Stxbp6	syntaxin binding protein 6 (amisyn)	3,79
Gatsl2	GATS protein-like 2	3,81
Aspn	asporin	3,81
Rgp1	RGP1 retrograde golgi transport homolog (S. cerevisiae)	3,82
Pvrl2	poliovirus receptor-related 2	3,84
Taf1b	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, B	3,84
Deptor	DEP domain containing MTOR-interacting protein	3,84
Slc7a2	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	3,85
Ddhd1; Mir5131	DDHD domain containing 1; microRNA 5131	3,87
Prorsd1	prolyl-tRNA synthetase domain containing 1	3,88
Trp53i11	transformation related protein 53 inducible protein 11	3,89
Adgrl3	adhesion G protein-coupled receptor L3	3,93
Acy3	aspartoacylase (aminoacylase) 3	3,97
Nans	N-acetylneuraminic acid synthase (sialic acid synthase)	3,98
Gm5935	predicted gene 5935	3,98
Fbxl7	F-box and leucine-rich repeat protein 7	4,02
Gm8069	PREDICTED: predicted pseudogene 8069 (Gm8069), mRNA.	4,05
Socs2	suppressor of cytokine signaling 2	4,07
Gm6523	PREDICTED: predicted gene 6523 (Gm6523), mRNA.	4,11
Gm7942	predicted gene 7942 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3646599]; predicted gene 7942	4,11
Lsp1	lymphocyte specific 1	4,11
Gm14632; Gm10486	predicted gene 14632; predicted gene 10486	4,16

Cdh9	cadherin 9	4,16
2610305D13Rik	RIKEN cDNA 2610305D13 gene	4,17
Nr4a2	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	4,22
Lekr1	leucine, glutamate and lysine rich 1	4,22
Mmp13	matrix metalloproteinase 13	4,24
Emb	embigin	4,25
Cdh10	cadherin 10	4,25
Negr1	neuronal growth regulator 1	4,33
Plek2	pleckstrin 2	4,33
Abcg2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2	4,38
Gm13235; OTTMUSG00000010670 ; LOC100861993	predicted gene 13235 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649925]; SubName: Full=Novel protein; Flags: Fragment;; PREDICTED: zinc finger protein 888-like (LOC100861993), partial mRNA.	4,4
Slc25a23	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 23	4,42
Gm13150	predicted gene 13150 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651739]; predicted gene 13150	4,43
Cited1	Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 1	4,45
Smc2	structural maintenance of chromosomes 2	4,46
Dusp4	dual specificity phosphatase 4	4,48
Akr1c13	aldo-keto reductase family 1, member C13	4,48
Ogn	osteoglycin	4,49
Gm5169	predicted gene 5169	4,52
Mfsd7c	major facilitator superfamily domain containing 7C	4,6
Dgat2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	4,61
Ly6a	lymphocyte antigen 6 complex, locus A	4,62
Abhd3	abhydrolase domain containing 3	4,65
Cdh6	cadherin 6	4,67
Tns1	tensin 1	4,69
Bdnf	brain derived neurotrophic factor	4,69
Gm1993	predicted gene 1993	4,69
Sod3	superoxide dismutase 3, extracellular	4,71
Osr2	odd-skipped related 2	4,73
Gm2381	zinc finger protein 936 pseudogene	4,79
Hist1h2bc	histone cluster 1, H2bc	4,8
Sgsm1	small G protein signaling modulator 1	4,81
Prkaa2	protein kinase, AMP-activated, alpha 2 catalytic subunit	4,83
Hcfc1r1	host cell factor C1 regulator 1 (XPO1-dependent)	4,89
Cpm	carboxypeptidase M	4,92
Gpr137b-ps	G protein-coupled receptor 137B, pseudogene	4,92
Galt	galactose-1-phosphate uridylyl transferase	4,97
Gm13145	predicted gene 13145 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3701123]	5
Setbp1	SET binding protein 1	5,01
Tcn2	transcobalamin 2	5,07
Pim3	proviral integration site 3	5,13
Sdpr	serum deprivation response	5,16
Rgs2	regulator of G-protein signaling 2	5,16
Eomes	eomesodermin homolog (Xenopus laevis)	5,2
Trim14	tripartite motif-containing 14	5,24
Gm2012	predicted gene 2012	5,25
Flt1	FMS-like tyrosine kinase 1	5,33
Gm13043; Gm13040	Gm13057; predicted gene 13043; predicted gene 13057; predicted gene 13040	5,4
Ralgs2	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2	5,41
Nipsnap3b	nipsnap homolog 3B (C. elegans)	5,45
Mpp2	membrane protein, palmitoylated 2 (MAGUK p55 subfamily member 2)	5,54
Pde5a	phosphodiesterase 5A, cGMP-specific	5,85
Itm2a	integral membrane protein 2A	5,86
Rnf122	ring finger protein 122	5,87
Fxyd2	FXYD domain-containing ion transport regulator 2	6,12
Prkch	protein kinase C, eta	6,16
Adam3	a disintegrin and metalloproteinase domain 3 (cyrilactin)	6,21
Aqp1	aquaporin 1	6,22
Gm7682	predicted gene 7682 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779756]; predicted gene 7682	6,26
Ackr3	atypical chemokine receptor 3	6,27
Pitx2	paired-like homeodomain transcription factor 2	6,31
Gm6509	predicted gene 6509 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779602]; predicted gene 6509	6,33
Itga3	integrin alpha 3	6,38

Mgp	matrix Gla protein	6,39
Reep6	receptor accessory protein 6	6,41
Gm2046	predicted gene 2046	6,48
Crel2	cysteine-rich with EGF-like domains 2	6,58
Gm13247	predicted gene 13247	6,69
Olfml3	olfactomedin-like 3	6,91
Rex2	reduced expression 2	7,14
Cbr2	carbonyl reductase 2	7,17
Nov	nephroblastoma overexpressed gene	7,17
Gm4027; BB287469	predicted gene 4027; expressed sequence BB287469	7,18
Tinagl1	tubulointerstitial nephritis antigen-like 1	7,21
Zfp600	zinc finger protein 600	7,22
Slc44a1	solute carrier family 44, member 1	7,28
Spi; Mir7678	secretory leukocyte peptidase inhibitor; microRNA 7678	7,3
Alcam	activated leukocyte cell adhesion molecule	7,3
Arhgef28	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 28	7,34
Pim1	proviral integration site 1	7,4
Apba1	amyloid beta (A4) precursor protein binding, family A, member 1	7,4
Slc38a3	solute carrier family 38, member 3	7,5
Zscan4f	zinc finger and SCAN domain containing 4F	7,59
Heph	hephaestin	7,69
Car6	carbonic anhydrase 6	7,82
Foxp2	forkhead box P2	7,88
BB287469	expressed sequence BB287469	8,04
Gm13242	predicted gene 13242	8,24
Lrrn4cl	LRRN4 C-terminal like	8,44
Zscan4e	zinc finger and SCAN domain containing 4E (Zscan4e), mRNA.; zinc finger and SCAN domain containing 4E [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3643613]; zinc finger and SCAN domain containing 4E	8,72
Rnd1	Rho family GTPase 1	8,87
Mef2c	myocyte enhancer factor 2C	9,02
Cln3	ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile (Batten, Spielmeyer-Vogt disease)	9,21
Irf7	interferon regulatory factor 7	9,4
Ly6c1	lymphocyte antigen 6 complex, locus C1	9,42
Gm13040; Gm13057	predicted gene 13040; predicted gene 13057	9,44
Ostn	osteocrin	9,64
Fam180a	family with sequence similarity 180, member A	9,71
Igf2	insulin-like growth factor 2	9,78
Gm6348	PREDICTED: predicted gene 6348 (Gm6348), mRNA.	9,89
Serpnb1a	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 1a	10,56
Slc52a3	solute carrier protein family 52, member 3	11,5
Gm13152; Gm13139	predicted gene 13152; predicted gene 13139	11,54
Gm6346	PREDICTED: predicted gene 6346 (Gm6346), mRNA.	11,54
Etl4	enhancer trap locus 4	12,16
Sdf2l1	stromal cell-derived factor 2-like 1	13,03
Gm6351	predicted gene 6351 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647817]; predicted gene 6351	13,3
Gm7982	predicted gene 7982 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3648891]; predicted gene 7982	13,3
Hist1h1c	histone cluster 1, H1c	13,63
Ptprq	protein tyrosine phosphatase, receptor type, Q	13,82
Gm6502	predicted gene 6502 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779601]; predicted gene 6502	13,88
Gm7647	predicted gene 7647	14,23
Mme	membrane metallo endopeptidase	14,31
Iqgap2	IQ motif containing GTPase activating protein 2	14,44
Gria4	glutamate receptor, ionotropic, AMPA4 (alpha 4)	15,42
Clu	clusterin	19,46
Rspo3	R-spondin 3	21,54
Gm12800	predicted gene 12800 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3652120]; predicted gene 12800	32,16
Gm12794	predicted gene 12794	77,24

Tabela 2: Lista dos 1814 genes diferencialmente expressos no clone 1.4 x MOCK

Símbolo	Descrição	Fold-Change
Cd81	CD81 antigen	-578,09
Cd99	CD99 antigen	-25,36
Epha7	Eph receptor A7	-25,19
Adgrg6	adhesion G protein-coupled receptor G6	-19,48
Gjc1	gap junction protein, gamma 1	-15,11
Rhot1	ras homolog gene family, member T1	-12,67
Tgtp2	T cell specific GTPase 2	-12,67
Tlcd1; Mir7653	TLC domain containing 1; microRNA 7653	-12,57
Pdlim1	PDZ and LIM domain 1 (elfin)	-11,46
Pdgfc	platelet-derived growth factor, C polypeptide	-9,84
E2f6	E2F transcription factor 6	-8,95
Mvd	mevalonate (diphospho) decarboxylase	-8,71
U90926	cDNA sequence U90926	-8,37
Col3a1	collagen, type III, alpha 1	-8,19
Efnb2	ephrin B2	-7,96
Fosb	FBJ osteosarcoma oncogene B	-7,08
Anxa6	annexin A6	-6,96
Fam110c	family with sequence similarity 110, member C	-6,79
Sar1b	SAR1 gene homolog B (S. cerevisiae)	-6,75
Gm12185; Tgtp1	predicted gene 12185; T cell specific GTPase 1	-6,73
Dpysl3	dihydropyrimidinase-like 3	-6,41
Plscr2	phospholipid scramblase 2	-6,32
Lss	lanosterol synthase	-6,22
Hcfc1r1	host cell factor C1 regulator 1 (XPO1-dependent)	-6,17
Scd2; Mir5114	stearoyl-Coenzyme A desaturase 2; microRNA 5114	-6,15
Ptchd1	patched domain containing 1	-6,05
Egl3	egl-9 family hypoxia-inducible factor 3	-5,9
Polr2a	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide A	-5,87
Ptgr2	prostaglandin reductase 2	-5,82
Tspan13	tetraspanin 13	-5,82
Vcan	versican	-5,82
Ak4	adenylate kinase 4	-5,69
Chrbn1	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 1 (muscle)	-5,66
Dmrt1	doublesex and mab-3 related transcription factor like family A1	-5,49
Sema5a	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	-5,47
Lpin1	lipin 1	-5,41
Gm10974	predicted gene 10974 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779185]	-5,3
Nsdhl	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	-5,2
Pcdh19	protocadherin 19	-5,18
Rin3	Ras and Rab interactor 3	-5,01
Pcx	pyruvate carboxylase	-4,99
Serpinf1	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1	-4,92
Lif	leukemia inhibitory factor	-4,89
Pla2g16	phospholipase A2, group XVI	-4,72
Rorb	RAR-related orphan receptor beta	-4,71
Slc1a5	solute carrier family 1 (neutral amino acid transporter), member 5	-4,7
Fads2	fatty acid desaturase 2	-4,7
Adm2	adrenomedullin 2	-4,65
Kcnq1ot1	KCNQ1 overlapping transcript 1	-4,62
Gm2310	predicted gene 2310 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780481]	-4,56
Pcyt2	phosphate cytidylyltransferase 2, ethanolamine	-4,53
Mmp16	matrix metalloproteinase 16	-4,52
Lrp1	low density lipoprotein receptor-related protein 1	-4,51
Rasl11a	RAS-like, family 11, member A	-4,36
Slc16a3	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 3	-4,33
Slc2a6	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 6	-4,27
Insig1	insulin induced gene 1	-4,27
Rpa3	replication protein A3	-4,25
Sel1l2	sel-1 suppressor of lin-12-like 2 (C. elegans)	-4,24
Ubiad1	UbiA prenyltransferase domain containing 1	-4,21
Tmem47	transmembrane protein 47	-4,16
Ddah2	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2	-4,13
Man1c1	mannosidase, alpha, class 1C, member 1	-4,1
Cacna1c	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	-4,08
Utrn	utrophin	-4,07

Kdm6b	KDM1 lysine (K)-specific demethylase 6B	-4,06
Gm10576	predicted gene 10576	-4,03
Lox	lysyl oxidase	-4,01
2900060B14Rik	RIKEN cDNA 2900060B14 gene	-3,94
3830408C21Rik	RIKEN cDNA 3830408C21 gene	-3,92
Esp1	exocrine gland secreted peptide 1	-3,92
Dhcr7	7-dehydrocholesterol reductase	-3,89
Prkd2	protein kinase D2	-3,86
Ylpm1	YLP motif containing 1	-3,86
Adgrl2	adhesion G protein-coupled receptor L2	-3,85
Pfkl	phosphofructokinase, liver, B-type	-3,85
Rgs17	regulator of G-protein signaling 17	-3,82
Smoc1	SPARC related modular calcium binding 1	-3,82
Slc1b2	solute carrier organic anion transporter family, member 1b2	-3,79
Met	met proto-oncogene	-3,78
Eda2r	ectodysplasin A2 receptor	-3,76
Gm5617	predicted gene 5617	-3,75
Gm17482	predicted gene, 17482 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937116]	-3,74
Sigirr	single immunoglobulin and toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain	-3,73
Ramp3	receptor (calcitonin) activity modifying protein 3	-3,73
Tmem97	transmembrane protein 97	-3,71
Syne1	spectrin repeat containing, nuclear envelope 1	-3,7
Gm11042	predicted gene 11042 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779266]	-3,7
Syne2; Mir5101	spectrin repeat containing, nuclear envelope 2; microRNA 5101	-3,69
Idi1	isopentenyl-diphosphate delta isomerase	-3,69
Gm21897	predicted gene, 21897 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434061]	-3,68
Ddah1	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1	-3,67
Sgk1	serum/glucocorticoid regulated kinase 1	-3,67
Gm3005; Gm2897	predicted gene 3005 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781183]; predicted gene 2897 (Gm2897), transcript variant 1, mRNA.; predicted gene 3005	-3,63
Vmn1r137; Vmn1r130; Vmn1r155	vomer nasal 1 receptor 137; vomer nasal 1 receptor 130; vomer nasal 1 receptor 155	-3,6
Vmn1r137; Vmn1r155	vomer nasal 1 receptor 137; vomer nasal 1 receptor 155	-3,6
Gm10217	predicted gene 10217 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642099]	-3,6
Acaca	acetyl-Coenzyme A carboxylase alpha	-3,58
Pih1d1	PIH1 domain containing 1	-3,57
Gfra2	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 2	-3,57
Fdps	farnesyl diphosphate synthetase	-3,52
Inhba	inhibin beta-A	-3,52
Gm21738	predicted gene, 21738 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433902]	-3,52
Nckap5	NCK-associated protein 5	-3,51
Olf1r1241	olfactory receptor 1241	-3,49
Cyp51	cytochrome P450, family 51	-3,49
Gdap10	ganglioside-induced differentiation-associated-protein 10	-3,48
Gys1	glycogen synthase 1, muscle	-3,47
Mdn1	midasin homolog (yeast)	-3,46
Acly	ATP citrate lyase	-3,46
Rorb	RAR-related orphan receptor beta	-3,46
Impact	impact, RWD domain protein	-3,43
Pi15	peptidase inhibitor 15	-3,41
Igf1r	insulin-like growth factor I receptor	-3,41
Osr1	odd-skipped related 1 (Drosophila)	-3,41
Trrap	transformation/transcription domain-associated protein	-3,39
Rcn3	reticulocalbin 3, EF-hand calcium binding domain	-3,39
Ddit4	DNA-damage-inducible transcript 4	-3,39
Cdh26	cadherin-like 26	-3,36
Car9	carbonic anhydrase 9	-3,35
Bnip3	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3	-3,34
Sqle	squalene epoxidase	-3,34
Slc13a5	solute carrier family 13 (sodium-dependent citrate transporter), member 5	-3,31
Nosip	nitric oxide synthase interacting protein	-3,3
Txlnb	taxilin beta	-3,3
Fos	FBJ osteosarcoma oncogene	-3,29
Nav3	neuron navigator 3	-3,28
Gm21962	predicted gene, 21962 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5439431]	-3,26
Acat2	acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 2	-3,23
Mrpl49	mitochondrial ribosomal protein L49	-3,22
Adamts13	ADAMTS-like 3	-3,21
H2afv	H2A histone family, member V	-3,21
Kcnh5	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 5	-3,21

Rnf223	ring finger 223	-3,2
Paf1	Paf1, RNA polymerase II associated factor, homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-3,2
Dpm3	dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3	-3,18
Fam185a	family with sequence similarity 185, member A	-3,16
Cck	cholecystokinin	-3,15
Mast4	microtubule associated serine/threonine kinase family member 4	-3,15
Prdm9	PR domain containing 9	-3,14
Fam173b	family with sequence similarity 173, member B	-3,13
Pnrc1	proline-rich nuclear receptor coactivator 1	-3,1
Gm12216	predicted gene 12216	-3,09
Ercc1	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1	-3,08
Slc14a1	solute carrier family 14 (urea transporter), member 1	-3,08
Flot2	flotillin 2	-3,07
Vmn1r116	vomer nasal 1 receptor 116	-3,06
Mtor	mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)	-3,05
1500012F01Rik; Snord12	RIKEN cDNA 1500012F01 gene; small nucleolar RNA, C/D box 12	-3,04
Lrig1	leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1	-3,03
Tenm3	teneurin transmembrane protein 3	-3,03
Gm10922	predicted gene 10922	-3,03
Vmn2r9	vomer nasal 2, receptor 9	-3,02
Pgd	phosphogluconate dehydrogenase	-3,01
Unc5b	unc-5 homolog B (<i>C. elegans</i>)	-3
Prl7a2	prolactin family 7, subfamily a, member 2	-3
Slc35e2	solute carrier family 35, member E2	-2,99
Ndufc2	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1, subcomplex unknown, 2	-2,99
Naa38	N(alpha)-acetyltransferase 38, NatC auxiliary subunit	-2,99
Atr	ataxia telangiectasia and Rad3 related	-2,98
Pramel4	preferentially expressed antigen in melanoma like 4	-2,97
Muc20	mucin 20	-2,97
Nr2f2	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2	-2,95
Dicer1	dicer 1, ribonuclease type III	-2,95
Scd1	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1	-2,95
Ifi47; Olfr56	interferon gamma inducible protein 47; olfactory receptor 56	-2,94
Prpf8	pre-mRNA processing factor 8	-2,94
Fam162a	family with sequence similarity 162, member A	-2,94
Pnpla7	patatin-like phospholipase domain containing 7	-2,93
Hist1h1a	histone cluster 1, H1a	-2,93
Vmn1r143; Vmn1r95	vomer nasal 1 receptor 143; vomer nasal 1 receptor, 95	-2,92
Vmn1r143	vomer nasal 1 receptor 143	-2,92
Ank3	ankyrin 3, epithelial	-2,92
Atpif1	ATPase inhibitory factor 1	-2,91
Gm17571	predicted gene, 17571 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937205]	-2,91
Hddc2	HD domain containing 2	-2,91
Mmab	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) type B homolog (human)	-2,9
Lbhd1; 1810009A15Rik	LBH domain containing 1; RIKEN cDNA 1810009A15 gene	-2,9
Hivep2	human immunodeficiency virus type 1 enhancer binding protein 2	-2,89
Tmeff2	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	-2,87
A730071L15Rik	RIKEN cDNA A730071L15Rik gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642498]	-2,86
Cadm2	cell adhesion molecule 2	-2,86
Rassf8	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 8	-2,85
Stra13	stimulated by retinoic acid 13	-2,85
Lipf	lipase, gastric	-2,85
Fam19a1	family with sequence similarity 19, member A1	-2,84
Adat2	adenosine deaminase, tRNA-specific 2	-2,84
Dnah11	dynein, axonemal, heavy chain 11	-2,84
Pcdh18	protocadherin 18	-2,83
Cic	capicua homolog (<i>Drosophila</i>)	-2,83
2410002F23Rik; Snord88a	RIKEN cDNA 2410002F23 gene; small nucleolar RNA, C/D box 88A	-2,83
Eml1	echinoderm microtubule associated protein like 1	-2,83
Ahr	aryl-hydrocarbon receptor	-2,83
Dync2li1	dynein cytoplasmic 2 light intermediate chain 1	-2,83
Ccdc88a	coiled coil domain containing 88A	-2,82
Med13	mediator complex subunit 13	-2,82
Gm4184	PREDICTED: predicted gene 4184 (Gm4184), mRNA.	-2,81
Mus81	MUS81 endonuclease homolog (yeast)	-2,81
Calcr1	calcitonin receptor-like	-2,8
Defb45	defensin beta 45	-2,8

Uqcr10	ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit X	-2,8
Spa17	sperm autoantigenic protein 17	-2,79
Rnf151	ring finger protein 151	-2,79
Zdhhc13	zinc finger, DHHC domain containing 13	-2,78
Olf1054	olfactory receptor 1054	-2,76
Fabp5	fatty acid binding protein 5, epidermal	-2,76
Rps19	ribosomal protein S19	-2,76
Sms	spermine synthase	-2,76
Sppl2b	signal peptide peptidase like 2B	-2,76
Adamts1	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	-2,76
Ahnak; Mir6367	AHNAK nucleoprotein (desmoyokin); microRNA 6367	-2,76
Nrg1	neuregulin 1	-2,75
Morc2a	microrchidia 2A	-2,75
Rangrf	RAN guanine nucleotide release factor	-2,75
Pmvk	phosphomevalonate kinase	-2,73
Bloc1s3	biogenesis of lysosomal organelles complex-1, subunit 3	-2,73
Prelid2	PRELI domain containing 2	-2,73
Rfx3	regulatory factor X, 3 (influences HLA class II expression)	-2,73
Glrb	glycine receptor, beta subunit	-2,72
Cpsf3l	cleavage and polyadenylation specific factor 3-like	-2,72
Rasal1	RAS protein activator like 1 (GAP1 like)	-2,72
Gm10719	predicted gene 10719 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641690]	-2,72
Rnf167	ring finger protein 167	-2,72
Ntn4	netrin 4	-2,71
Coq4	coenzyme Q4 homolog (yeast)	-2,7
Pdk1	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 1	-2,7
Tmsb15b2; Tmsb15b1; Tmsb15l	thymosin beta 15b2; thymosin beta 15b1; thymosin beta 15b like	-2,7
Utp20	UTP20, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast)	-2,7
0610007P14Rik	RIKEN cDNA 0610007P14 gene	-2,7
Pla2g7	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	-2,7
Apcdd1	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	-2,7
Fasn	fatty acid synthase	-2,69
Hmgcr	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase	-2,69
Olf247; Gm10310	olfactory receptor 247; predicted pseudogene 10310	-2,68
Gtf2a1	general transcription factor II A, 1	-2,68
Vmn2r41	vomer nasal 2, receptor 41	-2,67
Nabp1	nucleic acid binding protein 1	-2,66
Lamb1	laminin B1	-2,66
Tmem160	transmembrane protein 160	-2,65
Ercc2; Mir343	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2; microRNA 343	-2,65
Cd40lg	CD40 ligand	-2,65
Nhp2	NHP2 ribonucleoprotein	-2,65
Rel	reticuloendotheliosis oncogene	-2,65
Txnrd2	thioredoxin reductase 2	-2,65
Amot	angiomin	-2,65
Eif4e3	eukaryotic translation initiation factor 4E member 3	-2,64
Gas2	growth arrest specific 2	-2,64
Polg2	polymerase (DNA directed), gamma 2, accessory subunit	-2,64
Pam16	presequence translocase-associated motor 16 homolog (S. cerevisiae)	-2,64
AW551984	expressed sequence AW551984	-2,63
Vrk3	vaccinia related kinase 3	-2,62
Igf2	insulin-like growth factor 2	-2,62
Pdcd11	programmed cell death 11	-2,62
6430550D23Rik	RIKEN cDNA 6430550D23 gene	-2,61
Mcee	methylmalonyl CoA epimerase	-2,61
Lrrc51	leucine rich repeat containing 51	-2,61
Gm10718; Gm10722	predicted gene 10718 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642028]; predicted gene 10722 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642024]	-2,61
Tbrg3	transforming growth factor beta regulated gene 3	-2,61
Tuba4a	tubulin, alpha 4A	-2,6
Alms1-ps2	Alstrom syndrome 1, pseudogene 2	-2,6
Tead2	TEA domain family member 2	-2,6
1190007I07Rik	RIKEN cDNA 1190007I07 gene	-2,6
Cluh	clustered mitochondria (cluA/CLU1) homolog	-2,6
Gcat; Galr3	glycine C-acetyltransferase (2-amino-3-ketobutyrate-coenzyme A ligase); galanin receptor 3	-2,6

Hrsp12	heat-responsive protein 12	-2,6
Tsx	testis specific X-linked gene	-2,59
Olfir815	olfactory receptor 815	-2,59
P4ha2	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha II polypeptide	-2,59
Sh3bgr13	SH3 domain binding glutamic acid-rich protein-like 3	-2,58
Sipa1l3	signal-induced proliferation-associated 1 like 3	-2,58
Patz1; Gm11944	POZ (BTB) and AT hook containing zinc finger 1; predicted gene 11944	-2,58
Psat1	phosphoserine aminotransferase 1	-2,58
Gamt	guanidinoacetate methyltransferase	-2,57
Usp34	ubiquitin specific peptidase 34	-2,57
Sntn	sentan, cilia apical structure protein	-2,57
Tiam2	T cell lymphoma invasion and metastasis 2	-2,57
Gm4841	predicted gene 4841	-2,57
Tmem170b	transmembrane protein 170B	-2,56
Olfir1295	olfactory receptor 1295	-2,55
Slc6a9	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	-2,55
Ethe1	ethylmalonic encephalopathy 1	-2,55
Lin37	lin-37 homolog (C. elegans)	-2,55
9130023H24Rik	RIKEN cDNA 9130023H24 gene	-2,55
Slc1a4	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4	-2,55
Gm5416	predicted gene 5416	-2,55
Gm11060	predicted gene 11060 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779284]	-2,54
Mfsd2a	major facilitator superfamily domain containing 2A	-2,54
Scgb1b19	secretoglobin, family 1B, member 19	-2,54
Gm10720	predicted gene 10720 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641687]	-2,54
Gm8281	predicted gene, 8281 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647811]	-2,54
Clec2d	C-type lectin domain family 2, member d	-2,53
Klk1b5	kallikrein 1-related peptidase b5	-2,53
Rbm4	RNA binding motif protein 4	-2,53
Rbm4	RNA binding motif protein 4	-2,53
Gm20094	PREDICTED: predicted gene, 20094 (Gm20094), mRNA.	-2,52
Foxp2	forkhead box P2	-2,52
Grwd1	glutamate-rich WD repeat containing 1	-2,52
Enpp6	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 6	-2,52
Phactr2	phosphatase and actin regulator 2	-2,52
Gstz1	glutathione transferase zeta 1 (maleylacetoacetate isomerase)	-2,52
Nin	ninein	-2,52
Kalrn	kalirin, RhoGEF kinase	-2,52
Phactr4	phosphatase and actin regulator 4	-2,51
Naprt	nicotinate phosphoribosyltransferase	-2,51
Iqcb1	IQ calmodulin-binding motif containing 1	-2,51
Glis3	GLIS family zinc finger 3	-2,51
Gstm7	glutathione S-transferase, mu 7	-2,5
Mixipl	MLX interacting protein-like	-2,5
Snrpd2	small nuclear ribonucleoprotein D2	-2,5
Ddit3	DNA-damage inducible transcript 3	-2,5
Olfir1106	olfactory receptor 1106	-2,49
Neurl2	neutralized E3 ubiquitin protein ligase 2	-2,49
Cd53	CD53 antigen	-2,49
Purb	purine rich element binding protein B	-2,49
Pigw	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class W	-2,49
Gap43	growth associated protein 43	-2,49
Eif4g3	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 3	-2,48
Mvk	mevalonate kinase	-2,48
Trf	transferrin	-2,48
Rsad1	radical S-adenosyl methionine domain containing 1	-2,48
Zfp352	zinc finger protein 352	-2,47
Tomm7	translocase of outer mitochondrial membrane 7 homolog (yeast)	-2,47
Blvrb	biliverdin reductase B (flavin reductase (NADPH))	-2,47
Csrp2	cysteine and glycine-rich protein 2	-2,47
Gm10340	predicted gene 10340 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641969]	-2,47
Gm2956	predicted gene 2956 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781134]; predicted gene 2956	-2,47
Gm3752; Gm2897	predicted gene 3752 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781927]; predicted gene 2897 (Gm2897), transcript variant 1, mRNA.	-2,47
Gm3383; Gm3194	predicted gene 3383 (Gm3383), mRNA.; predicted gene 3194 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781373]; predicted gene 3194	-2,47
Eaf2	ELL associated factor 2	-2,47
Gm7257	predicted gene 7257	-2,46

Gnb2l1; Snord95	Snord96a; guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 2 like 1; small nucleolar RNA, C/D box 96A; small nucleolar RNA, C/D box 95	-2,46
Prkdc	protein kinase, DNA activated, catalytic polypeptide	-2,46
Vldlr	very low density lipoprotein receptor	-2,46
Aldh4a1	aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1	-2,45
F2rl2	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 2	-2,45
Yeats2	YEATS domain containing 2	-2,45
B3galt1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 1	-2,44
Adamts9	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 9	-2,44
Vmn1r122	vomer nasal 1 receptor 122	-2,44
Proser3	proline and serine rich 3	-2,44
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,44
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,44
Gm20736; LOC380994; LOC100040264	predicted gene, 20736 (Gm20736), mRNA.; similar to Sycp3 like Y-linked, mRNA (cDNA clone MGC:118285 IMAGE:6705131), complete cds.; PREDICTED: X-linked lymphocyte-regulated protein PM1-like, transcript variant 1 (LOC100040264), mRNA.	-2,44
Galnt4	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetyl galactosaminyltransferase 4	N- -2,44
Exosc5	exosome component 5	-2,43
Lsm7	LSM7 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)	-2,43
Nf2	neurofibromatosis 2	-2,43
Gm3629; Gm2897	predicted gene 3629 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781805]; predicted gene 2897 (Gm2897), transcript variant 1, mRNA.	-2,43
Gm3739	predicted gene 3739 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781914]	-2,43
S100a5	S100 calcium binding protein A5	-2,42
Mmachc	methylmalonic aciduria cblC type, with homocystinuria	-2,42
Syt9	synaptotagmin IX	-2,42
Tex101	testis expressed gene 101	-2,42
Tns3	tensin 3	-2,42
Sec61g	SEC61, gamma subunit	-2,42
Krtap4-2	keratin associated protein 4-2	-2,42
Olf1154	olfactory receptor 1154	-2,41
Noct	nocturnin	-2,41
Gp9	glycoprotein 9 (platelet)	-2,41
A1317395	expressed sequence A1317395	-2,41
Ddt	D-dopachrome tautomerase	-2,41
Elac2	elaC homolog 2 (E. coli)	-2,41
Rad50	RAD50 homolog (S. cerevisiae)	-2,41
Dtna	dystrobrevin alpha	-2,41
Tmem56	transmembrane protein 56	-2,4
B3galt6	UDP-Gal:betaGal beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 6	-2,4
Gm21992	predicted gene 21992	-2,4
Olf1189	olfactory receptor 1189	-2,39
Celf2	CUGBP, Elav-like family member 2	-2,39
Tasp1	taspase, threonine aspartase 1	-2,39
Zbtb40	zinc finger and BTB domain containing 40	-2,39
Mrto4	mRNA turnover 4, homolog (S. cerevisiae)	-2,39
Scgb1c1	secretoglobulin, family 1C, member 1	-2,39
Rev3l	REV3-like, catalytic subunit of DNA polymerase zeta RAD54 like (S. cerevisiae)	-2,39
Epg5	ectopic P-granules autophagy protein 5 homolog (C. elegans)	-2,39
Rcor2	REST corepressor 2	-2,39
Uqc3	ubiquinol-cytochrome c reductase complex assembly factor 3	-2,39
Mup13; Mup18; Mup16; Mup14; Mup17; Mup2; Mup15	major urinary protein 13; major urinary protein 18; major urinary protein 16; major urinary protein 14; major urinary protein 17; major urinary protein 2; major urinary protein 15	-2,38
Ldha	lactate dehydrogenase A	-2,38
Znrf3	zinc and ring finger 3	-2,38
Tigd5	tigger transposable element derived 5	-2,38
Krtap19-5	keratin associated protein 19-5	-2,38
Fads1	fatty acid desaturase 1	-2,38
Btaf1	BTAf1 RNA polymerase II, B-TFIID transcription factor-associated, (Mot1 homolog, S. cerevisiae)	-2,38
Tcf7l2	transcription factor 7 like 2, T cell specific, HMG box	-2,38
2410004B18Rik	RIKEN cDNA 2410004B18 gene	-2,37
Josd2; Mir7052	Josephin domain containing 2; microRNA 7052	-2,37
Olf1798	olfactory receptor 798	-2,37
Slc4a1	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 1	-2,37
Krtap6-1	keratin associated protein 6-1	-2,37

Pex1	peroxisomal biogenesis factor 1	-2,36
4933414I15Rik	RIKEN cDNA 4933414I15 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918374]; RIKEN cDNA 4933414I15 gene	-2,36
Gm9964	predicted gene 9964 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642605]; predicted gene 9964	-2,36
Fbf1	Fas (TNFRSF6) binding factor 1	-2,36
Epb4113	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 3	-2,36
Bad	BCL2-associated agonist of cell death	-2,36
Tmem180	transmembrane protein 180	-2,36
Olf1093	olfactory receptor 1093	-2,35
Zfp661	zinc finger protein 661	-2,35
Gm826	predicted gene 826	-2,35
Ak5	adenylate kinase 5	-2,35
Zfp568	zinc finger protein 568	-2,35
Gltscr1	glioma tumor suppressor candidate region gene 1	-2,35
Eif3k	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit K	-2,35
Scgb2b17	secretoglobin, family 2B, member 17	-2,35
Olf133	olfactory receptor 33	-2,35
Thbs1	thrombospondin 1	-2,34
Olf1182	olfactory receptor 1182	-2,34
Gm17304	predicted gene, 17304 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4936938]	-2,34
Olf1806	olfactory receptor 806	-2,34
Gm9913	predicted gene 9913 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642395]	-2,33
Gm11084	predicted gene 11084 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779315]	-2,33
Car11	carbonic anhydrase 11	-2,33
Pold1	polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit	-2,33
Ncor1	nuclear receptor co-repressor 1	-2,33
Gm21833	predicted gene, 21833 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433997]	-2,33
Mcc	mutated in colorectal cancers	-2,33
Tdrd1	tudor domain containing 1	-2,33
Map1b	microtubule-associated protein 1B	-2,32
Acat3	acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 3	-2,32
3110009E18Rik	RIKEN cDNA 3110009E18 gene	-2,31
Bnc2	basonuclin 2	-2,31
Grm7	glutamate receptor, metabotropic 7	-2,31
Nlrp6	NLR family, pyrin domain containing 6	-2,31
Ruvbl2	RuvB-like protein 2	-2,31
Olf1828	olfactory receptor 828	-2,31
Alcam	activated leukocyte cell adhesion molecule	-2,31
Trim36	tripartite motif-containing 36	-2,31
Elavl2; Mir6402	ELAV (embryonic lethal, abnormal vision, Drosophila)-like 2 (Hu antigen B); microRNA 6402	-2,3
Col12a1	collagen, type XII, alpha 1	-2,3
Olf1772	olfactory receptor 772	-2,3
Zzf1	zinc finger, ZZ-type with EF hand domain 1	-2,3
Map4k2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2	-2,3
Zbtb48	zinc finger and BTB domain containing 48	-2,29
Gm11168	predicted gene 11168 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779420]	-2,29
Gm10144	PREDICTED: predicted pseudogene 10144 (Gm10144), mRNA.	-2,29
Tpm1	tropomyosin 1, alpha	-2,29
Pgk1	phosphoglycerate kinase 1	-2,29
Gm10944	predicted gene 10944 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779154]	-2,29
Mybbp1a	MYB binding protein (P160) 1a	-2,29
Crisp3	cysteine-rich secretory protein 3	-2,29
Trpt1	tRNA phosphotransferase 1	-2,29
Chd6	chromodomain helicase DNA binding protein 6	-2,28
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,28
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,28
Sly	Sycp3 like Y-linked	-2,28
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,28
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,28
Theg	testicular haploid expressed gene	-2,28
Polr2e	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide E	-2,28
Pes1	pescadillo homolog 1, containing BRCT domain (zebrafish)	-2,28
Med31	mediator complex subunit 31	-2,28
Angel1	angel homolog 1 (Drosophila)	-2,28
Tctn3	tectonic family member 3	-2,28
Nsun4	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 4	-2,27
Zfp788	zinc finger protein 788	-2,27
Anpep	alanyl (membrane) aminopeptidase	-2,27

Art2b	ADP-ribosyltransferase 2b	-2,27
Gm17535	predicted gene, 17535 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937169]	-2,27
Anapc13	anaphase promoting complex subunit 13	-2,27
Sec24a	Sec24 related gene family, member A (S. cerevisiae)	-2,27
Arid2	AT rich interactive domain 2 (ARID, RFX-like)	-2,27
Birc6	baculoviral IAP repeat-containing 6	-2,27
Cpsf7	cleavage and polyadenylation specific factor 7	-2,27
Tmem216	transmembrane protein 216	-2,27
Acss2	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	-2,26
Olf159	olfactory receptor 159	-2,26
2900092C05Rik	RIKEN cDNA 2900092C05 gene	-2,26
Hspb6	heat shock protein, alpha-crystallin-related, B6	-2,26
9330159F19Rik	RIKEN cDNA 9330159F19 gene	-2,26
Pmel	premelanosome protein	-2,26
Alkbh7	alkB, alkylation repair homolog 7 (E. coli)	-2,26
Pgam1	phosphoglycerate mutase 1	-2,26
1810024B03Rik	RIKEN cDNA 1810024B03 gene	-2,25
Cdkn2b	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	-2,25
Zscan25	zinc finger and SCAN domain containing 25	-2,25
Cdc42ep5	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 5	-2,25
Gpi1	glucose phosphate isomerase 1	-2,25
Snrnp70	small nuclear ribonucleoprotein 70 (U1)	-2,25
Krtap9-1	keratin associated protein 9-1	-2,25
Wdr92	WD repeat domain 92	-2,25
Timm9	translocase of inner mitochondrial membrane 9	-2,25
Clybl	citrate lyase beta like	-2,25
Lrba	LPS-responsive beige-like anchor	-2,24
Zfp292	zinc finger protein 292	-2,24
Ugt2a2; Ugt2a1	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide A2; UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide A1	-2,24
Klrg1	killer cell lectin-like receptor subfamily G, member 1	-2,24
BC035044	cDNA sequence BC035044	-2,24
Olf1517	olfactory receptor 517	-2,24
Dmxl2	Dmx-like 2	-2,24
Cep290	centrosomal protein 290	-2,24
Thg1l	tRNA-histidine guanylyltransferase 1-like (S. cerevisiae)	-2,24
Slc38a6	solute carrier family 38, member 6	-2,24
Vmn1r208	vomerolnasal 1 receptor 208	-2,24
Gm1587	predicted gene 1587	-2,24
4933427E11Rik	RIKEN cDNA 4933427E11 gene	-2,24
Ly6d	lymphocyte antigen 6 complex, locus D	-2,24
Casp8ap2	caspase 8 associated protein 2	-2,23
Gpr157	G protein-coupled receptor 157	-2,23
Rras	Harvey rat sarcoma oncogene, subgroup R	-2,23
Maml2	mastermind like 2 (Drosophila)	-2,23
Shc2	SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 2	-2,23
Med11	mediator complex subunit 11	-2,23
Heatr9	HEAT repeat containing 9	-2,23
Wdr89; Rplp2-ps1	WD repeat domain 89; ribosomal protein, large P2, pseudogene 1	-2,23
Chka	choline kinase alpha	-2,23
Gm21119	predicted gene, 21119	-2,22
Peak1	pseudopodium-enriched atypical kinase 1	-2,22
Pycr1	pyrroline-5-carboxylate reductase 1	-2,22
1110002L01Rik	RIKEN cDNA 1110002L01 gene	-2,22
Spata9	spermatogenesis associated 9	-2,22
Slc7a11	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 11	-2,21
Pik3r3	phosphatidylinositol 3 kinase, regulatory subunit, polypeptide 3 (p55)	-2,21
Vmn2r70	vomerolnasal 2, receptor 70	-2,21
Nrp1; Mir1903	neuropilin 1; microRNA 1903	-2,21
Ddx56	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 56	-2,21
Six4	sine oculis-related homeobox 4	-2,21
Slc22a22	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 22	-2,21
Enah	enabled homolog (Drosophila)	-2,2
Usp9x	ubiquitin specific peptidase 9, X chromosome	-2,2
Pvalb	parvalbumin	-2,2
Mcat	malonyl CoA:ACP acyltransferase (mitochondrial)	-2,2
Tkfc	triokinase, FMN cyclase	-2,2
Sdpr	serum deprivation response	-2,19
Il19	interleukin 19	-2,19
Ugt2b35	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B35	-2,19

Olfr243	olfactory receptor 243	-2,19
Rabac1	Rab acceptor 1 (prenylated)	-2,19
Vmn2r74	vomeronasal 2, receptor 74	-2,19
Eid3	EP300 interacting inhibitor of differentiation 3	-2,19
Mif	macrophage migration inhibitory factor	-2,19
Marf1	meiosis arrest female 1	-2,19
Grhpr	glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase	-2,18
Pkp3	plakophilin 3	-2,18
Zfp764	zinc finger protein 764	-2,18
Htra4	HtrA serine peptidase 4	-2,18
Gm21739	predicted gene, 21739	-2,18
Rab34	RAB34, member RAS oncogene family	-2,18
Brwd1	bromodomain and WD repeat domain containing 1	-2,18
Dhcr24	24-dehydrocholesterol reductase	-2,17
Kmt2c	lysine (K)-specific methyltransferase 2C	-2,17
Arid5b	AT rich interactive domain 5B (MRF1-like)	-2,17
Rtn4	reticulon 4	-2,17
Tubd1	tubulin, delta 1	-2,17
Lmx1a	LIM homeobox transcription factor 1 alpha	-2,16
Acer2	alkaline ceramidase 2	-2,16
Cacna2d1	calcium channel, voltage-dependent, alpha2/delta subunit 1	-2,16
Alkbh6	alkB, alkylation repair homolog 6 (E. coli)	-2,16
Defb10	defensin beta 10	-2,16
Pgr15l	G protein-coupled receptor 15-like	-2,16
Sh3kbp1	SH3-domain kinase binding protein 1	-2,16
Smpd3a	sphingomyelin phosphodiesterase, acid-like 3A	-2,16
Zcchc10	zinc finger, CCHC domain containing 10	-2,16
Zfp354c	zinc finger protein 354C	-2,16
Zfp184	zinc finger protein 184 (Kruppel-like)	-2,16
Ankzf1	ankyrin repeat and zinc finger domain containing 1	-2,15
Chchd5	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 5	-2,15
Nfib	nuclear factor I/B	-2,15
Atad3a	ATPase family, AAA domain containing 3A	-2,15
B130024G19Rik	RIKEN cDNA B130024G19 gene	-2,15
Alg8	asparagine-linked glycosylation 8 (alpha-1,3-glucosyltransferase)	-2,15
Gm15319	predicted gene 15319	-2,15
Pim2	proviral integration site 2	-2,15
Aatf	apoptosis antagonizing transcription factor	-2,15
Vmp1; Mir21a	vacuole membrane protein 1; microRNA 21a	-2,15
D830030K20Rik	RIKEN cDNA D830030K20 gene	-2,15
Eml4	echinoderm microtubule associated protein like 4	-2,15
Tie4	transducin-like enhancer of split 4, homolog of Drosophila E(spl)	-2,15
Vps51; Tm7sf2	vacuolar protein sorting 51 homolog (S. cerevisiae); transmembrane 7 superfamily member 2	-2,15
Znhit6	zinc finger, HIT type 6	-2,14
Asphd2	aspartate beta-hydroxylase domain containing 2	-2,14
Klrk1	killer cell lectin-like receptor subfamily K, member 1	-2,14
Vmn1r79	vomeronasal 1 receptor 79	-2,14
Stard10	START domain containing 10	-2,14
Abca15	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 15	-2,14
Tjp1	tight junction protein 1	-2,14
LOC100862223	PREDICTED: 40S ribosomal protein S12-like (LOC100862223), mRNA.	-2,14
Prl3b1	prolactin family 3, subfamily b, member 1	-2,14
Hacd2	3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 2	-2,14
Tmem45a	transmembrane protein 45a	-2,14
Nrg2	neuregulin 2	-2,14
Gm15386; Defb41	predicted gene 15386; defensin beta 41	-2,13
Pgm2	phosphoglucomutase 2	-2,13
Noc2l	nucleolar complex associated 2 homolog (S. cerevisiae)	-2,13
Cxcl13	chemokine (C-X-C motif) ligand 13	-2,13
Th	tyrosine hydroxylase	-2,13
BC065397	cDNA sequence BC065397	-2,13
Slc6a15	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 15	-2,13
Aff4	AF4/FMR2 family, member 4	-2,13
Nlgn2	neuroligin 2	-2,13
Erh	enhancer of rudimentary homolog (Drosophila)	-2,13
Higd2a	HIG1 domain family, member 2A	-2,13
Ssbp2	single-stranded DNA binding protein 2	-2,13
Gulo	gulonolactone (L-) oxidase	-2,13
Commd6	COMM domain containing 6	-2,13

2610042L04Rik	RIKEN cDNA 2610042L04 gene	-2,13
Dnah14	dynein, axonemal, heavy chain 14	-2,12
Scn7a	sodium channel, voltage-gated, type VII, alpha	-2,12
Dvl1	dishevelled, dsh homolog 1 (Drosophila)	-2,12
Gm16686	predicted gene, 16686 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4439610]	-2,12
Lat2	linker for activation of T cells family, member 2	-2,12
Rpf2	ribosome production factor 2 homolog (S. cerevisiae)	-2,12
D10Jhu81e	DNA segment, Chr 10, Johns Hopkins University 81 expressed	-2,12
Gng7	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 7	-2,12
Zfp62	zinc finger protein 62	-2,12
Tmem107	transmembrane protein 107	-2,12
Mtmr3	myotubularin related protein 3	-2,12
Rcor1	REST corepressor 1	-2,12
Zfyve26	zinc finger, FYVE domain containing 26	-2,12
Rrp1b	ribosomal RNA processing 1 homolog B (S. cerevisiae)	-2,12
Rnaseh2c	ribonuclease H2, subunit C	-2,12
Ric1	RAB6A GEF complex partner 1	-2,12
Acta2	actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	-2,12
Lipo1	lipase, member O1	-2,12
Cetn4	centrin 4	-2,11
Slc6a9	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	-2,11
Plbd1	phospholipase B domain containing 1	-2,11
Klk1b24	kallikrein 1-related peptidase b24	-2,11
Zfp141	zinc finger protein 141	-2,11
Pcnt	pericentrin (kendrin)	-2,11
Gm2a	GM2 ganglioside activator protein	-2,11
Zfp287	zinc finger protein 287	-2,11
Dync1h1	dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1	-2,11
Hgh1	HGH1 homolog	-2,11
Rsrp1	arginine/serine rich protein 1	-2,1
Lrrc61	leucine rich repeat containing 61	-2,1
Gm11128	predicted gene 11128	-2,1
EU599041	expressed sequence EU599041	-2,1
Gm4553	predicted gene 4553 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3782737]; predicted gene 4553	-2,1
Gm4559	predicted gene 4559	-2,1
Tmem136	transmembrane protein 136	-2,1
Higd1a	HIG1 domain family, member 1A	-2,1
Gas2l3	growth arrest-specific 2 like 3	-2,1
Zfp354a	zinc finger protein 354A	-2,1
Trappc1	trafficking protein particle complex 1	-2,1
Krtap3-1	keratin associated protein 3-1	-2,1
Hpcal1	hippocalcin-like 1	-2,1
Mettl17	methyltransferase like 17	-2,1
Hnrnpa1; Gm10052	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1; heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 pseudogene	-2,1
Nolc1	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1	-2,1
Nol9	nucleolar protein 9	-2,09
Fosl2	fos-like antigen 2	-2,09
Fancm	Fanconi anemia, complementation group M	-2,09
Dus4l	dihydrouridine synthase 4-like (S. cerevisiae)	-2,09
Mir23b; Mir27b; Mir24-1; 201011101Rik	microRNA 23b; microRNA 27b; microRNA 24-1; RIKEN cDNA 201011101 gene	-2,09
Ttll4	tubulin tyrosine ligase-like family, member 4	-2,08
Tmc2	transmembrane channel-like gene family 2	-2,08
Msmg	microseminoprotein, prostate associated	-2,08
Fxyd4	FXD domain-containing ion transport regulator 4	-2,08
Rps16	ribosomal protein S16	-2,08
Gm4924	predicted gene 4924 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3643133]; predicted gene 4924	-2,08
Dusp6	dual specificity phosphatase 6	-2,08
Dusp14	dual specificity phosphatase 14	-2,08
Smn1	survival motor neuron 1	-2,08
C330018D20Rik	RIKEN cDNA C330018D20 gene	-2,08
Cst6	cystatin E/M	-2,08
Ddi2; Rsc1a1	DNA-damage inducible protein 2; regulatory solute carrier protein, family 1, member 1	-2,07
8430423G03Rik	RIKEN cDNA 8430423G03 gene	-2,07
Gm5409	predicted pseudogene 5409	-2,07
Alms1	Alstrom syndrome 1	-2,07

Rab4b; Mir3101	RAB4B, member RAS oncogene family; microRNA 3101	-2,07
Gsta4	glutathione S-transferase, alpha 4	-2,07
Acad8	acyl-Coenzyme A dehydrogenase family, member 8	-2,07
G6pc3	glucose 6 phosphatase, catalytic, 3	-2,07
Cdk5rap3	CDK5 regulatory subunit associated protein 3	-2,07
Vmn2r117	vomeronasal 2, receptor 117	-2,07
2410015M20Rik	RIKEN cDNA 2410015M20 gene	-2,07
Efna5	ephrin A5	-2,07
Pum3	pumilio RNA-binding family member 3	-2,07
Taf6l	TAF6-like RNA polymerase II, p300/CBP-associated factor (PCAF)-associated factor	-2,07
Hsd3b4; Gm10681	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 4 (Hsd3b4), transcript variant 1, mRNA.; predicted gene 10681 (Gm10681), mRNA.; hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 4 (Hsd3b4), transcript variant 2, mRNA.; predicted gene 10681 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3711284]; hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 4, mRNA (cDNA clone MGC:18496 IMAGE:4221849), complete cds.; hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 4, mRNA (cDNA clone MGC:164033 IMAGE:40130679), complete cds.; predicted gene 10681	-2,06
Ift74	intraflagellar transport 74	-2,06
Dffb	DNA fragmentation factor, beta subunit	-2,06
Dpp6	dipeptidylpeptidase 6	-2,06
Clec2h	C-type lectin domain family 2, member h	-2,06
Olf869	olfactory receptor 869	-2,06
6030498E09Rik	RIKEN cDNA 6030498E09 gene	-2,06
2310015B20Rik; Mrln	RIKEN cDNA 2310015B20 gene (2310015B20Rik), long non-coding RNA.; myoregulin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916813]; RIKEN cDNA 2310015B20 gene	-2,06
Chpt1	choline phosphotransferase 1	-2,06
Spag5	sperm associated antigen 5	-2,06
Acp1	acid phosphatase 1, soluble	-2,06
Slc25a1	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, citrate transporter), member 1	-2,06
Robo2	roundabout homolog 2 (Drosophila)	-2,06
Olf121	olfactory receptor 121	-2,06
Sufu	suppressor of fused homolog (Drosophila)	-2,06
Ccdc86	coiled-coil domain containing 86	-2,06
Susd4	sushi domain containing 4	-2,05
Stmn2	stathmin-like 2	-2,05
Kmt2e	lysine (K)-specific methyltransferase 2E	-2,05
Tmprss11c	transmembrane protease, serine 11c	-2,05
Clec2i	C-type lectin domain family 2, member i	-2,05
Tll3	tubulin tyrosine ligase-like family, member 3	-2,05
Trex1; Atrip	three prime repair exonuclease 1; ATR interacting protein	-2,05
Ranbp2	RAN binding protein 2	-2,05
Irf1	interferon regulatory factor 1	-2,05
Cntnap1	contactin associated protein-like 1	-2,05
C1qbp	complement component 1, q subcomponent binding protein	-2,05
Synb	syncytin b	-2,05
Synb	syncytin b	-2,05
Eme2	essential meiotic endonuclease 1 homolog 2 (S. pombe)	-2,05
B4galt6	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 6	-2,05
Rbm4	RNA binding motif protein 4	-2,05
Rif1	Rap1 interacting factor 1 homolog (yeast)	-2,04
Olf1022	olfactory receptor 1022	-2,04
Gm4858	predicted gene 4858	-2,04
Tas1r2	taste receptor, type 1, member 2	-2,04
Foxk1	forkhead box K1	-2,04
LOC100503048	olfactory receptor 7G2-like	-2,04
Ccdc160	coiled-coil domain containing 160	-2,04
Tdg; Gm9855	thymine DNA glycosylase; thymine DNA glycosylase pseudogene	-2,04
Rnf213	ring finger protein 213	-2,04
Sreb1; Mir6922	sterol regulatory element binding transcription factor 1; microRNA 6922	-2,04
Fbxl20	F-box and leucine-rich repeat protein 20	-2,04
Agmo	alkylglycerol monooxygenase	-2,04
Trmt5	TRM5 tRNA methyltransferase 5	-2,04
Dst	dystonin	-2,03
Olf1264	olfactory receptor 1264	-2,03
Rhbg; Tsacc	Rhesus blood group-associated B glycoprotein; TSSK6 activating co-chaperone	-2,03

Ifna2	interferon alpha 2	-2,03
Bod11	bioorientation of chromosomes in cell division 1-like	-2,03
Muc3	mucin 3, intestinal	-2,03
Cd163l1	CD163 molecule-like 1	-2,03
Gm10717	predicted gene 10717 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642031]	-2,03
Nudt11	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 11	-2,03
Sly	Sycp3 like Y-linked	-2,03
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,03
Jmjd1c	jumonji domain containing 1C	-2,03
Psm3	proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type 3	-2,03
Ttl5	tubulin tyrosine ligase-like family, member 5	-2,03
Trmt61a	tRNA methyltransferase 61A	-2,03
Apbb3	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 3	-2,03
Rbm4; Gm21992	Rbm14; RNA binding motif protein 4; RNA binding motif protein 14; predicted gene 21992	-2,03
Tmem179b	transmembrane protein 179B	-2,03
Gm10134	predicted gene 10134 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642322]	-2,02
Ypel4	yippee-like 4 (Drosophila)	-2,02
Gm11037	predicted gene 11037 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779261]	-2,02
Pmf1	polyamine-modulated factor 1	-2,02
Act17b	actin-like 7b	-2,02
Myl10	myosin, light chain 10, regulatory	-2,02
Try10	trypsin 10; trypsin 10 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3687012]	-2,02
Zc3h4	zinc finger CCCH-type containing 4	-2,02
Lyrm1	LYR motif containing 1	-2,02
Ptdss2	phosphatidylserine synthase 2	-2,02
Mrpl23	mitochondrial ribosomal protein L23	-2,02
Psmc4	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase, 4	-2,02
Tmem147	transmembrane protein 147	-2,02
Usp17lb	ubiquitin specific peptidase 17-like B	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
LOC100042443	PREDICTED: X-linked lymphocyte-regulated protein PM1-like, transcript variant 1 (LOC100042443), mRNA.	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
LOC100042279	PREDICTED: X-linked lymphocyte-regulated protein PM1-like, transcript variant 1 (LOC100042279), mRNA.	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
Sly; Gm20736	Sycp3 like Y-linked; predicted gene, 20736	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
LOC100042012	PREDICTED: X-linked lymphocyte-regulated protein PM1-like, transcript variant 1 (LOC100042012), mRNA.	-2,02
Gm20736	predicted gene, 20736	-2,02
Sec63	SEC63-like (S. cerevisiae)	-2,02
D930048N14Rik	RIKEN cDNA D930048N14 gene	-2,02
Cops3	COP9 (constitutive photomorphogenic) homolog, subunit 3 (Arabidopsis thaliana)	-2,02
Hmgcs1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1	-2,02
Gm17404	predicted gene, 17404 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937038]	-2,02
Slc5a3; Mrps6	solute carrier family 5 (inositol transporters), member 3; mitochondrial ribosomal protein S6	-2,02
Olf168	olfactory receptor 168	-2,02
Ppargc1b	peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 beta	-2,02
Ap5b1	adaptor-related protein complex 5, beta 1 subunit	-2,02
Olf1453	olfactory receptor 1453	-2,02
Fmo2	flavin containing monooxygenase 2	-2,01
Odf2	outer dense fiber of sperm tails 2	-2,01
6330416G13Rik	RIKEN cDNA 6330416G13 gene	-2,01
Ubr4	ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 4	-2,01
Steap1	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	-2,01
Vmn2r18	vomer nasal 2, receptor 18	-2,01
Tas2r107	taste receptor, type 2, member 107	-2,01
Zfp93	zinc finger protein 93	-2,01
Csk	c-src tyrosine kinase	-2,01
Sf3a2	splicing factor 3a, subunit 2	-2,01
Era1	Era (G-protein)-like 1 (E. coli)	-2,01
Moap1; Gm20604	AK010878; modulator of apoptosis 1; cDNA sequence AK010878; predicted gene 20604	-2,01
Cluap1	clusterin associated protein 1	-2,01

Tcerg1	transcription elongation regulator 1 (CA150)	-2,01
Sctr	secretin receptor	-2
Gad1	glutamate decarboxylase 1	-2
Stx16	syntaxin 16	-2
9430015G10Rik	RIKEN cDNA 9430015G10 gene	-2
Olfr297	olfactory receptor 297	-2
Gm10999	predicted gene 10999 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779215]	-2
Gm16485	predicted gene 16485 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642771]; predicted gene 16485	-2
Rpusd4	RNA pseudouridylate synthase domain containing 4	-2
Tmem218	transmembrane protein 218	-2
Rhox6	reproductive homeobox 6	-2
Samt4	spermatogenesis associated multipass transmembrane protein 4	-2
Psmc4	proteasome (prosome, macropain) activator subunit 4	-2
Kcnrg	potassium channel regulator	-2
Fshr	follicle stimulating hormone receptor	-2
Znhit2	zinc finger, HIT domain containing 2	-2
Dtx4	deltex 4 homolog (Drosophila)	-2
Ubxn4	UBX domain protein 4	2
Olfr344	olfactory receptor 344	2
Stamp	STAM binding protein	2
Six5	sine oculis-related homeobox 5	2
Zcchc24	zinc finger, CCHC domain containing 24	2
Tob2	transducer of ERBB2, 2	2
BC048502	cDNA sequence BC048502	2
Cd248	CD248 antigen, endosialin	2
Mterf4	mitochondrial transcription termination factor 4	2,01
Mfsd1	major facilitator superfamily domain containing 1	2,01
S100a8	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A)	2,01
Prol1	proline rich, lacrimal 1	2,01
Ptpn12	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 12	2,01
Barhl2	BarH-like 2 (Drosophila)	2,01
Trip6	thyroid hormone receptor interactor 6	2,01
Stk38l	serine/threonine kinase 38 like	2,01
Tsku	tsukushi, small leucine rich proteoglycan	2,01
Sh2d4a	SH2 domain containing 4A	2,01
Rab8a	RAB8A, member RAS oncogene family	2,01
Sin3b	transcriptional regulator, SIN3B (yeast)	2,01
Adgre5; Mir1668	adhesion G protein-coupled receptor E5; microRNA 1668	2,01
Pcsk7	proprotein convertase subtilisin/kexin type 7	2,01
Omt2a	oocyte maturation, alpha	2,01
Gpd1l	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like	2,01
Gm20840	predicted gene, 20840	2,01
Tanc2	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	2,01
Slf10-ps	schlafen 10, pseudogene	2,01
Nr1d2	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 2	2,01
Ankrd28	ankyrin repeat domain 28	2,01
Zfp385a	zinc finger protein 385A	2,01
Dnah8	dynein, axonemal, heavy chain 8	2,01
Kifc1	kinesin family member C1	2,01
Efcab2	EF-hand calcium binding domain 2	2,02
Nuf2	NUF2, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	2,02
Il6ra	interleukin 6 receptor, alpha	2,02
2310002L09Rik	RIKEN cDNA 2310002L09 gene	2,02
Adcy7	adenylate cyclase 7	2,02
Gpat4	glycerol-3-phosphate acyltransferase 4	2,02
Ddx19a	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 19a	2,02
Col5a3	collagen, type V, alpha 3	2,02
Socs2	suppressor of cytokine signaling 2	2,02
Slc25a23	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 23	2,02
Rb1cc1	RB1-inducible coiled-coil 1	2,03
Atg16l1	autophagy related 16-like 1 (S. cerevisiae)	2,03
Pigc	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class C	2,03
Tsen15	tRNA splicing endonuclease 15 homolog (S. cerevisiae)	2,03
Vangl2	vang-like 2 (van gogh, Drosophila)	2,03
Meig1	meiosis expressed gene 1	2,03
Stxbp3	syntaxin binding protein 3	2,03
Zfp600	zinc finger protein 600	2,03
Agk	acylglycerol kinase	2,03
C2cd2l	C2 calcium-dependent domain containing 2-like	2,03

Gm4297	predicted gene 4297	2,03
Gm2030	predicted gene 2030	2,03
Pgs1	phosphatidylglycerophosphate synthase 1	2,03
Lgals3bp	lectin, galactoside-binding, soluble, 3 binding protein	2,03
Gm904	predicted gene 904	2,03
Tspan14	tetraspanin 14	2,03
Tm9sf1	transmembrane 9 superfamily member 1	2,03
Has2	hyaluronan synthase 2	2,03
Tnfsf9	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 9	2,03
Tshz1	teashirt zinc finger family member 1	2,03
Scly	selenocysteine lyase	2,04
Lpgat1	lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1	2,04
Kcnk2	potassium channel, subfamily K, member 2	2,04
Cds2	CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidyltransferase) 2	2,04
Spc25	SPC25, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae)	2,04
Dpy19l4	dpy-19-like 4 (C. elegans)	2,04
Vmn2r60	vomer nasal 2, receptor 60	2,04
Mapk3	mitogen-activated protein kinase 3	2,04
Cdh13	cadherin 13	2,04
1700017B05Rik	RIKEN cDNA 1700017B05 gene	2,04
Uba5	ubiquitin-like modifier activating enzyme 5	2,04
Armcx6	armadillo repeat containing, X-linked 6	2,04
Ado	2-aminoethanethiol (cysteamine) dioxygenase	2,04
Wipi1	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1	2,04
Ang; Rnase4	angiogenin, ribonuclease, RNase A family, 5; ribonuclease, RNase A family 4	2,04
Polr3a	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide A	2,04
Maff	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein F (avian)	2,04
Aifm3	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 3	2,04
Ephb3	Eph receptor B3	2,04
Zfand3	zinc finger, AN1-type domain 3	2,04
Rgl2	ral guanine nucleotide dissociation stimulator-like 2	2,04
H2-Q4	histocompatibility 2, Q region locus 4	2,04
Sh3bp4	SH3-domain binding protein 4	2,05
Ivns1abp	influenza virus NS1A binding protein	2,05
Smap1	small ArfGAP 1	2,05
Fam20b	family with sequence similarity 20, member B	2,05
Tcf15	transcription factor 15	2,05
Schip1; Gm21949	schwannomin interacting protein 1; predicted gene, 21949	2,05
2410131K14Rik	RIKEN cDNA 2410131K14 gene	2,05
Micu3	mitochondrial calcium uptake family, member 3	2,05
Ubxn8	UBX domain protein 8	2,05
Arcn1	archain 1	2,05
Dlg3	discs, large homolog 3 (Drosophila)	2,05
Zfy2	zinc finger protein 2, Y-linked	2,05
Nr1h4	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4	2,05
Olfir739	olfactory receptor 739	2,05
Tulp4	tubby like protein 4	2,05
Tmem183a	transmembrane protein 183A	2,06
Pdx1	pancreatic and duodenal homeobox 1	2,06
Mug1	murinoglobulin 1	2,06
Tacstd2	tumor-associated calcium signal transducer 2	2,06
Trim34b; Trim34a	tripartite motif-containing 34B; tripartite motif-containing 34A	2,06
Myom2	myomesin 2	2,06
Ido2	indoleamine 2,3-dioxygenase 2	2,06
Kctd2	potassium channel tetramerisation domain containing 2	2,06
Parp4	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 4	2,06
Ankrd12	ankyrin repeat domain 12	2,06
Agfg1	ArfGAP with FG repeats 1	2,07
Chpf	chondroitin polymerizing factor	2,07
Rxra	retinoid X receptor alpha	2,07
Larp1b	La ribonucleoprotein domain family, member 1B	2,07
Siah2	seven in absentia 2	2,07
Pdha2	pyruvate dehydrogenase E1 alpha 2	2,07
Pdp1	pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1	2,07
Herc6	hect domain and RLD 6	2,07
Zfp78	zinc finger protein 78	2,07
Gm21661	predicted gene, 21661	2,07
Gm20925	predicted gene, 20925	2,07
Socs3	suppressor of cytokine signaling 3	2,07
Scamp1	secretory carrier membrane protein 1	2,07

Map3k1	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1	2,07
Selk	selenoprotein K	2,07
Rcbbt1	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 1	2,07
B430306N03Rik	RIKEN cDNA B430306N03 gene	2,07
H2-T10	histocompatibility 2, T region locus 10	2,07
Dcaf12	DDB1 and CUL4 associated factor 12	2,08
Alad	aminolevulinate, delta-, dehydratase	2,08
Zfp534	zinc finger protein 534	2,08
Gm13235; OTTMUSG00000010670; LOC100861993	predicted gene 13235 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649925]; SubName: Full=Novel protein; Flags: Fragment;; PREDICTED: zinc finger protein 888-like (LOC100861993), partial mRNA.	2,08
Gnai1	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting 1	2,08
Zfp383	zinc finger protein 383	2,08
Spcs3	signal peptidase complex subunit 3 homolog (S. cerevisiae)	2,08
Cgnl1	cingulin-like 1	2,08
Habp4	hyaluronic acid binding protein 4	2,08
Gm5464	predicted gene 5464	2,08
Ankrd33	ankyrin repeat domain 33	2,08
Socs6	suppressor of cytokine signaling 6	2,08
Ptp4a1; Gm13363	protein tyrosine phosphatase 4a1; predicted gene 13363	2,09
Cul3	cullin 3	2,09
Mpzl1	myelin protein zero-like 1	2,09
Snx21	sorting nexin family member 21	2,09
Lrrc8a	leucine rich repeat containing 8A	2,09
Gbp3	guanylate binding protein 3	2,09
Arfip1	ADP-ribosylation factor interacting protein 1	2,09
Smap2	small ArfGAP 2	2,09
Gak	cyclin G associated kinase	2,09
Gab2	growth factor receptor bound protein 2-associated protein 2	2,09
Cnep1r1	CTD nuclear envelope phosphatase 1 regulatory subunit 1	2,09
Ano8	anoctamin 8	2,09
Olf948	olfactory receptor 948	2,09
Renbp	renin binding protein	2,09
5430402E10Rik	RIKEN cDNA 5430402E10 gene	2,09
Dhx40	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 40	2,09
Hist1h2bc	histone cluster 1, H2bc	2,09
Ifnar1	interferon (alpha and beta) receptor 1	2,09
Stard6	STAR-related lipid transfer (START) domain containing 6	2,09
Slc25a46	solute carrier family 25, member 46	2,09
Hibch	3-hydroxyisobutyryl-Coenzyme A hydrolase	2,1
Scyl3	SCY1-like 3 (S. cerevisiae)	2,1
Pycr2	pyrroline-5-carboxylate reductase family, member 2	2,1
Trp53bp2	transformation related protein 53 binding protein 2	2,1
Fam188a	family with sequence similarity 188, member A	2,1
Tmem167b	transmembrane protein 167B	2,1
Rex2	reduced expression 2	2,1
Mmp2	matrix metalloproteinase 2	2,1
Ccdc71	coiled-coil domain containing 71	2,1
Xlr	X-linked lymphocyte-regulated	2,1
Cyth1	cytohesin 1	2,1
Gcnt2	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 2, I-branching enzyme	2,1
Tox4	TOX high mobility group box family member 4	2,1
Taf5	TAF5 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	2,1
Ndnf	neuron-derived neurotrophic factor	2,11
Olf473	olfactory receptor 473	2,11
Jund	jun D proto-oncogene	2,11
Gm6568	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 9 pseudogene	2,11
Sly	Sycp3 like Y-linked	2,11
Sly	Sycp3 like Y-linked	2,11
Tmem254c; Tmem254a	transmembrane protein 254c; transmembrane protein 254a	2,11
Rps6ka4; Mir5046	ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 4; microRNA 5046	2,11
Ing5	inhibitor of growth family, member 5	2,12
Steap3	STEAP family member 3	2,12
Pbx3	pre B cell leukemia homeobox 3	2,12
Mrps28	mitochondrial ribosomal protein S28	2,12
Man2b2	mannosidase 2, alpha B2	2,12
Zfp9	zinc finger protein 9	2,12
Rtn2	reticulon 2 (Z-band associated protein)	2,12
Spg7	spastic paraplegia 7 homolog (human)	2,12

Exoc8	exocyst complex component 8	2,12
Tusc2	tumor suppressor candidate 2	2,12
Zdhhc9	zinc finger, DHHC domain containing 9	2,12
Dhrs1	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 1	2,12
Gpalpp1	GPALPP motifs containing 1	2,12
Them6	thioesterase superfamily member 6	2,12
Axin1	axin 1	2,12
Ino80c	INO80 complex subunit C	2,12
Stat1	signal transducer and activator of transcription 1	2,13
Olf1051	olfactory receptor 1051	2,13
Nhlrc3	NHL repeat containing 3	2,13
P2rx7	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7	2,13
Mesdc1	mesoderm development candidate 1	2,13
Gm7444	ring finger protein 19A pseudogene	2,13
Fbxw23	PREDICTED: F-box and WD-40 domain protein 23 (Fbxw23), mRNA.	2,13
Lama4	laminin, alpha 4	2,13
Ptprg	protein tyrosine phosphatase, receptor type, G	2,13
Naa30	N(alpha)-acetyltransferase 30, NatC catalytic subunit	2,13
Itgbl1	integrin, beta-like 1	2,13
Gtf2f2	general transcription factor IIF, polypeptide 2	2,13
Pim3	proviral integration site 3	2,13
St3gal6	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 6	2,13
3110052M02Rik	RIKEN cDNA 3110052M02 gene	2,13
Prune2	prune homolog 2 (Drosophila)	2,13
Mitd1	MIT, microtubule interacting and transport, domain containing 1	2,14
Shisa4	shisa family member 4	2,14
Ipp	IAP promoted placental gene	2,14
Shb	src homology 2 domain-containing transforming protein B	2,14
Plekha8	pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 8	2,14
Slc25a42	solute carrier family 25, member 42	2,14
Dand5	DAN domain family, member 5	2,14
Snx1	sorting nexin 1	2,14
Gm29073	predicted gene 29073	2,14
Esyt1	extended synaptotagmin-like protein 1	2,14
Akr1c21	aldo-keto reductase family 1, member C21	2,14
Fhit	fragile histidine triad gene	2,14
Gmfb	glia maturation factor, beta	2,14
Sp100	nuclear antigen Sp100	2,15
Snx7	sorting nexin 7	2,15
Tatdn2	TatD DNase domain containing 2	2,15
Vmn2r77	vomer nasal 2, receptor 77	2,15
Nucb2	nucleobindin 2	2,15
Apbb1	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family B, member 1	2,15
Gprc5b	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member B	2,15
Dlgap2	discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 2	2,15
Gnl3l	guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar)-like	2,15
Gsg1l2	GSG1-like 2	2,15
Itgb3	integrin beta 3	2,15
Pqlc3	PQ loop repeat containing	2,15
Cpq	carboxypeptidase Q	2,15
Mroh1; Mir6954	maestro heat-like repeat family member 1; microRNA 6954	2,15
Ap5s1	adaptor-related protein 5 complex, sigma 1 subunit	2,16
Lpar1	lysophosphatidic acid receptor 1	2,16
Chfr	checkpoint with forkhead and ring finger domains	2,16
Pon2	paraoxonase 2	2,16
Rnf166	ring finger protein 166	2,16
Csrnp1	cysteine-serine-rich nuclear protein 1	2,16
Glud1; Gm3219	glutamate dehydrogenase 1; B-cell CLL/lymphoma 7C pseudogene	2,16
Mtmr9	myotubularin related protein 9	2,16
Cdkn1a	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	2,16
Chst9	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 9	2,16
Dis3l2	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae)-like 2	2,17
Ddx59	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 59	2,17
Olf1152	olfactory receptor 1152	2,17
Creb3	cAMP responsive element binding protein 3	2,17
Rabgef1	RAB guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1	2,17
Ddx39	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 39	2,17
Tlr3	toll-like receptor 3	2,17
Ndufa1	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 1	2,17

Csprs	component of Sp100-rs	2,17
Gm8113	predicted gene 8113 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3648791]	2,17
Asb8	ankyrin repeat and SOCS box-containing 8	2,17
Lpxn	leupaxin	2,17
Cst8	cystatin 8 (cystatin-related epididymal spermatogenic)	2,18
Tmem132c	transmembrane protein 132C	2,18
Vmn2r13	vomeroneasal 2, receptor 13	2,18
Lonp2	lon peptidase 2, peroxisomal	2,18
Snx12	sorting nexin 12	2,18
Aldh8a1	aldehyde dehydrogenase 8 family, member A1	2,18
Tshr	thyroid stimulating hormone receptor	2,18
Ccl28	chemokine (C-C motif) ligand 28	2,18
Med4	mediator complex subunit 4	2,18
Olf172	olfactory receptor 172	2,18
Mcf2	multiple coagulation factor deficiency 2	2,18
Osbpl1a	oxysterol binding protein-like 1A	2,18
Cpa6	carboxypeptidase A6	2,19
Cacnb2	calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit	2,19
Spata6	spermatogenesis associated 6	2,19
Mras	muscle and microspikes RAS	2,19
Grip1	glutamate receptor interacting protein 1	2,19
Fam171a2	family with sequence similarity 171, member A2	2,19
Naip2	NLR family, apoptosis inhibitory protein 2	2,19
Rhobtb2	Rho-related BTB domain containing 2	2,19
Slc35a5	solute carrier family 35, member A5	2,19
Ip6k3	inositol hexaphosphate kinase 3	2,19
Galnt1	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetylgalactosaminyltransferase 1	N- 2,19
Rab23	RAB23, member RAS oncogene family	2,2
Traf3ip1	TRAF3 interacting protein 1	2,2
Cnppd1	cyclin Pas1/PHO80 domain containing 1	2,2
Btg2	B cell translocation gene 2, anti-proliferative	2,2
Fam98b	family with sequence similarity 98, member B	2,2
Atp2c1	ATPase, Ca ⁺⁺ -sequestering	2,2
Cd68	CD68 antigen	2,2
Ezh1	enhancer of zeste 1 polycomb repressive complex 2 subunit	2,2
Rhob	ras homolog gene family, member B	2,2
4933409K07Rik	RIKEN cDNA 4933409K07 gene	2,2
Creg1	cellular repressor of E1A-stimulated genes 1	2,21
Gtf3c3	general transcription factor IIIC, polypeptide 3	2,21
Melk	maternal embryonic leucine zipper kinase	2,21
Zscan21	zinc finger and SCAN domain containing 21	2,21
Slc35b4	solute carrier family 35, member B4	2,21
Slco1a5	solute carrier organic anion transporter family, member 1a5	2,21
Paox	polyamine oxidase (exo-N4-amino)	2,21
Slc25a15	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier ornithine transporter), member 15	2,21
Tmppe; Glb1	transmembrane protein with metallophosphoesterase domain; galactosidase, beta 1	2,21
Thoc2	THO complex 2	2,21
Camk2g	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II gamma	2,21
Olf725	olfactory receptor 725	2,21
Kdsr	3-ketodihydrosphingosine reductase	2,22
Abhd11	abhydrolase domain containing 11	2,22
Krt36	keratin 36	2,22
Brd9	bromodomain containing 9	2,22
Gm7995	predicted gene 7995 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779776]	2,22
Mcpt1	mast cell protease 1	2,22
Mrap	melanocortin 2 receptor accessory protein	2,22
Rfk	riboflavin kinase	2,22
Lbr	lamin B receptor	2,23
Lrrc31	leucine rich repeat containing 31	2,23
Cnpy4	canopy 4 homolog (zebrafish)	2,23
Sntb2	syntrophin, basic 2	2,23
Bcor1	BCL6 co-repressor-like 1	2,23
Itm2b	integral membrane protein 2B	2,23
Sorcs3	sortilin-related VPS10 domain containing receptor 3	2,23
Phospho2	phosphatase, orphan 2	2,24
Ssbp4	single stranded DNA binding protein 4	2,24
1700024B05Rik	RIKEN cDNA 1700024B05 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922768]; RIKEN cDNA 1700024B05 gene	2,24

Dgcr14	DiGeorge syndrome critical region gene 14	2,24
Sdccag8	serologically defined colon cancer antigen 8	2,25
Olf1158	olfactory receptor 1158	2,25
Gm20782	predicted gene, 20782 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434138]	2,25
Adprh12	ADP-ribosylhydrolase like 2	2,25
Ptpre	protein tyrosine phosphatase, receptor type, E	2,25
Cbfb	core binding factor beta	2,25
Fut8	fucosyltransferase 8	2,25
Chrac1	chromatin accessibility complex 1	2,25
Ralbp1	ralA binding protein 1	2,25
Map4k3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3	2,25
2410141K09Rik	RIKEN cDNA 2410141K09 gene	2,25
Sertad4	SERTA domain containing 4	2,26
Arrdc1	arrestin domain containing 1	2,26
Arap1	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 1	2,26
Lhpp	phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase	2,26
Sugt1	SGT1, suppressor of G2 allele of SKP1 (S. cerevisiae)	2,26
Cog3	component of oligomeric golgi complex 3	2,26
Agpat2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2 (lysophosphatidic acid acyltransferase, beta)	2,27
Pappa	pregnancy-associated plasma protein A	2,27
Agfg2	ArfGAP with FG repeats 2	2,27
Tmem43	transmembrane protein 43	2,27
Ppm1k	protein phosphatase 1K (PP2C domain containing)	2,27
Vmn1r61	vomer nasal 1 receptor 61	2,27
Adam9	a disintegrin and metalloproteinase domain 9 (meltrin gamma)	2,27
Ripk1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1	2,27
Oas1a	2-5 oligoadenylate synthetase 1A; 2'-5' oligoadenylate synthetase 1A	2,28
C1galt1	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1	2,28
Siah1a	seven in absentia 1A	2,28
Gm773	predicted gene 773	2,28
Dip2c	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)	2,28
Fermt2	fermitin family homolog 2 (Drosophila)	2,28
Setdb2; Phf11c; Phf11d	SET domain, bifurcated 2; PHD finger protein 11C; PHD finger protein 11D	2,28
5031439G07Rik; Mir1249	RIKEN cDNA 5031439G07 gene; microRNA 1249	2,28
Paqr4	progesterone and adipoQ receptor family member IV	2,28
Aida	axin interactor, dorsalization associated	2,29
Id1	inhibitor of DNA binding 1	2,29
Osgin2	oxidative stress induced growth inhibitor family member 2	2,29
Ankrd13a	ankyrin repeat domain 13a	2,29
Ccdc7b	coiled-coil domain containing 7B	2,29
Ippk	inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase	2,29
Gch1	GTP cyclohydrolase 1	2,29
Dock5	dedicator of cytokinesis 5	2,29
Cdh6	cadherin 6	2,29
Dusp1	dual specificity phosphatase 1	2,29
Fas	Fas (TNF receptor superfamily member 6)	2,29
Dgkd	diacylglycerol kinase, delta	2,3
Ccdc115	coiled-coil domain containing 115	2,3
Prss40	protease, serine 40	2,3
Zc3h6	zinc finger CCCH type containing 6	2,3
Plk4	polo-like kinase 4	2,3
Erp44	endoplasmic reticulum protein 44	2,3
Gm8615	glucosamine-6-phosphate deaminase 1 pseudogene	2,3
Hpgds	hematopoietic prostaglandin D synthase	2,3
Eps8l2	EPS8-like 2	2,3
Pomk	protein-O-mannose kinase	2,3
Olf1890	olfactory receptor 890	2,3
Gm21845	predicted gene, 21845	2,3
Gm21350; LOC100861950	predicted gene, 21350; PREDICTED: Y-linked testis-specific protein 1-like (LOC100861950), mRNA.	2,3
Gm21791	predicted gene, 21791	2,3
Gm21890	predicted gene, 21890	2,3
Anxa11	annexin A11	2,3
Vmn2r92	vomer nasal 2, receptor 92	2,3
Rhoc	ras homolog gene family, member C	2,31
Hsd12	hydroxysteroid dehydrogenase like 2	2,31
Pla2g2e	phospholipase A2, group IIE	2,31

Megf9	multiple EGF-like-domains 9	2,31
Gm13212	predicted gene 13212	2,31
Spaca7	sperm acrosome associated 7	2,31
Timp1	tissue inhibitor of metalloproteinase 1	2,31
Il13ra2	interleukin 13 receptor, alpha 2	2,31
Pcdhb15	protocadherin beta 15	2,31
Cops7b	COP9 (constitutive photomorphogenic) homolog, subunit 7b (Arabidopsis thaliana)	2,32
Dcaf6	DDB1 and CUL4 associated factor 6	2,32
Nceh1	neutral cholesterol ester hydrolase 1	2,32
Trim32	tripartite motif-containing 32	2,32
Nagk	N-acetylglucosamine kinase	2,32
Sema4b	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4B	2,32
Acsm4	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 4	2,32
Defa21	defensin, alpha, 21	2,32
Mapk8	mitogen-activated protein kinase 8	2,32
Nek7	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 7	2,33
Gm21830	predicted gene, 21830 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433994]	2,33
Igfbp7	insulin-like growth factor binding protein 7	2,33
Phkg2	phosphorylase kinase, gamma 2 (testis)	2,33
Ctbp2	C-terminal binding protein 2	2,33
Cln8	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8	2,33
Vps4a	vacuolar protein sorting 4a (yeast)	2,33
Fam90a1b	family with sequence similarity 90, member A1B	2,33
Cpm	carboxypeptidase M	2,33
Phf7	PHD finger protein 7	2,33
Tmem191c	transmembrane protein 191C	2,33
Rnpep1	arginyl aminopeptidase (aminopeptidase B)-like 1	2,34
Ints7	integrator complex subunit 7	2,34
Slc6a13	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, GABA), member 13	2,34
AI467606	expressed sequence AI467606	2,34
Cep170b	centrosomal protein 170B	2,34
Stk17b	serine/threonine kinase 17b (apoptosis-inducing)	2,35
Plekhf2	pleckstrin homology domain containing, family F (with FYVE domain) member 2	2,35
Akap2	A kinase (PRKA) anchor protein 2	2,35
Tollip	toll interacting protein	2,35
Vmn2r86	vomer nasal 2, receptor 86	2,35
Wapl	WAPL cohesin release factor	2,35
Acp2	acid phosphatase 2, lysosomal	2,36
Dcaf10	DDB1 and CUL4 associated factor 10	2,36
Ddx58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	2,36
Coro2a	coronin, actin binding protein 2A	2,36
Plb1	phospholipase B1	2,36
Fam220a	family with sequence similarity 220, member A	2,36
Olfir586	olfactory receptor 586	2,36
Rasa3	RAS p21 protein activator 3	2,36
Cimp	CXADR-like membrane protein	2,36
Capn6	calpain 6	2,36
Lilr4b	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4B	2,36
Slc16a6	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 6	2,36
LOC547349	MHC class I family member	2,36
Csprs	component of Sp100-rs	2,37
Il7	interleukin 7	2,37
Gpsm2	G-protein signalling modulator 2 (AGS3-like, C. elegans)	2,37
Slbp	stem-loop binding protein	2,37
Nod2	nucleotide-binding oligomerization domain containing 2	2,37
Prkx	protein kinase, X-linked	2,37
Cenpv	centromere protein V	2,37
Tjap1	tight junction associated protein 1	2,37
Pigq	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class Q	2,37
Lexm	lymphocyte expansion molecule	2,38
Gadd45a	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	2,38
Rab4a	RAB4A, member RAS oncogene family	2,38
Elmod2	ELMO/CED-12 domain containing 2	2,38
Elf1	E74-like factor 1	2,38
Diaph3	diaphanous related formin 3	2,38
Plxna2	plexin A2	2,39
Olfir1084	olfactory receptor 1084	2,39

Sap25; Lrch4; Gm20605	sin3 associated polypeptide; leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 4; predicted gene 20605	2,39
Lrrc27	leucine rich repeat containing 27	2,39
Gipc1	GIPC PDZ domain containing family, member 1	2,39
Sema3b	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3B	2,39
Rsad2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	2,39
Lgals8	lectin, galactose binding, soluble 8	2,39
Fam134a	family with sequence similarity 134, member A	2,4
Smu1	smu-1 suppressor of mec-8 and unc-52 homolog (C. elegans)	2,4
Bag1	BCL2-associated athanogene 1	2,4
Gm8890	predicted gene 8890 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779817]	2,4
Gm8922	predicted gene 8922 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779821]	2,4
LOC105242925; Gm7221	zinc finger protein 431-like; predicted gene 7221	2,4
Nqo1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	2,4
Ddi1	DDI1, DNA-damage inducible 1, homolog 1 (S. cerevisiae)	2,4
Nos2	nitric oxide synthase 2, inducible	2,4
Sec14l1	SEC14-like lipid binding 1	2,4
Mmp14	matrix metalloproteinase 14 (membrane-inserted)	2,4
Zdhhc20	zinc finger, DHHC domain containing 20	2,4
Hoxc11	homeobox C11	2,4
Gm6934	PREDICTED: predicted gene 6934 (Gm6934), mRNA.	2,4
Fzd7	frizzled homolog 7 (Drosophila)	2,41
Tmem63a	transmembrane protein 63a	2,41
Cxx1b	CAAX box 1B	2,41
Lima1	LIM domain and actin binding 1	2,41
Aldh1a7	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A7	2,41
Vmn2r69	vomer nasal 2, receptor 69	2,42
Fbxl8	F-box and leucine-rich repeat protein 8	2,42
Junb	jun B proto-oncogene	2,42
Hal	histidine ammonia lyase	2,42
Naip5	NLR family, apoptosis inhibitory protein 5	2,42
Grasp	GRP1 (general receptor for phosphoinositides 1)-associated scaffold protein	2,42
Vmn1r236	vomer nasal 1 receptor 236	2,42
Gm10378	predicted gene 10378 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704430]	2,43
H2-K1	histocompatibility 2, K1, K region	2,43
C4a	complement component 4A (Rodgers blood group)	2,43
Arl8a	ADP-ribosylation factor-like 8A	2,44
Jade1	jade family PHD finger 1	2,44
Rusc2	RUN and SH3 domain containing 2	2,44
Dcun1d4	DCN1, defective in cullin neddylation 1, domain containing 4 (S. cerevisiae)	2,44
Asb4	ankyrin repeat and SOCS box-containing 4	2,44
Gm2381	zinc finger protein 936 pseudogene	2,44
Gm21836	predicted gene, 21836 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434000]	2,44
Actr8	ARP8 actin-related protein 8	2,44
Sdf2l1	stromal cell-derived factor 2-like 1	2,44
Ube2t	ubiquitin-conjugating enzyme E2T (putative)	2,45
Rcor3	REST corepressor 3	2,45
Plxnd1	plexin D1	2,45
Meis3	Meis homeobox 3	2,45
Map6	microtubule-associated protein 6	2,45
Tradd	TNFRSF1A-associated via death domain	2,45
Tlhc1	TBC/LysM associated domain containing 1	2,45
Stat3	signal transducer and activator of transcription 3	2,45
Idua	iduronidase, alpha-L-	2,46
Vps50	VPS50 EARP/GARPII complex subunit	2,46
Atp6v1b2	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit B2	2,46
Dock11	dedicator of cytokinesis 11	2,46
Tspan8	tetraspanin 8	2,46
Abca8b	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8b	2,46
Serpina12	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antitrypsin), member 12	2,46
Polr3d	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide D	2,46
Comm7	COMM domain containing 7	2,47
1700123O20Rik	RIKEN cDNA 1700123O20 gene	2,47
Rab2b	RAB2B, member RAS oncogene family	2,47
Cyp4f16	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 16	2,47
Cpt1a	carnitine palmitoyltransferase 1a, liver	2,47
Dsel	dermatan sulfate epimerase-like	2,48

Tmc6	transmembrane channel-like gene family 6	2,48
Bap1	Brca1 associated protein 1	2,48
Enpp2	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	2,48
Ticam1	toll-like receptor adaptor molecule 1	2,48
Pgpep1	pyroglutamyl-peptidase I	2,49
Gm1993	predicted gene 1993	2,49
Upp1	uridine phosphorylase 1	2,49
Slc9a3r1	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1	2,49
Kctd6	potassium channel tetramerisation domain containing 6	2,49
Fam208a	family with sequence similarity 208, member A	2,49
4933411K16Rik; Hoga1	RIKEN cDNA 4933411K16 gene; 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1	2,49
Lhfp	lipoma HMGIC fusion partner	2,5
Ank; Mir7117	progressive ankylosis; microRNA 7117	2,5
Pdzd2	PDZ domain containing 2	2,5
Pacsin2	protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2	2,5
Sec22a	SEC22 homolog A, vesicle trafficking protein	2,5
Rpusd1	RNA pseudouridylate synthase domain containing 1	2,5
Rdh10	retinol dehydrogenase 10 (all-trans)	2,51
Vamp8	vesicle-associated membrane protein 8	2,51
Abca9	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9	2,51
Tspan17	tetraspanin 17	2,51
Prr16	proline rich 16	2,51
B4galt1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 1	2,52
Kdm7a	lysine (K)-specific demethylase 7A	2,52
Eps8l1	EPS8-like 1	2,52
Lamp2	lysosomal-associated membrane protein 2	2,52
Rap2c	RAP2C, member of RAS oncogene family	2,52
Cant1	calcium activated nucleotidase 1	2,52
Fhl2	four and a half LIM domains 2	2,53
Asl	argininosuccinate lyase	2,53
Pon3	paraoxonase 3	2,53
Zfpm1	zinc finger protein, multitype 1	2,53
Icosl	icos ligand	2,53
Wbp4	WW domain binding protein 4	2,53
Sepp1	selenoprotein P, plasma, 1	2,53
Atp6v0e	ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 subunit E	2,53
Fam234a	family with sequence similarity 234, member A	2,53
9430020K01Rik	RIKEN cDNA 9430020K01 gene	2,53
Ercc3	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3	2,53
Abcb6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6	2,54
Dtl	denticleless homolog (Drosophila)	2,54
Ifi30	interferon gamma inducible protein 30	2,54
Gm21699	predicted gene, 21699	2,54
Insig2	insulin induced gene 2	2,55
Thbs3	thrombospondin 3	2,55
Ptbp3	polypyrimidine tract binding protein 3	2,55
Parp11	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 11	2,55
Cndp2	CNDP dipeptidase 2 (metallopeptidase M20 family)	2,55
Lmbrd1	LMBR1 domain containing 1	2,56
Ifi204	interferon activated gene 204	2,56
Cdk9; Mir2861; Mir3960	cyclin-dependent kinase 9 (CDC2-related kinase); microRNA 2861; microRNA 3960	2,56
Olf1306	olfactory receptor 1306	2,56
Tbrg1	transforming growth factor beta regulated gene 1	2,56
Jdp2	Jun dimerization protein 2	2,56
Cmb1	carboxymethylenebutenolidase-like (Pseudomonas)	2,56
Ngef	neuronal guanine nucleotide exchange factor	2,57
AA467197; Mir147	expressed sequence AA467197; microRNA 147	2,57
Tubb3	tubulin, beta 3 class III	2,57
Slc9a6	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 6	2,57
Socs4	suppressor of cytokine signaling 4	2,57
Diaph1	diaphanous related formin 1	2,57
Mmgt1; Mir5116	membrane magnesium transporter 1; microRNA 5116	2,58
Rab11fip5; Mir705	RAB11 family interacting protein 5 (class I); microRNA 705	2,59
Slc6a8	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8	2,59
Ttc7	tetratricopeptide repeat domain 7	2,59
Fbxo28	F-box protein 28	2,6
Rnf20	ring finger protein 20	2,6
Atp6v1g1	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit G1	2,6

Shisa5	shisa family member 5	2,6
Zfp449	zinc finger protein 449	2,6
Ppp1r9b	protein phosphatase 1, regulatory subunit 9B	2,6
Zfp24	zinc finger protein 24	2,6
Foxo1	forkhead box O1	2,61
Fam149a	family with sequence similarity 149, member A	2,61
Ap3m1	adaptor-related protein complex 3, mu 1 subunit	2,61
Clpsl2	colipase-like 2	2,61
E2f1	E2F transcription factor 1	2,62
Pir	pirin	2,62
Pla1a	phospholipase A1 member A	2,62
Tnxb	tenascin XB	2,62
H2-DMb2	histocompatibility 2, class II, locus Mb2	2,62
Ube2r2	ubiquitin-conjugating enzyme E2R 2	2,63
Ptpn3	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	2,63
Galnt11	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetylgalactosaminyltransferase 11	N- 2,63
Mesdc2	mesoderm development candidate 2	2,63
Fam26e	family with sequence similarity 26, member E	2,63
Scara5	scavenger receptor class A, member 5 (putative)	2,63
Nmral1	NmrA-like family domain containing 1	2,63
Mis18a	MIS18 kinetochore protein homolog A (S. pombe)	2,63
Col5a2	collagen, type V, alpha 2	2,64
Cwc22	CWC22 spliceosome-associated protein homolog (S. cerevisiae)	2,64
Ehd4	EH-domain containing 4	2,64
Pfn2	profilin 2	2,64
Lyn	Yamaguchi sarcoma viral (v-yes-1) oncogene homolog	2,64
C1rl	complement component 1, r subcomponent-like	2,64
Phf6	PHD finger protein 6	2,64
9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	2,64
9930111J21Rik1; 9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 1; RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	2,64
Edil3	EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3	2,64
Rnf31	ring finger protein 31	2,64
Irf9	interferon regulatory factor 9	2,64
H2-Q2	histocompatibility 2, Q region locus 2	2,64
Foxb2	forkhead box B2	2,64
Nans	N-acetylneuraminic acid synthase (sialic acid synthase)	2,65
Plat	plasminogen activator, tissue	2,65
Nkd1	naked cuticle 1 homolog (Drosophila)	2,65
Cd300lb	CD300 antigen like family member B	2,65
Anxa7	annexin A7	2,65
Slc25a37	solute carrier family 25, member 37	2,65
H2-Q7; H2-Q9	histocompatibility 2, Q region locus 7; histocompatibility 2, Q region locus 9	2,65
Fkbp15	FK506 binding protein 15	2,66
Atg7	autophagy related 7	2,66
Galns	galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase	2,66
Rin2	Ras and Rab interactor 2	2,67
Sgip1	SH3-domain GRB2-like (endophilin) interacting protein 1	2,67
Atp6v0a2	ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 subunit A2	2,67
Gm10382; Gm19631	predicted gene 10382 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647829]; PREDICTED: predicted gene, 19631, transcript variant 1 (Gm19631), miscRNA.; PREDICTED: predicted gene, 19631, transcript variant 2 (Gm19631), miscRNA.	2,67
Htatsf1	HIV TAT specific factor 1	2,67
Ctsb	cathepsin B	2,67
Dnajc9	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 9	2,67
Igfbp6	insulin-like growth factor binding protein 6	2,67
Cdc42se1	CDC42 small effector 1	2,68
Amica1	adhesion molecule, interacts with CXADR antigen 1	2,68
Nop9	NOP9 nucleolar protein	2,68
Kctd18	potassium channel tetramerisation domain containing 18	2,69
Fbxo31	F-box protein 31	2,69
Utp14a	UTP14, U3 small nucleolar ribonucleoprotein, homolog A (yeast)	2,69
Pecam1	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1	2,69
Serpinb6a	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6a	2,69
Creld2	cysteine-rich with EGF-like domains 2	2,69
Hsd11	hydroxysteroid dehydrogenase like 1	2,7
Tsc22d1	TSC22 domain family, member 1	2,7
Zmpste24	zinc metallopeptidase, STE24	2,71

Rspry1	ring finger and SPRY domain containing 1	2,71
Mvp	major vault protein	2,72
Zfp821	zinc finger protein 821	2,72
Tmed9	transmembrane emp24 protein transport domain containing 9	2,72
Vamp4	vesicle-associated membrane protein 4	2,73
Brox	BRO1 domain and CAAX motif containing	2,73
Arrb1	arrestin, beta 1	2,73
Ccdc25	coiled-coil domain containing 25	2,73
Txndc16	thioredoxin domain containing 16	2,73
Tm2d2	TM2 domain containing 2	2,74
Armcx4	armadillo repeat containing, X-linked 4	2,74
Mbnl3	muscleblind-like 3 (Drosophila)	2,74
Trip10	thyroid hormone receptor interactor 10	2,74
Tbc1d2b	TBC1 domain family, member 2B	2,75
Gm21876	predicted gene, 21876 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434040]	2,75
Ero1lb	ERO1-like beta (S. cerevisiae)	2,75
Flywch1	FLYWCH-type zinc finger 1	2,76
Tmem206	transmembrane protein 206	2,77
Mnda	myeloid cell nuclear differentiation antigen	2,77
Dclk1	doublecortin-like kinase 1	2,77
Fam219a	family with sequence similarity 219, member A	2,77
Smpd2	sphingomyelin phosphodiesterase 2, neutral	2,77
C130026I21Rik; A530032D15Rik	RIKEN cDNA C130026I21 gene; RIKEN cDNA A530032D15Rik gene	2,78
Gbp4	guanylate binding protein 4	2,78
Lgals3	lectin, galactose binding, soluble 3	2,78
H2-T22; H2-T9	histocompatibility 2, T region locus 22; histocompatibility 2, T region locus 9	2,79
Krcc1; Mir8112	lysine-rich coiled-coil 1; microRNA 8112	2,8
Trim12a	tripartite motif-containing 12A	2,8
Amotl1	angiomin-like 1	2,8
Metrn1	meteorin, glial cell differentiation regulator-like	2,8
Gpr137b-ps	G protein-coupled receptor 137B, pseudogene	2,8
Pip5k1b	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type 1 beta	2,8
Ppp2r5a	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, alpha; protein phosphatase 2, regulatory subunit B', alpha	2,81
C1s2	complement component 1, s subcomponent 2	2,81
Olf482	olfactory receptor 482	2,81
Slc35f5	solute carrier family 35, member F5	2,82
Lpcat4	lysophosphatidylcholine acyltransferase 4	2,82
Mmp12	matrix metalloproteinase 12	2,82
Spidr	scaffolding protein involved in DNA repair	2,82
Itpril2	inositol 1,4,5-triphosphate receptor interacting protein-like 2	2,83
Mtmr6	myotubularin related protein 6	2,83
Reep4	receptor accessory protein 4	2,83
1700011H14Rik	RIKEN cDNA 1700011H14 gene	2,83
Pknox1	Pbx/knotted 1 homeobox	2,83
Gm8909	predicted gene 8909	2,83
Ccdc109b	coiled-coil domain containing 109B	2,84
Nr4a3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	2,84
Sdc3	syndecan 3	2,84
Rel1	RELT-like 1	2,84
Pak1	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 1	2,84
Pla2g15	phospholipase A2, group XV	2,84
Pdgfd	platelet-derived growth factor, D polypeptide	2,84
Sept6	septin 6	2,84
Apln	apelin	2,84
Cdkn2d	cyclin-dependent kinase inhibitor 2D (p19, inhibits CDK4)	2,85
Naip6; Naip7	NLR family, apoptosis inhibitory protein 6; NLR family, apoptosis inhibitory protein 7	2,85
Sec24c	Sec24 related gene family, member C (S. cerevisiae)	2,85
H2-DMb1	histocompatibility 2, class II, locus Mb1	2,85
Fam114a1	family with sequence similarity 114, member A1	2,86
Zdhhc7	zinc finger, DHHC domain containing 7	2,86
Oas2	2-5 oligoadenylate synthetase 2; 2'-5' oligoadenylate synthetase 2	2,87
Agt	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	2,87
Sft2d2	SFT2 domain containing 2	2,88
Msi1	musashi RNA-binding protein 1	2,88
4930432K21Rik	RIKEN cDNA 4930432K21 gene	2,88
Samd8	sterile alpha motif domain containing 8	2,88
Lyz2	lysozyme 2	2,89

Hid1	HID1 domain containing	2,89
Nagpa	N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase	2,9
Casp12	caspase 12	2,91
Tmem200b	transmembrane protein 200B	2,93
Zbtb5	zinc finger and BTB domain containing 5	2,93
Micu2	mitochondrial calcium uptake 2	2,93
Ubap1	ubiquitin-associated protein 1	2,95
Tmem120a	transmembrane protein 120A	2,95
Abcg2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2	2,95
Pgrmc1	progesterone receptor membrane component 1	2,95
Cdca2	cell division cycle associated 2	2,95
1600012H06Rik	RIKEN cDNA 1600012H06 gene	2,95
Mcts1	malignant T cell amplified sequence 1	2,96
Ube2e2	ubiquitin-conjugating enzyme E2E 2	2,96
Snx30	sorting nexin family member 30	2,97
Pxk	PX domain containing serine/threonine kinase	2,97
Lpcat2	lysophosphatidylcholine acyltransferase 2	2,98
Sytl4	synaptotagmin-like 4	2,98
Tdrd7	tudor domain containing 7	2,99
Mapk10	mitogen-activated protein kinase 10	2,99
Nkap	NFKB activating protein	2,99
Trim13	tripartite motif-containing 13	2,99
Gm13247	predicted gene 13247	3
Plod3; Mir702	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3; microRNA 702	3
Galnt18	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetylgalactosaminyltransferase 18	N- 3
Parp10	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 10	3,01
Lilrb4a	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4A	3,02
Ly6c2	lymphocyte antigen 6 complex, locus C2	3,02
Cnpy3	canopy 3 homolog (zebrafish)	3,02
Dagla	diacylglycerol lipase, alpha	3,02
Fmod	fibromodulin	3,03
Angptl2	angiopoietin-like 2	3,03
Sico4a1	solute carrier organic anion transporter family, member 4a1	3,03
Ppp1r35	protein phosphatase 1, regulatory subunit 35	3,03
Sept3	septin 3	3,03
Stap2	signal transducing adaptor family member 2	3,03
Nrn1	neuritin 1	3,04
Trim35	tripartite motif-containing 35	3,04
Osmr	oncostatin M receptor	3,04
Nab1	Ngfi-A binding protein 1	3,05
Ier2	immediate early response 2	3,05
Fkbp14	FK506 binding protein 14	3,07
Gne	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	3,09
Stag2	stromal antigen 2	3,09
3830403N18Rik	RIKEN cDNA 3830403N18 gene	3,09
Arf4	ADP-ribosylation factor 4	3,1
Ddhd1; Mir5131	DDHD domain containing 1; microRNA 5131	3,1
H2-Q5	histocompatibility 2, Q region locus 5	3,1
Hsd11b1	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1	3,11
Armxc3	armadillo repeat containing, X-linked 3	3,11
Slc35e1	solute carrier family 35, member E1	3,11
Armxc3	armadillo repeat containing, X-linked 3	3,11
C1galt1c1	C1GALT1-specific chaperone 1	3,11
Egr2	early growth response 2	3,11
Kctd9	potassium channel tetramerisation domain containing 9	3,11
Il10rb	interleukin 10 receptor, beta	3,11
Pla2g4a	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	3,12
Smc2	structural maintenance of chromosomes 2	3,12
Lrp10	low-density lipoprotein receptor-related protein 10	3,12
BC094916	cDNA sequence BC094916	3,13
P2rx4	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4	3,14
Aga	aspartylglucosaminidase	3,14
Cd34	CD34 antigen	3,15
Rnaseh2b	ribonuclease H2, subunit B	3,15
Esco2	establishment of cohesion 1 homolog 2 (S. cerevisiae)	3,15
Cspg4	chondroitin sulfate proteoglycan 4	3,16
Gnpda1	glucosamine-6-phosphate deaminase 1	3,16
Kctd3	potassium channel tetramerisation domain containing 3	3,17
Kat2b	K(lysine) acetyltransferase 2B	3,18

Manba	mannosidase, beta A, lysosomal	3,19
Tnfsf15	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15	3,19
Zfp664	zinc finger protein 664	3,19
Nrp2	neuropilin 2	3,21
Cdkn2c	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	3,21
Sec11c	SEC11 homolog C, signal peptidase complex subunit	3,21
Ttyh3	tweety homolog 3 (Drosophila)	3,23
Defb38	defensin beta 38	3,23
Klf4	Kruppel-like factor 4 (gut)	3,24
Rab32	RAB32, member RAS oncogene family	3,24
Foxj1; Rnf157	forkhead box J1; ring finger protein 157	3,24
Vmn2r29	vomer nasal 2, receptor 29	3,26
Nek2	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 2	3,28
Optn	optineurin	3,28
Ptprj	protein tyrosine phosphatase, receptor type, J	3,3
Tmem150a	transmembrane protein 150A	3,3
Il13ra1	interleukin 13 receptor, alpha 1	3,3
Car5b	carbonic anhydrase 5b, mitochondrial	3,3
Lrch1	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 1	3,3
Dab2	disabled 2, mitogen-responsive phosphoprotein	3,3
Tcf19	transcription factor 19	3,3
Trim47	tripartite motif-containing 47	3,31
Ccdc122	coiled-coil domain containing 122	3,31
Sord	sorbitol dehydrogenase	3,32
Vgll4	vestigial like 4 (Drosophila)	3,33
5031414D18Rik	RIKEN cDNA 5031414D18 gene	3,33
Slc23a2	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	3,34
Pmp22	peripheral myelin protein 22	3,34
Id2	inhibitor of DNA binding 2	3,34
Neurl1b	neuralized E3 ubiquitin protein ligase 1B	3,35
Usp18	ubiquitin specific peptidase 18	3,36
Trim30a	tripartite motif-containing 30A	3,36
Angel2	angel homolog 2 (Drosophila)	3,38
Tmco3	transmembrane and coiled-coil domains 3	3,38
Snx18	sorting nexin 18	3,38
Plekha2	pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	3,4
Spon2	spondin 2, extracellular matrix protein	3,41
Swf1	SWT1 RNA endoribonuclease homolog (S. cerevisiae)	3,42
Vmn2r102	vomer nasal 2, receptor 102	3,44
Arfgap3	ADP-ribosylation factor GTPase activating protein 3	3,45
Pbk	PDZ binding kinase	3,46
Zbtb33	zinc finger and BTB domain containing 33	3,47
Ninj1	ninjurin 1	3,47
Ocl1	oculocerebrorenal syndrome of Lowe	3,48
Pias4	protein inhibitor of activated STAT 4	3,48
Chml	choroideremia-like	3,49
Nipsnap3b	nipsnap homolog 3B (C. elegans)	3,49
Ccl7	chemokine (C-C motif) ligand 7	3,5
Cltb	clathrin, light polypeptide (Lcb)	3,5
Serp1b9b	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9b	3,51
Gm13150	predicted gene 13150 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651739]; predicted gene 13150	3,52
Ndr4	N-myc downstream regulated gene 4	3,53
Ube2a	ubiquitin-conjugating enzyme E2A	3,55
Tinagl1	tubulointerstitial nephritis antigen-like 1	3,57
Trim30e-ps1	tripartite motif-containing 30E, pseudogene 1	3,57
Wfdc3	WAP four-disulfide core domain 3	3,6
Fktn	fukutin	3,6
Macc1	metastasis associated in colon cancer 1	3,6
Gpc1	glypican 1	3,61
Galm	galactose mutarotase	3,61
Cp	ceruloplasmin	3,64
Gm13152; Gm13139	predicted gene 13152; predicted gene 13139	3,64
Prss23	protease, serine 23	3,65
Scara3	scavenger receptor class A, member 3	3,65
Lrp12	low density lipoprotein-related protein 12	3,68
Gpr39	G protein-coupled receptor 39	3,7
Abca1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	3,7
Amfr	autocrine motility factor receptor	3,7

Stx2	syntaxin 2	3,72
Gas7	growth arrest specific 7	3,72
C1rb	complement component 1, r subcomponent B	3,75
Serpinb1c	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 1c	3,76
Gm7609	predicted pseudogene 7609	3,77
Pmepa1	prostate transmembrane protein, androgen induced 1	3,77
Stom	stomatin	3,8
Hist1h3a	histone cluster 1, H3a	3,81
C1ra	complement component 1, r subcomponent A	3,82
Tmbim1	transmembrane BAX inhibitor motif containing 1	3,86
Fam102a	family with sequence similarity 102, member A	3,86
Id3	inhibitor of DNA binding 3	3,86
Gem	GTP binding protein (gene overexpressed in skeletal muscle)	3,87
Depdc7	DEP domain containing 7	3,89
Carhsp1	calcium regulated heat stable protein 1	3,92
Xiap	X-linked inhibitor of apoptosis	3,93
Mr1	major histocompatibility complex, class I-related	3,95
Lonrf3	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 3	3,95
Pnp	purine-nucleoside phosphorylase	3,95
Hoxd10	homeobox D10	3,96
Enox2	ecto-NOX disulfide-thiol exchanger 2	3,98
Tpd52	tumor protein D52	3,99
Chn1	chimerin 1	4
Hscb	HscB iron-sulfur cluster co-chaperone homolog (E. coli)	4
Casp1	caspase 1	4
Nqo2	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 2	4,01
Hoxd13	homeobox D13	4,02
B4galnt1	beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 1	4,02
Mrgpre	MAS-related GPR, member E	4,04
Hpse2	heparanase 2	4,04
Itm2c	integral membrane protein 2C	4,05
Rab43	RAB43, member RAS oncogene family	4,07
Mctp1	multiple C2 domains, transmembrane 1	4,09
Myot	myotilin	4,1
Sumf2	sulfatase modifying factor 2	4,11
Maf	avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (v-maf) AS42 oncogene homolog	4,16
Fam20a	family with sequence similarity 20, member A	4,16
Fancc	Fanconi anemia, complementation group C	4,19
Serpinb9	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9	4,22
Tpcn1	two pore channel 1	4,26
Cln5	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5	4,26
Csrp1	cysteine and glycine-rich protein 1	4,28
Cxx1a	CAAX box 1A	4,28
Acsl1	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1	4,3
Gadd45g	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma	4,31
Csprs	component of Sp100-rs	4,35
Spn	sialoporphin	4,37
Ulbp1	UL16 binding protein 1	4,37
Sh3bp2	SH3-domain binding protein 2	4,38
Pcdh7	protocadherin 7	4,38
Phf11d; Phf11c	PHD finger protein 11D; PHD finger protein 11C	4,4
Dixdc1	DIX domain containing 1	4,41
Elf4	E74-like factor 4 (ets domain transcription factor)	4,41
Trp53i11	transformation related protein 53 inducible protein 11	4,44
Arhgef3	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3	4,46
Prrx1	paired related homeobox 1	4,47
Sh3bp5	SH3-domain binding protein 5 (BTK-associated)	4,47
Ctsc	cathepsin C	4,51
Cd9	CD9 antigen	4,54
Saa3	serum amyloid A 3	4,58
Plekhb2	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 2	4,59
Pyhin1	pyrin and HIN domain family, member 1	4,6
Armcx2	armadillo repeat containing, X-linked 2	4,61
Ptpn22	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)	4,64
RbmX2	RNA binding motif protein, X-linked 2	4,68
Casp4	caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase	4,71
Dusp8	dual specificity phosphatase 8	4,78
Mospd1	motile sperm domain containing 1	4,79
Gm684	predicted gene 684	4,8
C330007P06Rik	RIKEN cDNA C330007P06 gene	4,8

Bambi	BMP and activin membrane-bound inhibitor	4,8
Aspa	aspartoacylase	4,83
Nnmt	nicotinamide N-methyltransferase	4,85
Zcwpw1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1	4,9
Ror1	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	4,93
1500015O10Rik	RIKEN cDNA 1500015O10 gene	4,94
Peli2	pellino 2	4,95
Apod	apolipoprotein D	5
Mndal	myeloid nuclear differentiation antigen like	5,07
Rnasel	ribonuclease L (2, 5'-oligoisoadenylate synthetase-dependent); ribonuclease L (2', 5'-oligoisoadenylate synthetase-dependent)	5,09
Ezr	ezrin	5,11
Dcn	decorin	5,13
Ptgs1	prostaglandin-endoperoxide synthase 1	5,14
Tlr4	toll-like receptor 4	5,15
Cd36	CD36 antigen	5,19
Phlda3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	5,31
Olfml3	olfactomedin-like 3	5,31
Serpina3n	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3N	5,32
Adgrg1	adhesion G protein-coupled receptor G1	5,38
Lpar4	lysophosphatidic acid receptor 4	5,38
1110007C09Rik	RIKEN cDNA 1110007C09 gene	5,42
Pxdc1	PX domain containing 1	5,55
Cfh	complement component factor h	5,61
Gm17783	PREDICTED: predicted gene, 17783 (Gm17783), mRNA.	5,61
Pipp3	phospholipid phosphatase 3	5,71
Slpi; Mir7678	secretory leukocyte peptidase inhibitor; microRNA 7678	5,72
Brinp3	bone morphogenetic protein/retinoic acid inducible neural specific 3	5,77
Slc7a2	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	5,82
AI607873	expressed sequence AI607873	5,85
Lypd2	Ly6/Plaur domain containing 2	5,88
Pim1	proviral integration site 1	5,88
Lbp	lipopolysaccharide binding protein	5,95
H2-L; H2-D1	histocompatibility 2, D region locus L; histocompatibility 2, D region locus 1	6,11
Rhou	ras homolog gene family, member U	6,15
Phf11b	PHD finger protein 11B	6,17
Ly9	lymphocyte antigen 9	6,22
C4b	complement component 4B (Chido blood group)	6,33
Slc52a3	solute carrier protein family 52, member 3	6,37
Oaf	OAF homolog (Drosophila)	6,41
Mpp2	membrane protein, palmitoylated 2 (MAGUK p55 subfamily member 2)	6,48
Mgst3	microsomal glutathione S-transferase 3	6,85
Gm5886	predicted gene 5886	6,89
Akr1c14	aldo-keto reductase family 1, member C14	6,92
Bend6	BEN domain containing 6	7,07
Slc44a1	solute carrier family 44, member 1	7,3
Krt80	keratin 80	7,37
Anxa8	annexin A8	7,41
Mme	membrane metallo endopeptidase	7,45
Slc31a2	solute carrier family 31, member 2	7,55
Serpnb8	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 8	7,56
Akr1c13	aldo-keto reductase family 1, member C13	7,62
Sod3	superoxide dismutase 3, extracellular	7,87
Nppb	natriuretic peptide type B	8,17
Ephx1	epoxide hydrolase 1, microsomal	8,24
Pid1	phosphotyrosine interaction domain containing 1	8,61
Ecm1; Mir7014	extracellular matrix protein 1; microRNA 7014	8,81
Lynx1	Ly6/neurotoxin 1	9,16
Slc4a5	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 5	9,2
C1s1	complement component 1, s subcomponent 1	9,47
Ly6a	lymphocyte antigen 6 complex, locus A	9,84
Pcolce2	procollagen C-endopeptidase enhancer 2	9,88
Lrrn4cl	LRRN4 C-terminal like	10,33
Fam180a	family with sequence similarity 180, member A	10,65
Hist1h1c	histone cluster 1, H1c	10,93
Gcnt1	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	11,94
Postn	periostin, osteoblast specific factor	12,36
Gria4	glutamate receptor, ionotropic, AMPA4 (alpha 4)	12,8
Scrn1	secernin 1	13,19

Sema3c	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3C	14,57
Etl4	enhancer trap locus 4	14,58
Tns1	tensin 1	17,8
Aqp1	aquaporin 1	18,7
Tgfb1	transforming growth factor, beta induced	19,7
Lipn	lipase, family member N	21,35
Mfsd6	major facilitator superfamily domain containing 6	21,38
Ackr3	atypical chemokine receptor 3	21,59
C3	complement component 3	27,13
Lcn2	lipocalin 2	31,99
Cryab	crystallin, alpha B	41,03
Serpinb1a	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 1a	59,48
Fxyd2	FXD domain-containing ion transport regulator 2	61,06
Ly6c1	lymphocyte antigen 6 complex, locus C1	81,78
Prep	proline arginine-rich end leucine-rich repeat	143,36
Slurp1	secreted Ly6/Plaur domain containing 1	265,2
Akr1c18	aldo-keto reductase family 1, member C18	312,09

Tabela 3: Lista dos 1892 genes diferencialmente expressos no clone 1.5 x MOCK 2x

Símbolo	Descrição	Fold-Change
Gfra2	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 2	-25,64
Cd99	CD99 antigen	-21,73
Egln3	egl-9 family hypoxia-inducible factor 3	-20,15
Lpar4	lysophosphatidic acid receptor 4	-19,15
Sema3a	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A	-17,74
Sdpr	serum deprivation response	-15,72
Efnb2	ephrin B2	-15,36
Igf2	insulin-like growth factor 2	-15,22
Mmp16	matrix metalloproteinase 16	-13,9
Mid1	midline 1	-11,41
Gm21860	predicted gene, 21860 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434024]	-10,69
Gm21748	predicted gene, 21748 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433912]	-10,69
Mmp3	matrix metalloproteinase 3	-10,01
Hcfc1r1	host cell factor C1 regulator 1 (XPO1-dependent)	-9,76
Pcx	pyruvate carboxylase	-9,22
Cda	cytidine deaminase	-9,2
Ptchd1	patched domain containing 1	-8,79
Trp53i11	transformation related protein 53 inducible protein 11	-8,7
Mid1	midline 1	-7,97
Mid1	midline 1	-7,97
Fam129a	family with sequence similarity 129, member A	-7,72
Mpv17	MpV17 mitochondrial inner membrane protein	-7,7
Ramp3	receptor (calcitonin) activity modifying protein 3	-7,58
Bnip3	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3	-7,56
Lage3	L antigen family, member 3	-7,42
Ascl1	achaete-scute complex homolog 1 (Drosophila)	-7,42
Prkar2b	protein kinase, cAMP dependent regulatory, type II beta	-7,03
Gng2	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2	-7,02
Zfx4	zinc finger homeodomain 4	-6,95
Pcdh7	protocadherin 7	-6,7
Fam110c	family with sequence similarity 110, member C	-6,18
Preli2	PRELI domain containing 2	-6,12
Klf8	Kruppel-like factor 8	-6,03
Fbxw23	PREDICTED: F-box and WD-40 domain protein 23 (Fbxw23), mRNA.	-6
Rorb	RAR-related orphan receptor beta	-5,84
Chrb1	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 1 (muscle)	-5,62
Ak4	adenylate kinase 4	-5,59
Celf2	CUGBP, Elav-like family member 2	-5,58
Brinp3	bone morphogenetic protein/retinoic acid inducible neural specific 3	-5,56
Nsdhl	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	-5,53
Ikarf2	IKAROS family zinc finger 2	-5,45
Tmem47	transmembrane protein 47	-5,26
Rgmb	repulsive guidance molecule family member B	-5,22
Rorb	RAR-related orphan receptor beta	-5,2
Wnk3	WNK lysine deficient protein kinase 3	-4,88
Nova1	neuro-oncological ventral antigen 1	-4,86

Ulbp1	UL16 binding protein 1	-4,68
Lox	lysyl oxidase	-4,62
Nfia	nuclear factor I/A	-4,6
Ptk7	PTK7 protein tyrosine kinase 7	-4,34
Sema5a	sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A	-4,25
Sico4a1	solute carrier organic anion transporter family, member 4a1	-4,15
Hmgb3	high mobility group box 3	-4,12
Il18rap	interleukin 18 receptor accessory protein	-4,08
Higd1a	HIG1 domain family, member 1A	-4,07
Pard6g	par-6 family cell polarity regulator gamma	-4,05
Fam162a	family with sequence similarity 162, member A	-4,03
Pdgfa	platelet derived growth factor, alpha	-4,02
Mup13; Mup18; Mup16; Mup14; Mup17; Mup2; Mup15	major urinary protein 13; major urinary protein 18; major urinary protein 16; major urinary protein 14; major urinary protein 17; major urinary protein 2; major urinary protein 15	-3,99
Cyb5a	cytochrome b5 type A (microsomal)	-3,88
Ccdc24	coiled-coil domain containing 24	-3,82
Eya1	eyes absent 1 homolog (Drosophila)	-3,81
Pgk1	phosphoglycerate kinase 1	-3,79
Gk	glycerol kinase	-3,79
Maged1	melanoma antigen, family D, 1	-3,79
Dcn	decorin	-3,78
Lilrb4a	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4A	-3,76
Stard4	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 4	-3,76
Fdps	farnesyl diphosphate synthetase	-3,74
Arl4c	ADP-ribosylation factor-like 4C	-3,72
Usp12	ubiquitin specific peptidase 12	-3,72
Bambi	BMP and activin membrane-bound inhibitor	-3,71
9330182L06Rik	RIKEN cDNA 9330182L06 gene	-3,7
Dpy1911	dpy-19-like 1 (C. elegans)	-3,68
Man1a	mannosidase 1, alpha	-3,65
Met	met proto-oncogene	-3,63
Gas2l3	growth arrest-specific 2 like 3	-3,6
Epha7	Eph receptor A7	-3,55
Ipw; Snord116	imprinted gene in the Prader-Willi syndrome region; small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster	-3,55
Pfkf	phosphofructokinase, liver, B-type	-3,52
Sgk3	serum/glucocorticoid regulated kinase 3	-3,51
Vmn1r116	vomer nasal 1 receptor 116	-3,49
Ahnak2	AHNAK nucleoprotein 2	-3,48
Imp3	IMP3, U3 small nucleolar ribonucleoprotein, homolog (yeast)	-3,46
Tspan15	tetraspanin 15	-3,43
Ampd3	adenosine monophosphate deaminase 3	-3,41
Pola1	polymerase (DNA directed), alpha 1	-3,39
Lamb1	laminin B1	-3,39
Gm10715	predicted gene 10715 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642376]	-3,36
Ndufb5	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 5	-3,33
1700109H08Rik	RIKEN cDNA 1700109H08 gene	-3,33
Brca2	breast cancer 2, early onset	-3,33
Mex3b	mex3 homolog B (C. elegans)	-3,32
Amer1	APC membrane recruitment 1	-3,32
Tead2	TEA domain family member 2	-3,3
Trib2	tribbles homolog 2 (Drosophila)	-3,27
Cyp51	cytochrome P450, family 51	-3,26
D3Erttd751e	DNA segment, Chr 3, ERATO Doi 751, expressed	-3,25
Dpm3	dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3	-3,24
Scand1	SCAN domain-containing 1	-3,23
Klra4; Klra15; Klra1; Klra22; Klra18	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 4; killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 15; killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 1; killer cell lectin-like receptor subfamily A, member 22; killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 18	-3,23
Gm10718; Gm10722	predicted gene 10718 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642028]; predicted gene 10722 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642024]	-3,23
Adgrg6	adhesion G protein-coupled receptor G6	-3,22
Alms1-ps2	Alstrom syndrome 1, pseudogene 2	-3,2
Trpv2	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 2	-3,2
Ephx1	epoxide hydrolase 1, microsomal	-3,18
Gm6465	predicted gene 6465 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642949]	-3,18

Ccna2	cyclin A2	-3,17
4921511H03Rik	RIKEN cDNA 4921511H03 gene	-3,16
Figf	c-fos induced growth factor	-3,14
Sox12	SRY (sex determining region Y)-box 12	-3,13
Msantd3	Myb/SANT-like DNA-binding domain containing 3	-3,13
Atr	ataxia telangiectasia and Rad3 related	-3,13
Timm8a1	translocase of inner mitochondrial membrane 8A1	-3,13
Clec1a	C-type lectin domain family 1, member a	-3,11
Gja1	gap junction protein, alpha 1	-3,11
Tsnax	translin-associated factor X	-3,1
Apoo; Apoo-ps	apolipoprotein O; apolipoprotein O, pseudogene	-3,1
Cenpw	centromere protein W	-3,1
Arxes2	adipocyte-related X-chromosome expressed sequence 2	-3,09
Evi2a; Evi2b; Gm21975	ecotropic viral integration site 2a; ecotropic viral integration site 2b; predicted gene 21975	-3,09
Sema3d	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3D	-3,07
Hsd17b10	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 10	-3,07
Pou4f1	POU domain, class 4, transcription factor 1	-3,06
Gm17535	predicted gene, 17535 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937169]	-3,05
1700024P16Rik	RIKEN cDNA 1700024P16 gene	-3,03
Rras2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-3,03
Pbdc1	polysaccharide biosynthesis domain containing 1	-3,03
Pin4	protein (peptidyl-prolyl cis/trans isomerase) NIMA-interacting, 4 (parvulin)	-3,01
Cetn2	centrin 2	-3,01
Tmem50b	transmembrane protein 50B	-3,01
Insig1	insulin induced gene 1	-3
Fgf10	fibroblast growth factor 10	-3
Apela	apelin receptor early endogenous ligand	-2,97
Sox2	SRY (sex determining region Y)-box 2	-2,96
Pgr15l	G protein-coupled receptor 15-like	-2,96
G6pdx	glucose-6-phosphate dehydrogenase X-linked	-2,96
Slc22a23	solute carrier family 22, member 23	-2,96
Atp11b	ATPase, class VI, type 11B	-2,95
Dbi	diazepam binding inhibitor	-2,94
Ankib1	ankyrin repeat and IBR domain containing 1	-2,94
1110001J03Rik	RIKEN cDNA 1110001J03 gene	-2,94
Pfkfb1	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 1	-2,94
Tmem176b	transmembrane protein 176B	-2,92
Gm839	predicted gene 839	-2,92
Gm21738	predicted gene, 21738 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433902]	-2,9
D3Erttd254e	DNA segment, Chr 3, ERATO Doi 254, expressed	-2,89
Zfp52	zinc finger protein 52	-2,89
Arhgap6	Rho GTPase activating protein 6	-2,88
Fam213a	family with sequence similarity 213, member A	-2,88
Cyth3	cytohesin 3	-2,87
Rpa3	replication protein A3	-2,87
Fmr1	fragile X mental retardation syndrome 1	-2,87
Lpcat1	lysophosphatidylcholine acyltransferase 1	-2,87
Gm10663	predicted gene 10663 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642419]	-2,86
Cenpm	centromere protein M	-2,86
Uck2	uridine-cytidine kinase 2	-2,85
Igbbp1	immunoglobulin (CD79A) binding protein 1	-2,85
Gpld1	glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1	-2,85
Olf1054	olfactory receptor 1054	-2,83
Gna12	guanine nucleotide binding protein, alpha 12	-2,83
Adamts7	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 7	-2,83
Layn	layilin	-2,83
2300009A05Rik	RIKEN cDNA 2300009A05 gene	-2,82
Foxk2	forkhead box K2	-2,82
Setmar	SET domain without mariner transposase fusion	-2,81
Rnaseh2c	ribonuclease H2, subunit C	-2,81
Taf1	TAF1 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor	-2,8
Herc2	hect (homologous to the E6-AP (UBE3A) carboxyl terminus) domain and RCC1 (CHC1)-like domain (RLD) 2	-2,79
Fbxl22	F-box and leucine-rich repeat protein 22	-2,79
Pi15	peptidase inhibitor 15	-2,78
Ap2s1	adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit	-2,78

Gm10719	predicted gene 10719 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641690]	-2,78
Olf1431	olfactory receptor 1431	-2,77
Mboat2	membrane bound O-acyltransferase domain containing 2	-2,76
Idi1	isopentenyl-diphosphate delta isomerase	-2,76
Mast4	microtubule associated serine/threonine kinase family member 4	-2,76
Ska1	spindle and kinetochore associated complex subunit 1	-2,76
Idh3g	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+), gamma	-2,75
Aldoat1	aldolase 1 A, retrogene 1	-2,74
Bmper	BMP-binding endothelial regulator	-2,74
Fundc2	FUN14 domain containing 2	-2,74
H2afv	H2A histone family, member V	-2,74
Pdlim1	PDZ and LIM domain 1 (elfin)	-2,74
Olf1080	olfactory receptor 1080	-2,73
Pgrmc2	progesterone receptor membrane component 2	-2,73
Bcl9	B cell CLL/lymphoma 9	-2,73
Bcl7a	B cell CLL/lymphoma 7A	-2,73
Fam19a1	family with sequence similarity 19, member A1	-2,73
Pih1d1	PIH1 domain containing 1	-2,73
Tmsb4x	thymosin, beta 4, X chromosome	-2,73
Fads2	fatty acid desaturase 2	-2,73
Mup2; Mup1	major urinary protein 2; major urinary protein 1	-2,72
Ntn4	netrin 4	-2,72
Adamts14	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 14	-2,72
Psd4	pleckstrin and Sec7 domain containing 4	-2,71
Rtkn2	rhotekin 2	-2,71
Slc16a3	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 3	-2,71
Man2a2	mannosidase 2, alpha 2	-2,7
Ldlr	low density lipoprotein receptor	-2,7
Ybey	ybeY metallopeptidase	-2,7
Acsl4	acyl-CoA synthetase long-chain family member 4	-2,69
Atrn1	attractin like 1	-2,69
Cyfp1	cytoplasmic FMR1 interacting protein 1	-2,68
Vbp1	von Hippel-Lindau binding protein 1	-2,68
Pfkfb4	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 4	-2,67
Irx2	Iroquois related homeobox 2 (Drosophila)	-2,67
Cldn1	claudin 1	-2,67
Pcdhb2	protocadherin beta 2	-2,67
Zxdb	zinc finger, X-linked, duplicated B	-2,66
Rasa3	RAS p21 protein activator 3	-2,65
Esp4	exocrine gland secreted peptide 4	-2,65
Chtf18	CTF18, chromosome transmission fidelity factor 18	-2,65
Ankrd13c	ankyrin repeat domain 13c	-2,64
G6pd2	glucose-6-phosphate dehydrogenase 2	-2,64
Nipa2	non imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 2 homolog (human)	-2,64
Tpbp	trophoblast glycoprotein	-2,64
4931429P17Rik	RIKEN cDNA 4931429P17 gene	-2,64
Tubb6	tubulin, beta 6 class V	-2,64
Mecom	MDS1 and EVI1 complex locus	-2,63
Rps4x	ribosomal protein S4, X-linked	-2,63
Trmt2b	TRM2 tRNA methyltransferase 2B	-2,62
Msl3	male-specific lethal 3 homolog (Drosophila)	-2,62
Atp10a	ATPase, class V, type 10A	-2,61
Gmppb	GDP-mannose pyrophosphorylase B	-2,61
Sctr	secretin receptor	-2,6
Lamc1	laminin, gamma 1	-2,6
Ptp1b	protein tyrosine phosphatase, receptor type, T	-2,6
Cdkn2c	cyclin-dependent kinase inhibitor 2C (p18, inhibits CDK4)	-2,6
Iqcf3	IQ motif containing F3	-2,6
Apcdd1	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	-2,6
Carf	calcium response factor	-2,59
Rpl22l1	ribosomal protein L22 like 1	-2,59
Olf516	olfactory receptor 516	-2,59
Krtap5-1	keratin associated protein 5-1	-2,59
Rps27l	ribosomal protein S27-like	-2,59
Dtna	dystrobrevin alpha	-2,59
Katnal2	katanin p60 subunit A-like 2	-2,59
Cym	chymosin	-2,58
Camta1	calmodulin binding transcription activator 1	-2,58
Medag	mesenteric estrogen dependent adipogenesis	-2,58

Serpinb6b	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6b	-2,58
Gas1	growth arrest specific 1	-2,58
Col3a1	collagen, type III, alpha 1	-2,57
Gm10720	predicted gene 10720 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641687]	-2,57
Tmem164	transmembrane protein 164	-2,57
Arhgap19	Rho GTPase activating protein 19	-2,57
Gm19475	PREDICTED: predicted gene, 19475 (Gm19475), mRNA.	-2,56
Gm10974	predicted gene 10974 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779185]	-2,56
Lsm7	LSM7 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)	-2,56
Mrps21	mitochondrial ribosomal protein S21	-2,55
Gcdh	glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase	-2,55
Gp1bb; Sept5	glycoprotein Ib, beta polypeptide; septin 5	-2,55
Spire1	spire homolog 1 (Drosophila)	-2,55
Etv1	ets variant 1	-2,54
Ubqln2	ubiquilin 2	-2,53
Prps2	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2	-2,53
Gkap1	G kinase anchoring protein 1	-2,53
Spry3	sprouty homolog 3 (Drosophila)	-2,53
Penk	preproenkephalin	-2,52
Bcr	breakpoint cluster region	-2,52
Zfp362	zinc finger protein 362	-2,51
Gm17304	predicted gene, 17304 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4936938]	-2,51
Pdk3	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 3	-2,51
Colec12	collectin sub-family member 12	-2,51
Ect2	ect2 oncogene	-2,5
Qdpr	quinoid dihydropteridine reductase	-2,5
Spag11b	sperm associated antigen 11B	-2,5
Olf978	olfactory receptor 978	-2,5
Tmem121	transmembrane protein 121	-2,5
Gm5416	predicted gene 5416	-2,5
Mtch1	mitochondrial carrier homolog 1 (C. elegans)	-2,5
Hrh4	histamine receptor H4	-2,5
Phpt1	phosphohistidine phosphatase 1	-2,49
Sema3c	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3C	-2,49
Txnrd3	thioredoxin reductase 3	-2,49
Klk1b5	kallikrein 1-related peptidase b5	-2,49
Sms	spermine synthase	-2,49
Wdr5b	WD repeat domain 5B	-2,49
Tmeff2	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	-2,48
Pmvk	phosphomevalonate kinase	-2,48
Hnrnpa0	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0	-2,48
B3glct	beta-3-glucosyltransferase	-2,47
Nt5c3	5-nucleotidase, cytosolic III; 5'-nucleotidase, cytosolic III	-2,47
Igf1r	insulin-like growth factor I receptor	-2,47
Actl11	actin-like 11	-2,47
Sec63	SEC63-like (S. cerevisiae)	-2,47
Gm10142	predicted gene 10142	-2,47
Srd5a1	steroid 5 alpha-reductase 1	-2,47
Dgcr6	DiGeorge syndrome critical region gene 6	-2,47
Pstpip2	proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2	-2,47
Trpa1	transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1	-2,46
Ankrd50	ankyrin repeat domain 50	-2,46
Piwil1	piwi-like RNA-mediated gene silencing 1	-2,46
Adarb1	adenosine deaminase, RNA-specific, B1	-2,46
Nudt12	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 12	-2,46
Eif1ax	eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked	-2,45
Pttg1ip	pituitary tumor-transforming 1 interacting protein	-2,45
1700086L19Rik	RIKEN cDNA 1700086L19 gene	-2,45
Hist1h2bc	histone cluster 1, H2bc	-2,45
Ppp1r16a	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 16A	-2,45
Mrgprx1	MAS-related GPR, member X1	-2,44
Prrg1	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 1	-2,44
Foxj1; Rnf157	forkhead box J1; ring finger protein 157	-2,44
Tmem64	transmembrane protein 64	-2,43
Pira6	paired-Ig-like receptor A6	-2,43
Cst6	cystatin E/M	-2,43
Cacna1s	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit	-2,42
Hist2h2ab	histone cluster 2, H2ab	-2,42
Dkk2	dickkopf homolog 2 (Xenopus laevis)	-2,42

Dcun1d1	DCN1, defective in cullin neddylation 1, domain containing 1 (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,42
Gm10576	predicted gene 10576	-2,42
Gm21671	predicted gene, 21671	-2,42
Tmem176a	transmembrane protein 176A	-2,42
Marcks	myristoylated alanine rich protein kinase C substrate	-2,42
Psme4	proteasome (prosome, macropain) activator subunit 4	-2,42
Rasa1	RAS p21 protein activator 1	-2,42
Add3	adducin 3 (gamma)	-2,42
Apoa1bp	apolipoprotein A-I binding protein	-2,41
Tmeff1	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1	-2,41
Stmn1	stathmin 1	-2,41
Olf919	olfactory receptor 919	-2,41
Pdzd11	PDZ domain containing 11	-2,41
Psm10	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 10	-2,41
Scgb2b2	secretoglobin, family 2B, member 2	-2,4
Taar7f	trace amine-associated receptor 7F	-2,4
Vmn1r203	vomerolnasal 1 receptor 203	-2,4
Mgat4e	MGAT4 family, member E	-2,39
Pxmp4	peroxisomal membrane protein 4	-2,39
Klra5	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 5	-2,39
Olf33	olfactory receptor 33	-2,39
Eid3	EP300 interacting inhibitor of differentiation 3	-2,39
9930021J03Rik	RIKEN cDNA 9930021J03 gene	-2,39
En1	engrailed 1	-2,38
Ypel4	yippee-like 4 (<i>Drosophila</i>)	-2,38
Gm10047	predicted gene 10047	-2,38
Esrp2	epithelial splicing regulatory protein 2	-2,38
Casp1	caspase 1	-2,38
Lgi3	leucine-rich repeat LGI family, member 3	-2,38
Scd2; Mir5114	stearoyl-Coenzyme A desaturase 2; microRNA 5114	-2,38
Lss	lanosterol synthase	-2,37
F2r	coagulation factor II (thrombin) receptor	-2,37
Zfp251	zinc finger protein 251	-2,37
Kdm2a	lysine (K)-specific demethylase 2A	-2,37
Fosb	FBJ osteosarcoma oncogene B	-2,36
Ar	androgen receptor	-2,36
Lrtm1	leucine-rich repeats and transmembrane domains 1	-2,36
Bbip1	BBSome interacting protein 1	-2,36
1700034H15Rik	RIKEN cDNA 1700034H15 gene	-2,35
Vma21	VMA21 vacuolar H ⁺ -ATPase homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,35
Cox7b	cytochrome c oxidase subunit VIIb	-2,35
Ngfrap1	nerve growth factor receptor (TNFRSF16) associated protein 1	-2,35
Tmem29	transmembrane protein 29	-2,35
Zak	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK	-2,34
Gm10801	predicted gene 10801 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641656]	-2,34
Olf1046	olfactory receptor 1046	-2,34
Gm10644	predicted gene 10644 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704314]; predicted gene 10644	-2,34
Serpina3f	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3F	-2,34
Kif14	kinesin family member 14	-2,33
Mnd1	meiotic nuclear divisions 1 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,33
Gm9958	predicted gene 9958	-2,33
Gnai1	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting 1	-2,33
Tsen34	tRNA splicing endonuclease 34 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	-2,33
Gm11168	predicted gene 11168 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779420]	-2,33
Fbxw16	F-box and WD-40 domain protein 16	-2,33
Adssl1	adenylosuccinate synthetase like 1	-2,33
Gap43	growth associated protein 43	-2,33
Alox5ap	arachidonate 5-lipoxygenase activating protein	-2,32
Evi5	ecotropic viral integration site 5	-2,32
Cck	cholecystokinin	-2,32
Phka1	phosphorylase kinase alpha 1	-2,32
Naa10	N(alpha)-acetyltransferase 10, NatA catalytic subunit	-2,32
Pigw	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class W	-2,32
Dcpp2; Dcpp1	demilune cell and parotid protein 2; demilune cell and parotid protein 1	-2,32
Nppa	natriuretic peptide type A	-2,31
Dennd2a	DENN/MADD domain containing 2A	-2,31
Vmn1r104; Vmn1r152	vomerolnasal 1 receptor 104; vomerolnasal 1 receptor 152	-2,31

2310015B20Rik; Mrln	RIKEN cDNA 2310015B20 gene (2310015B20Rik), long non-coding RNA.; myoregulin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916813]; RIKEN cDNA 2310015B20 gene	-2,31
Gstt3	glutathione S-transferase, theta 3	-2,31
Kcnj12	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 12	-2,31
Olf749	olfactory receptor 749	-2,31
Rfx3	regulatory factor X, 3 (influences HLA class II expression)	-2,31
Pdk1	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 1	-2,3
Trim67	tripartite motif-containing 67	-2,3
Rpl36a	ribosomal protein L36A	-2,3
Evl	Ena-vasodilator stimulated phosphoprotein	-2,3
Chmp4c	charged multivesicular body protein 4C	-2,29
Rapgef2	Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 2	-2,29
Egln1	egl-9 family hypoxia-inducible factor 1	-2,29
Uqcrrs1	ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1	-2,29
Muc4	mucin 4	-2,29
Tcte1	t-complex-associated testis expressed 1	-2,29
Blnk	B cell linker	-2,29
Rc3h2	ring finger and CCCH-type zinc finger domains 2	-2,28
Arhgap11a	Rho GTPase activating protein 11A	-2,28
Rgs10	regulator of G-protein signalling 10	-2,28
Olf849	olfactory receptor 849	-2,28
Zfp651	zinc finger protein 651	-2,28
1700034123Rik	FUN14 domain containing 2 pseudogene	-2,27
Olf1402	olfactory receptor 1402	-2,27
Klra2	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 2	-2,27
Blvrb	biliverdin reductase B (flavin reductase (NADPH))	-2,27
Rassf7	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 7	-2,27
Olf845	olfactory receptor 845	-2,27
Ccdc13	coiled-coil domain containing 13	-2,27
Nap113	nucleosome assembly protein 1-like 3	-2,27
Morc4	microrchidia 4	-2,27
Ikbip	IKKBK interacting protein	-2,27
Fam169a	family with sequence similarity 169, member A	-2,27
Steap1	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1	-2,26
Tspan9	tetraspanin 9	-2,26
E230029C05Rik	RIKEN cDNA E230029C05 gene	-2,26
Nrp1; Mir1903	neuropilin 1; microRNA 1903	-2,26
Cep85l	centrosomal protein 85-like	-2,26
Ebf2	early B cell factor 2	-2,26
Olf127	olfactory receptor 127	-2,26
Klhl42	kelch-like 42	-2,25
Cenpi	centromere protein I	-2,25
Slc10a3	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 3	-2,25
Cenpv	centromere protein V	-2,25
Olf121	olfactory receptor 121	-2,25
Esp23	exocrine gland secreted peptide 23	-2,25
Slc25a12	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, Aralar), member 12	-2,24
Mrps25	mitochondrial ribosomal protein S25	-2,24
Mst1	macrophage stimulating 1 (hepatocyte growth factor-like)	-2,24
Rps27rt	ribosomal protein S27, retrogene	-2,24
Zxda	zinc finger, X-linked, duplicated A	-2,24
Siah1b	seven in absentia 1B	-2,24
P4ha1	procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha 1 polypeptide	-2,24
Slc5a3; Mrps6	solute carrier family 5 (inositol transporters), member 3; mitochondrial ribosomal protein S6	-2,24
Lsm14b	LSM14 homolog B (SCD6, S. cerevisiae)	-2,23
Dbn1d2	dysbindin (dystrobrevin binding protein 1) domain containing 2	-2,23
Mccc1	methylcrotonoyl-Coenzyme A carboxylase 1 (alpha)	-2,23
Hbb-bh1	hemoglobin Z, beta-like embryonic chain	-2,23
Fat1	FAT tumor suppressor homolog 1 (Drosophila)	-2,23
Ptprk	protein tyrosine phosphatase, receptor type, K	-2,23
Calcoco2	calcium binding and coiled-coil domain 2	-2,23
Gm17509	predicted gene, 17509 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937143]	-2,23
Gm2310	predicted gene 2310 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780481]	-2,23
Krt72	keratin 72	-2,23
Lipn	lipase, family member N	-2,23
Pvrl4	poliovirus receptor-related 4	-2,22
4930591A17Rik	RIKEN cDNA 4930591A17 gene	-2,22

Gm17651	predicted gene, 17651 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937285]	-2,22
Tas2r123	taste receptor, type 2, member 123	-2,22
Gltscr1	glioma tumor suppressor candidate region gene 1	-2,22
Pif1	PIF1 5-to-3 DNA helicase homolog (S. cerevisiae); PIF1 5'-to-3' DNA helicase homolog (S. cerevisiae)	-2,22
1190002N15Rik	RIKEN cDNA 1190002N15 gene	-2,22
Ammecr1	Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia and elliptocytosis chromosomal region gene 1	-2,22
Parvb	parvin, beta	-2,22
Dmx1	Dmx-like 1	-2,22
Emi3	echinoderm microtubule associated protein like 3	-2,22
Mroh2a	maestro heat-like repeat family member 2A	-2,21
Nmur1	neuromedin U receptor 1	-2,21
Lax1	lymphocyte transmembrane adaptor 1	-2,21
2310009B15Rik	RIKEN cDNA 2310009B15 gene	-2,21
Nbea	neurobeachin	-2,21
D930015E06Rik	RIKEN cDNA D930015E06 gene	-2,21
Lrrc17	leucine rich repeat containing 17	-2,21
Slco1b2	solute carrier organic anion transporter family, member 1b2	-2,21
Gm16485	predicted gene 16485 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642771]; predicted gene 16485	-2,21
Ube2q2	ubiquitin-conjugating enzyme E2Q (putative) 2	-2,21
Zc3h12b	zinc finger CCCH-type containing 12B	-2,21
Eif1a	eukaryotic translation initiation factor 1A	-2,21
Cd59a	CD59a antigen	-2,2
Lrp8	low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor	-2,2
Trrap	transformation/transcription domain-associated protein	-2,2
Polr1d	polymerase (RNA) I polypeptide D	-2,2
Atp5j2	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit F2	-2,2
Slc22a18	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 18	-2,2
Samd1	sterile alpha motif domain containing 1	-2,2
Bex2	brain expressed X-linked 2	-2,2
Gm17404	predicted gene, 17404 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937038]	-2,2
2610203C22Rik	RIKEN cDNA 2610203C22 gene	-2,19
Olf1042	olfactory receptor 1042	-2,19
Zmat3	zinc finger matrin type 3	-2,19
Gm11238	predicted gene 11238	-2,19
Cldn15	claudin 15	-2,19
Vmn2r9	vomeroneasal 2, receptor 9	-2,19
Mgst1	microsomal glutathione S-transferase 1	-2,19
LOC100503048	olfactory receptor 7G2-like	-2,19
Ckap4	cytoskeleton-associated protein 4	-2,19
Ano4	anoctamin 4	-2,19
Ppp4r4	protein phosphatase 4, regulatory subunit 4	-2,19
Asb14	ankyrin repeat and SOCS box-containing 14	-2,19
Slc14a1	solute carrier family 14 (urea transporter), member 1	-2,19
Olf1255	olfactory receptor 1255	-2,18
Rag1; B230118H07Rik	recombination activating gene 1; RIKEN cDNA B230118H07 gene	-2,18
Aadac	arylacetamide deacetylase (esterase)	-2,18
Gm10135	predicted gene 10135 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3710643]	-2,18
Krtdap	keratinocyte differentiation associated protein	-2,18
Pstk	phosphoserine-tRNA kinase	-2,18
LOC105244763	zinc finger protein 431-like	-2,18
Prl2c3; Prl2c4	prolactin family 2, subfamily c, member 3; prolactin family 2, subfamily c, member 4	-2,18
Hoxd3os1	homeobox D3, opposite strand 1	-2,17
Hspa4l	heat shock protein 4 like	-2,17
Papss1	3-phosphoadenosine 5-phosphosulfate synthase 1; 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1	-2,17
Gm11239	predicted gene 11239	-2,17
Gm428	predicted gene 428	-2,17
Vmn1r27	vomeroneasal 1 receptor 27	-2,17
Mvd	mevalonate (diphospho) decarboxylase	-2,17
Syap1	synapse associated protein 1	-2,17
Vcan	versican	-2,17
Cd14	CD14 antigen	-2,17
AI606181	expressed sequence AI606181	-2,17
Acss1	acyl-CoA synthetase short-chain family member 1	-2,16
Mrpl47	mitochondrial ribosomal protein L47	-2,16
Nkain1	Na ⁺ /K ⁺ transporting ATPase interacting 1	-2,16

Med21	mediator complex subunit 21	-2,16
Rergl	RERG/RAS-like	-2,16
Arhgap18	Rho GTPase activating protein 18	-2,16
Pcdhb18	protocadherin beta 18	-2,16
Ppfia4	protein tyrosine phosphatase, receptor type, f polypeptide (PTPRF), interacting protein (liprin), alpha 4	-2,15
Olfir659	olfactory receptor 659	-2,15
D630011A20Rik	RIKEN cDNA D630011A20 gene	-2,15
Trappc2	trafficking protein particle complex 2	-2,15
Fbxo5	F-box protein 5	-2,15
Olfir247; Gm10310	olfactory receptor 247; predicted pseudogene 10310	-2,15
Lilr4b	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4B	-2,15
Proca1	protein interacting with cyclin A1	-2,15
Plpp6	phospholipid phosphatase 6	-2,15
Fign	fidgetin	-2,14
B3galt6	UDP-Gal:betaGal beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 6	-2,14
Ndufa3	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 3	-2,14
Agr3	anterior gradient 3	-2,14
Krt1	keratin 1	-2,14
Gpsm3	G-protein signalling modulator 3 (AGS3-like, C. elegans)	-2,14
Lipo4	lipase, member O4	-2,14
Acss2	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	-2,13
Lce3a	late cornified envelope 3A	-2,13
Tas2r116	taste receptor, type 2, member 116	-2,13
Klra6; Klra19	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 6; killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 19	-2,13
Cldn34c2; Gm6604	claudin 34C2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3644765]; predicted gene 6604	-2,13
Zc4h2	zinc finger, C4H2 domain containing	-2,13
Snx12	sorting nexin 12	-2,13
Gm29142	predicted gene 29142	-2,13
E2f7	E2F transcription factor 7	-2,13
Gm6613	PREDICTED: predicted gene 6613 (Gm6613), mRNA.	-2,13
Tk1	thymidine kinase 1	-2,13
Flrt2	fibronectin leucine rich transmembrane protein 2	-2,13
Nr2f1	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1	-2,13
Anggf1	angiogenic factor with G patch and FHA domains 1	-2,13
Spink6	serine peptidase inhibitor, Kazal type 6	-2,13
Ggn	gametogenetin	-2,12
Huwe1	HECT, UBA and WWE domain containing 1	-2,12
Abcb7	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7	-2,12
Pxdn	peroxidasin homolog (Drosophila)	-2,12
Rdh11	retinol dehydrogenase 11	-2,12
Gm11166	predicted gene 11166	-2,12
Vegfb	vascular endothelial growth factor B	-2,12
Olfir1022	olfactory receptor 1022	-2,11
Ptgds	prostaglandin D2 synthase (brain)	-2,11
Golim4	golgi integral membrane protein 4	-2,11
Olfir159	olfactory receptor 159	-2,11
Galnt11	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetyl-galactosaminyltransferase 11	N- -2,11
Whsc1	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (human)	-2,11
Zfp329	zinc finger protein 329	-2,11
Phka2	phosphorylase kinase alpha 2	-2,11
Gnaz	guanine nucleotide binding protein, alpha z subunit	-2,11
Ctdsp2; Mir26a-2; Mir546	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2; microRNA 26a-2; microRNA 546	-2,11
Purb	purine rich element binding protein B	-2,11
Dio2	deiodinase, iodothyronine, type II	-2,11
Hmgcs1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1	-2,11
Smgc; Muc19	submandibular gland protein C; mucin 19	-2,11
Itpr3; Mir7677	inositol 1,4,5-triphosphate receptor 3; microRNA 7677	-2,11
Efna5	ephrin A5	-2,11
9430020K01Rik	RIKEN cDNA 9430020K01 gene	-2,11
Svil	supervillin	-2,11
Cndp2	CNDP dipeptidase 2 (metallopeptidase M20 family)	-2,11
Pik3ca	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide	-2,1
Rpf1	ribosome production factor 1 homolog (S. cerevisiae)	-2,1
Cyp3a57	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 57	-2,1
AI467606	expressed sequence AI467606	-2,1

Lanc13	LanC lantibiotic synthetase component C-like 3 (bacterial)	-2,1
Tube1	epsilon-tubulin 1	-2,1
Alox12b	arachidonate 12-lipoxygenase, 12R type	-2,1
Doc2b	double C2, beta	-2,1
Haus1	HAUS augmin-like complex, subunit 1	-2,1
Olf1466	olfactory receptor 1466	-2,1
Zfand4	zinc finger, AN1-type domain 4	-2,09
Idh2	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial	-2,09
Ttc36	tetratricopeptide repeat domain 36	-2,09
Crtap	cartilage associated protein	-2,09
Zfp275	zinc finger protein 275	-2,09
Magee1	melanoma antigen, family E, 1	-2,09
Ncln	nicalin homolog (zebrafish)	-2,09
Vezt; Mir331	vezatin, adherens junctions transmembrane protein; microRNA 331	-2,09
Olf733	olfactory receptor 733	-2,09
Olf168	olfactory receptor 168	-2,09
Bcl6	B cell leukemia/lymphoma 6	-2,09
Pgp	phosphoglycolate phosphatase	-2,09
Ythdc2	YTH domain containing 2	-2,09
Txn14a	thioredoxin-like 4A	-2,09
Rprd1a	regulation of nuclear pre-mRNA domain containing 1A	-2,09
Atp5e	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, epsilon subunit	-2,08
Gm13124	predicted gene 13124	-2,08
Fam220a	family with sequence similarity 220, member A	-2,08
Vmn1r24	vomer nasal 1 receptor 24	-2,08
Timm8b	translocase of inner mitochondrial membrane 8B	-2,08
Fem1b	feminization 1 homolog b (C. elegans)	-2,08
Rgs17	regulator of G-protein signaling 17	-2,08
9030624G23Rik	RIKEN cDNA 9030624G23 gene	-2,08
Gm3785	PREDICTED: predicted gene 3785 (Gm3785), mRNA.	-2,08
Serinc5	serine incorporator 5	-2,08
Atg4b	autophagy related 4B, cysteine peptidase	-2,07
Ppp2r5a	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, alpha; protein phosphatase 2, regulatory subunit B', alpha	-2,07
Il1f6	interleukin 1 family, member 6	-2,07
Hadh	hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase	-2,07
Tmem136	transmembrane protein 136	-2,07
Gm5925	germ cell-less homolog 1 family pseudogene	-2,07
Smim9	small integral membrane protein 9	-2,07
Wasf1	WAS protein family, member 1	-2,07
Msln	mesothelin	-2,07
Rbfa	ribosome binding factor A	-2,07
Gm340	predicted gene 340	-2,07
Spp2	secreted phosphoprotein 2	-2,06
Gm3934	PREDICTED: predicted gene 3934 (Gm3934), mRNA.	-2,06
Cyp3a11	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 11	-2,06
Vmn1r152; Vmn1r104	vomer nasal 1 receptor 152; vomer nasal 1 receptor 104	-2,06
Sbk1	SH3-binding kinase 1	-2,06
Sult2a7	sulfotransferase family 2A, dehydroepiandrosterone (DHEA)-preferring, member 7	-2,06
Spock3	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan 3	-2,06
Ctdspl	CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase-like	-2,06
Krtap4-8	keratin associated protein 4-8	-2,06
Pten	phosphatase and tensin homolog	-2,06
Mxi1	MAX interactor 1, dimerization protein	-2,06
S100a11	S100 calcium binding protein A11	-2,05
Fgf2	fibroblast growth factor 2	-2,05
Bri3	brain protein I3	-2,05
Gm5409	predicted pseudogene 5409	-2,05
Rpl28	ribosomal protein L28	-2,05
Sico3a1	solute carrier organic anion transporter family, member 3a1	-2,05
Abhd17c	abhydrolase domain containing 17C	-2,05
Mmp10	matrix metalloproteinase 10	-2,05
Cnn1	calponin 1	-2,05
Kbtbd13	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 13	-2,05
F8a	factor 8-associated gene A	-2,05
Gm732	predicted gene 732	-2,05
Col10a1	collagen, type X, alpha 1	-2,05
Gpr75	G protein-coupled receptor 75	-2,05

Gm21936	predicted gene, 21936	-2,05
Prl	prolactin	-2,05
B230219D22Rik	RIKEN cDNA B230219D22 gene	-2,05
Rhobtb3	Rho-related BTB domain containing 3	-2,05
Hdac7	histone deacetylase 7	-2,05
Cebpδ	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	-2,05
Nr3c1	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1	-2,05
Agap1	ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 1	-2,04
Mycbp	c-myc binding protein	-2,04
Scarb1	scavenger receptor class B, member 1	-2,04
Btdb1	BTB (POZ) domain containing 1	-2,04
Dag1	dystroglycan 1	-2,04
Fam199x	family with sequence similarity 199, X-linked	-2,04
Piga	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A	-2,04
BC025920	zinc finger protein pseudogene	-2,04
Nudcd3	NudC domain containing 3	-2,04
Cdca4	cell division cycle associated 4	-2,04
Prl2c2	prolactin family 2, subfamily c, member 2	-2,04
Olf199	olfactory receptor 199	-2,04
Mpp7	membrane protein, palmitoylated 7 (MAGUK p55 subfamily member 7)	-2,04
Tmem180	transmembrane protein 180	-2,04
Ptpn4	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 4	-2,03
Map1lc3a	microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha	-2,03
Gm17490	predicted gene, 17490 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4937124]	-2,03
Il1a	interleukin 1 alpha	-2,03
Lat2	linker for activation of T cells family, member 2	-2,03
Nat14	N-acetyltransferase 14	-2,03
Defb5	defensin beta 5	-2,03
Mns1	meiosis-specific nuclear structural protein 1	-2,03
Ppp2r3a	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, alpha; protein phosphatase 2, regulatory subunit B", alpha	-2,03
Cybb	cytochrome b-245, beta polypeptide	-2,03
Dcaf12l1	DDB1 and CUL4 associated factor 12-like 1	-2,03
Erc6l	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6 like	-2,03
Fstl4	follistatin-like 4	-2,03
Hectd1	HECT domain containing 1	-2,03
Lhfp12	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	-2,03
Olf171	olfactory receptor 171	-2,03
Olf115	olfactory receptor 115	-2,03
Kif20a	kinesin family member 20A	-2,03
Pcdhb5	protocadherin beta 5	-2,03
Chrnd	cholinergic receptor, nicotinic, delta polypeptide	-2,02
1700019D03Rik	RIKEN cDNA 1700019D03 gene	-2,02
Als2cr11	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 11 (human)	-2,02
Phyh	phytanoyl-CoA hydroxylase	-2,02
Hoxd8	homeobox D8	-2,02
Tubb4b	tubulin, beta 4B class IVB	-2,02
Olf1099	olfactory receptor 1099	-2,02
Pianp	PILR alpha associated neural protein	-2,02
Srgap3	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 3	-2,02
Olf520	olfactory receptor 520	-2,02
Ube2s	ubiquitin-conjugating enzyme E2S	-2,02
Gm10153	predicted gene 10153 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642359]; predicted gene 10153	-2,02
Gm10217	predicted gene 10217 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642099]	-2,02
Tspan6	tetraspanin 6	-2,02
Pip5k1c	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type 1 gamma	-2,02
Hes7	hairy and enhancer of split 7 (Drosophila)	-2,02
Limd2	LIM domain containing 2	-2,02
Brms1l	breast cancer metastasis-suppressor 1-like	-2,02
Irx1	Iroquois related homeobox 1 (Drosophila)	-2,02
Slc6a7	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, L-proline), member 7	-2,02
Syt7	synaptotagmin VII	-2,02
Cpa6	carboxypeptidase A6	-2,01
Rgs1l	regulator of G-protein signaling like 1	-2,01
Lamc3	laminin gamma 3	-2,01
Olf1222	olfactory receptor 1222	-2,01
Rps5	ribosomal protein S5	-2,01

Vmn1r184	vomer nasal 1 receptor, 184	-2,01
9230110C19Rik	RIKEN cDNA 9230110C19 gene	-2,01
Sema3f	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3F	-2,01
Emd	emerin	-2,01
Irak1; Mir718; Mir5132	interleukin-1 receptor-associated kinase 1; microRNA 718; microRNA 5132	-2,01
Uhrf1bp11	UHRF1 (ICBP90) binding protein 1-like	-2,01
Gm7138	predicted gene 7138 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779678]; predicted gene 7138	-2,01
Vmn1r196	vomer nasal 1 receptor 196	-2,01
Ddah2	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2	-2,01
Nrep	neuronal regeneration related protein	-2,01
Lrrc3	leucine rich repeat containing 3	-2
Peli1	pellino 1	-2
Dera	2-deoxyribose-5-phosphate aldolase homolog (C. elegans)	2
Vps4a	vacuolar protein sorting 4a (yeast)	2
Mcpt4	mast cell protease 4	2
Tsr3	TSR3 20S rRNA accumulation	2
Tmem242	transmembrane protein 242	2
March3	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3	2
Tmem185b	transmembrane protein 185B	2,01
Rgl1	ral guanine nucleotide dissociation stimulator, -like 1	2,01
Rnf114	ring finger protein 114	2,01
Dpp7	dipeptidylpeptidase 7	2,01
Cry2	cryptochrome 2 (photolyase-like)	2,01
Fam132a	family with sequence similarity 132, member A	2,01
Btc	betacellulin, epidermal growth factor family member	2,01
Cald1	caldesmon 1	2,01
Ift122	intraflagellar transport 122	2,01
Zfp790	zinc finger protein 790	2,01
Aga	aspartylglucosaminidase	2,01
Nr3c2	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2	2,01
Reep6	receptor accessory protein 6	2,01
2310033P09Rik	RIKEN cDNA 2310033P09 gene	2,01
Trim41	tripartite motif-containing 41	2,01
Gm8011	predicted gene 8011 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3648646]	2,01
Gm17756	PREDICTED: predicted gene, 17756 (Gm17756), mRNA.	2,01
Itga5	integrin alpha 5 (fibronectin receptor alpha)	2,01
Spata17	spermatogenesis associated 17	2,02
Usf1	upstream transcription factor 1	2,02
Rbm38	RNA binding motif protein 38	2,02
Ap4b1	adaptor-related protein complex AP-4, beta 1	2,02
Rabgef1	RAB guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1	2,02
Hfm1	HFM1, ATP-dependent DNA helicase homolog (S. cerevisiae)	2,02
Tax1bp1	Tax1 (human T cell leukemia virus type I) binding protein 1	2,02
Cdh3	cadherin 3	2,02
Upf1	UPF1 regulator of nonsense transcripts homolog (yeast)	2,02
Amfr	autocrine motility factor receptor	2,02
Tmtc2	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 2	2,02
C030037D09Rik	RIKEN cDNA C030037D09 gene	2,02
Tbc1d31	TBC1 domain family, member 31	2,02
Kat2b	K(lysine) acetyltransferase 2B	2,02
Tfb1m	transcription factor B1, mitochondrial	2,02
Cnnm4	cyclin M4	2,03
Tyw5	tRNA-yW synthesizing protein 5	2,03
Galnt12	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide acetylgalactosaminyltransferase 12	N- 2,03
Nxpe5	neurexophilin and PC-esterase domain family, member 5	2,03
Gak	cyclin G associated kinase	2,03
Asns	asparagine synthetase	2,03
Adamts13	ADAMTS-like 3	2,03
Itgal	integrin alpha L	2,03
Sugp2	SURP and G patch domain containing 2	2,03
Ranbp10	RAN binding protein 10	2,03
Gm684	predicted gene 684	2,03
Hmga2	high mobility group AT-hook 2	2,03
Tmc6	transmembrane channel-like gene family 6	2,03
Ddit3	DNA-damage inducible transcript 3	2,03
St18	suppression of tumorigenicity 18	2,04
Ctnnd1	catenin (cadherin associated protein), delta 1	2,04

Yrdc	yrdC domain containing (E.coli)	2,04
Wrap73	WD repeat containing, antisense to Trp73	2,04
Dph2	DPH2 homolog (S. cerevisiae)	2,04
Tesk2	testis-specific kinase 2	2,04
Zfp709	zinc finger protein 709	2,04
Praf2	PRA1 domain family 2	2,04
2410141K09Rik	RIKEN cDNA 2410141K09 gene	2,04
Spag1	sperm associated antigen 1	2,04
Clec16a	C-type lectin domain family 16, member A	2,04
Poglut1	protein O-glucosyltransferase 1	2,04
Epha3	Eph receptor A3	2,04
Fbxo36	F-box protein 36	2,05
Gpc1	glypican 1	2,05
Fhl2	four and a half LIM domains 2	2,05
Gm10130	predicted gene 10130 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642547]	2,05
Itpril1	inositol 1,4,5-triphosphate receptor interacting protein-like 1	2,05
Tmem230	transmembrane protein 230	2,05
Trit1	tRNA isopentenyltransferase 1	2,05
C1s2	complement component 1, s subcomponent 2	2,05
Trim21	tripartite motif-containing 21	2,05
Fam53b	family with sequence similarity 53, member B	2,05
Arhgap10	Rho GTPase activating protein 10	2,05
Vps11	vacuolar protein sorting 11 (yeast)	2,05
Slx1	Slx-like 1	2,05
Hexim2	hexamethylene bis-acetamide inducible 2	2,05
Pelp1	proline, glutamic acid and leucine rich protein 1	2,05
Prkcd	protein kinase C, delta	2,05
Dopey2	dopey family member 2	2,05
Ankrd12	ankyrin repeat domain 12	2,05
Depdc7	DEP domain containing 7	2,06
Pde4b	phosphodiesterase 4B, cAMP specific	2,06
Zfp593	zinc finger protein 593	2,06
Serpine1	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade E, member 1	2,06
Dlx6	distal-less homeobox 6	2,06
Olf586	olfactory receptor 586	2,06
Ccdc130	coiled-coil domain containing 130	2,06
Bbs2	Bardet-Biedl syndrome 2 (human)	2,06
Otu5	OTU domain containing 5	2,06
Gmpr2	guanosine monophosphate reductase 2	2,06
Tonsl	tonsoku-like, DNA repair protein	2,06
Cdnf	cerebral dopamine neurotrophic factor	2,07
Traf2	TNF receptor-associated factor 2	2,07
Pdrg1	p53 and DNA damage regulated 1	2,07
Gm13128	predicted gene 13128	2,07
D130040H23Rik	RIKEN cDNA D130040H23 gene	2,07
Fxyd2	FXD domain-containing ion transport regulator 2	2,07
Il23a	interleukin 23, alpha subunit p19	2,07
5730455P16Rik	RIKEN cDNA 5730455P16 gene	2,07
Pex12	peroxisomal biogenesis factor 12	2,07
Ppp1r13b	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 13B	2,07
Ank; Mir7117	progressive ankylosis; microRNA 7117	2,07
Cpox	coproporphyrinogen oxidase	2,07
Akap8l	A kinase (PRKA) anchor protein 8-like	2,07
Olf1196	olfactory receptor 1196	2,08
Rpap1	RNA polymerase II associated protein 1	2,08
Gm13251	predicted gene 13251	2,08
Cln6	chloride channel, voltage-sensitive 6	2,08
Ssc5d	scavenger receptor cysteine rich family, 5 domains	2,08
Psd3	pleckstrin and Sec7 domain containing 3	2,08
Eps15l1	epidermal growth factor receptor pathway substrate 15-like 1	2,08
Dyx1c1	dyslexia susceptibility 1 candidate 1 homolog (human)	2,08
Gm7903; Gm5128	predicted gene 7903; predicted gene 5128	2,08
Cln5	chloride channel 5	2,08
Eno3	enolase 3, beta muscle	2,08
Slc22a5	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 5	2,08
Abr	active BCR-related gene	2,08
Tmem229b	transmembrane protein 229B	2,08
Samd8	sterile alpha motif domain containing 8	2,08
Trim13	tripartite motif-containing 13	2,08
Gm5624	predicted gene 5624 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3646247]	2,08

Gmfb	glia maturation factor, beta	2,08
Ccbl1	cysteine conjugate-beta lyase 1	2,09
Polr1e	polymerase (RNA) I polypeptide E	2,09
Zfp189	zinc finger protein 189	2,09
Slc4a2	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 2	2,09
Slc37a3	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 3	2,09
Mtus1	mitochondrial tumor suppressor 1	2,09
Tbc1d25	TBC1 domain family, member 25	2,09
Tox4	TOX high mobility group box family member 4	2,09
Comtd1	catechol-O-methyltransferase domain containing 1	2,09
Adamts12	a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 12	2,09
Rrp7a	ribosomal RNA processing 7 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	2,09
Cdpf1	cysteine rich, DPF motif domain containing 1	2,09
Arsa	arylsulfatase A	2,09
Tmem39b	transmembrane protein 39b	2,1
Dgat2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	2,1
Sh3rf1	SH3 domain containing ring finger 1	2,1
Dlc1	deleted in liver cancer 1	2,1
1110002L01Rik	RIKEN cDNA 1110002L01 gene	2,1
Emb	embigin	2,1
Sugt1	SGT1, suppressor of G2 allele of SKP1 (<i>S. cerevisiae</i>)	2,1
Ghr	growth hormone receptor	2,1
Spdef	SAM pointed domain containing ets transcription factor	2,1
H2-Q1	histocompatibility 2, Q region locus 1	2,1
Tnnt2	troponin T2, cardiac	2,11
Slamf7	SLAM family member 7	2,11
F3	coagulation factor III	2,11
Pde4dip; Mir7225	phosphodiesterase 4D interacting protein (myomegalin); microRNA 7225	2,11
Syf2	SYF2 homolog, RNA splicing factor (<i>S. cerevisiae</i>)	2,11
Ap5z1	adaptor-related protein complex 5, zeta 1 subunit	2,11
Sparcl1	SPARC-like 1	2,11
Gng11	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11	2,11
Jund	jun D proto-oncogene	2,11
Tlhc1	TBC/LysM associated domain containing 1	2,11
Slc43a2	solute carrier family 43, member 2	2,11
Col1a1	collagen, type I, alpha 1	2,11
Psmc1	proteasome (prosome, macropain) activator subunit 1 (PA28 alpha)	2,11
Ppp2r2a	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, alpha	2,11
Zic5	zinc finger protein of the cerebellum 5	2,11
Tmtc4	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 4	2,11
Maff	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein F (avian)	2,11
2010005H15Rik	RIKEN cDNA 2010005H15 gene	2,11
Krtap19-9a	keratin associated protein 19-9A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704466]	2,11
Ddr1	discoidin domain receptor family, member 1	2,11
Rab7b	RAB7B, member RAS oncogene family	2,12
A630001G21Rik	RIKEN cDNA A630001G21 gene	2,12
Gpr107	G protein-coupled receptor 107	2,12
Ndor1	NADPH dependent diflavin oxidoreductase 1	2,12
Ttc17	tetratricopeptide repeat domain 17	2,12
Ptpn13	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 13	2,12
Dctn6	dynactin 6	2,12
Olf150	olfactory receptor 150	2,12
Zfp599	zinc finger protein 599	2,12
Ypel2	yippee-like 2 (<i>Drosophila</i>)	2,12
Gm11696	predicted gene 11696	2,12
Elp3	elongator acetyltransferase complex subunit 3	2,12
Rxrb	retinoid X receptor beta	2,12
Dus3l	dihydrouridine synthase 3-like (<i>S. cerevisiae</i>)	2,12
Map4k3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 3	2,12
Hibch	3-hydroxyisobutyryl-Coenzyme A hydrolase	2,13
1110051M20Rik	RIKEN cDNA 1110051M20 gene	2,13
Gm13272; Gm13289; Gm13285	predicted gene 13272; predicted gene 13289; predicted gene 13285	2,13
Ifnz	interferon zeta	2,13
Tmem234	transmembrane protein 234	2,13
Tmem67	transmembrane protein 67	2,13
Tmed11	transmembrane emp24 protein transport domain containing	2,13
Snx10	sorting nexin 10	2,13
Olf471	PREDICTED: olfactory receptor 471 (Olf471), mRNA.	2,13

EII	elongation factor RNA polymerase II	2,13
Pgpep1	pyroglutamyl-peptidase I	2,13
Tlr7	toll-like receptor 7	2,13
Gm20917	predicted gene, 20917	2,13
Rnf213	ring finger protein 213	2,13
Zfp825	zinc finger protein 825	2,13
Hoxc6	homeobox C6	2,13
Trmt1l	tRNA methyltransferase 1 like	2,14
Slc30a1	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 1	2,14
Wdsub1	WD repeat, SAM and U-box domain containing 1	2,14
Calcr1	calcitonin receptor-like	2,14
1700013F07Rik	RIKEN cDNA 1700013F07 gene	2,14
Iqcc	IQ motif containing C	2,14
Clic4	chloride intracellular channel 4 (mitochondrial)	2,14
Usp17la	ubiquitin specific peptidase 17-like A	2,14
Ptpre	protein tyrosine phosphatase, receptor type, E	2,14
Pgbd5	piggyBac transposable element derived 5	2,14
Cep162	centrosomal protein 162	2,14
Lrch1	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 1	2,14
Fam118a	family with sequence similarity 118, member A	2,14
Cyp4f13	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 13	2,14
Cdc42ep3	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 3	2,14
Cacfd1	calcium channel flower domain containing 1	2,15
Zfp345	zinc finger protein 345	2,15
Gm13290	predicted gene 13290	2,15
Gm13277	predicted gene 13277	2,15
Gm13278; Gm13279	predicted gene 13278; predicted gene 13279	2,15
Gm13279; Gm13278	predicted gene 13279; predicted gene 13278	2,15
Gm13287; Gm13275	predicted gene 13287; predicted gene 13275	2,15
Gm13289; Gm13288	predicted gene 13289; predicted gene 13288	2,15
Nphp4	nephronophthisis 4 (juvenile) homolog (human)	2,15
Ift172	intraflagellar transport 172	2,15
Nhs	Nance-Horan syndrome (human)	2,15
Lum	lumican	2,15
4933417A18Rik	RIKEN cDNA 4933417A18 gene	2,15
Azin1	antizyme inhibitor 1	2,15
Hoxc10	homeobox C10	2,15
Tmem8	transmembrane protein 8 (five membrane-spanning domains)	2,15
Tmem217	transmembrane protein 217	2,15
Taok3	TAO kinase 3	2,16
Akr1b10	aldo-keto reductase family 1, member B10 (aldose reductase)	2,16
Tmem150a	transmembrane protein 150A	2,16
Vmn1r61	vomer nasal 1 receptor 61	2,16
Inpp4b	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type II	2,16
Thtpa; Zfhx2os	thiamine triphosphatase; zinc finger homeobox 2, opposite strand	2,16
Rnaseh2b	ribonuclease H2, subunit B	2,16
Atg14	autophagy related 14	2,16
Gm11146	predicted gene 11146 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779400]	2,16
Ift140	intraflagellar transport 140	2,16
Eif2ak2	eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2	2,16
Plekhb2	pleckstrin homology domain containing, family B (evectins) member 2	2,17
Olf1158	olfactory receptor 1158	2,17
Dnajc5	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5	2,17
Zc3h8	zinc finger CCCH type containing 8	2,17
Pdzk1ip1	PDZK1 interacting protein 1	2,17
9930104L06Rik	RIKEN cDNA 9930104L06 gene	2,17
Map7d1	MAP7 domain containing 1	2,17
Loxl3	lysyl oxidase-like 3	2,17
4933421I07Rik	RIKEN cDNA 4933421I07 gene	2,17
Tollip	toll interacting protein	2,17
Ciapin1	cytokine induced apoptosis inhibitor 1	2,17
Slf8	schlafen 8	2,17
Stat3	signal transducer and activator of transcription 3	2,17
Apex1	apurinic/aprimidinic endonuclease 1	2,17
Gm3618	predicted gene 3618 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781794]; predicted gene 3618	2,17
Slc44a4	solute carrier family 44, member 4	2,17
Itlnb	intelectin b	2,17
Olf1408	olfactory receptor 1408	2,18
Trib3	tribbles homolog 3 (Drosophila)	2,18

Zbtb5	zinc finger and BTB domain containing 5	2,18
Gnao1	guanine nucleotide binding protein, alpha O	2,18
Ccdc7b	coiled-coil domain containing 7B	2,18
Pomk	protein-O-mannose kinase	2,18
Lamp2	lysosomal-associated membrane protein 2	2,18
Fam26e	family with sequence similarity 26, member E	2,18
Cryz1	crystallin, zeta (quinone reductase)-like 1	2,18
Zfp598	zinc finger protein 598	2,18
Prg4	proteoglycan 4 (megakaryocyte stimulating factor, articular superficial zone protein)	2,19
Smyd5	SET and MYND domain containing 5	2,19
Gdf15	growth differentiation factor 15	2,19
Trip4	thyroid hormone receptor interactor 4	2,19
Ifi47; Olfr56	interferon gamma inducible protein 47; olfactory receptor 56	2,19
Tom1l2	target of myb1-like 2 (chicken)	2,19
Aspa	aspartoacylase	2,19
Nagpa	N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase	2,19
Gbp2b; Gbp5	guanylate binding protein 2b; guanylate binding protein 5	2,2
Alg2	asparagine-linked glycosylation 2 (alpha-1,3-mannosyltransferase)	2,2
Aff1	AF4/FMR2 family, member 1	2,2
Rtn2	reticulum 2 (Z-band associated protein)	2,2
Pcbp3	poly(rC) binding protein 3	2,2
Helz	helicase with zinc finger domain	2,2
Ccl9	chemokine (C-C motif) ligand 9	2,2
Numb	numb gene homolog (Drosophila)	2,2
Pde4d; Mir1904	phosphodiesterase 4D, cAMP specific; microRNA 1904	2,2
Fancc	Fanconi anemia, complementation group C	2,2
Ngly1	N-glycanase 1	2,2
Rcbtb1	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 1	2,2
Sorbs3	sorbin and SH3 domain containing 3	2,2
Dis3	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae)	2,2
Apol11b	apolipoprotein L 11b	2,2
Fap	fibroblast activation protein	2,21
3110043O21Rik	RIKEN cDNA 3110043O21 gene	2,21
Gm13305; Il11ra2; Gm2002	predicted gene 13305; interleukin 11 receptor, alpha chain 2; predicted gene 2002	2,21
Cnot4	CCR4-NOT transcription complex, subunit 4	2,21
1110032A03Rik	RIKEN cDNA 1110032A03 gene	2,21
Tnmd	tenomodulin	2,21
Slfn3	schlafen 3	2,21
Socs4	suppressor of cytokine signaling 4	2,21
Wisp1	WNT1 inducible signaling pathway protein 1	2,21
Il11ra2	interleukin 11 receptor, alpha chain 2	2,21
Il11ra2	interleukin 11 receptor, alpha chain 2	2,21
Ccdc115	coiled-coil domain containing 115	2,22
Kdsr	3-ketodihydrospingosine reductase	2,22
Ldhb	lactate dehydrogenase B	2,22
Tbc1d17	TBC1 domain family, member 17	2,22
Zfp963; Zfp866	zinc finger protein 963; zinc finger protein 866	2,22
Slu7	SLU7 splicing factor homolog (S. cerevisiae)	2,22
Tnip1	TNFAIP3 interacting protein 1	2,22
Lgals3	lectin, galactose binding, soluble 3	2,22
Rbm26; Gm17066	RNA binding motif protein 26; predicted gene 17066	2,22
Meiob	meiosis specific with OB domains	2,22
1700025F22Rik	RIKEN cDNA 1700025F22 gene	2,22
Ins16	insulin-like 6	2,22
Nans	N-acetylneuraminic acid synthase (sialic acid synthase)	2,23
Nsun7	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 7	2,23
Gm7647	predicted gene 7647	2,23
Zdhhc7	zinc finger, DHHC domain containing 7	2,23
Zfp759	zinc finger protein 759	2,23
Zfp946	zinc finger protein 946	2,23
Pla2g4a	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	2,24
Ccdc141	coiled-coil domain containing 141	2,24
Wfdc3	WAP four-disulfide core domain 3	2,24
Isg20	interferon-stimulated protein	2,24
Dync1li2	dynein, cytoplasmic 1 light intermediate chain 2	2,24
Dixdc1	DIX domain containing 1	2,24
Eif2b2	eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2 beta	2,24

Bcdin3d	BCDIN3 domain containing	2,24
Sh2d4a	SH2 domain containing 4A	2,25
Itm2a	integral membrane protein 2A	2,25
Ndel1	nuclear distribution gene E-like homolog 1 (A. nidulans)	2,25
Farp1	FERM, RhoGEF (Arhgef) and pleckstrin domain protein 1 (chondrocyte-derived)	2,25
Pick1	protein interacting with C kinase 1	2,25
H2-Q2	histocompatibility 2, Q region locus 2	2,25
Ankrd1	ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)	2,25
Phlda3	pleckstrin homology-like domain, family A, member 3	2,26
Znfx1	zinc finger, NFX1-type containing 1	2,26
Galt	galactose-1-phosphate uridylyl transferase	2,26
Rnf19b	ring finger protein 19B	2,26
Tmem120b	transmembrane protein 120B	2,26
Atp11a	ATPase, class VI, type 11A	2,26
Calml4	calmodulin-like 4	2,26
Timp1	tissue inhibitor of metalloproteinase 1	2,26
Cpeb4	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4	2,26
Pfn4	profilin family, member 4	2,26
Zfp119b	zinc finger protein 119b	2,26
Sft2d2	SFT2 domain containing 2	2,27
B4galt1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 1	2,27
Rasl11b	RAS-like, family 11, member B	2,27
Lrrc61	leucine rich repeat containing 61	2,27
Shisa5	shisa family member 5	2,27
Tyk2	tyrosine kinase 2	2,27
Fkbp11	FK506 binding protein 11	2,27
Ring1	ring finger protein 1	2,27
Emilin1	elastin microfibril interacer 1	2,28
Lrig3	leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 3	2,28
Rpp14	ribonuclease P 14 subunit	2,28
Gnl3; Snord19	guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar); small nucleolar RNA, C/D box 19	2,28
Ints6	integrator complex subunit 6	2,28
Rtp4	receptor transporter protein 4	2,28
Tmem151b	transmembrane protein 151B	2,28
Tjap1	tight junction associated protein 1	2,28
Fn1	fibronectin 1	2,29
Ecm1; Mir7014	extracellular matrix protein 1; microRNA 7014	2,29
Rbpj	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	2,29
Gpatch1	G patch domain containing 1	2,29
Fam189a1	family with sequence similarity 189, member A1	2,29
C330007P06Rik	RIKEN cDNA C330007P06 gene	2,29
Zfp433	zinc finger protein 433	2,29
Ctns	cystinosis, nephropathic	2,29
Acot2	acyl-CoA thioesterase 2	2,29
Gm5622	predicted gene 5622	2,29
Cenpj	centromere protein J	2,29
Hpse2	heparanase 2	2,29
Sec16b	SEC16 homolog B (S. cerevisiae)	2,3
Lrsam1	leucine rich repeat and sterile alpha motif containing 1	2,3
Lsm10	U7 snRNP-specific Sm-like protein LSM10	2,3
Abhd2	abhydrolase domain containing 2	2,3
Crlf1	cytokine receptor-like factor 1	2,3
Rrad	Ras-related associated with diabetes	2,3
Ncoa4	nuclear receptor coactivator 4	2,3
Dnajc3	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 3	2,3
Rnf122	ring finger protein 122	2,31
Foxf1	forkhead box F1	2,31
Igsf9b	immunoglobulin superfamily, member 9B	2,31
Slc35c1	solute carrier family 35, member C1	2,32
Lef1	lymphoid enhancer binding factor 1	2,32
Nlr5; Mir7072	NLR family, CARD domain containing 5; microRNA 7072	2,32
Hsd1l	hydroxysteroid dehydrogenase like 1	2,32
Dlx4	distal-less homeobox 4	2,32
Lxn	latexin	2,33
Ubap1	ubiquitin-associated protein 1	2,33
Trmt1	tRNA methyltransferase 1	2,33
Phf7	PHD finger protein 7	2,33
Gnpat1	glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1	2,33

Myc	myelocytomatosis oncogene	2,33
Slurp1	secreted Ly6/Plaur domain containing 1	2,33
Csad	cysteine sulfinic acid decarboxylase	2,33
Hlcs	holocarboxylase synthetase (biotin- [propionyl-Coenzyme A-carboxylase (ATP-hydrolysing)] ligase)	2,33
Lbp	lipopolysaccharide binding protein	2,34
BC028528	cDNA sequence BC028528	2,34
Zc3hc1	zinc finger, C3HC type 1	2,34
Wwp2	WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2	2,34
Cep44	centrosomal protein 44	2,34
Dand5	DAN domain family, member 5	2,34
Ddx19a	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 19a	2,34
Gulp1	GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1	2,35
Gatsl2	GATS protein-like 2	2,35
Enpp3	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3	2,35
Gltd2	glycosyltransferase 8 domain containing 2	2,35
Nat9	N-acetyltransferase 9 (GCN5-related, putative)	2,35
Ccdc25	coiled-coil domain containing 25	2,35
Gm14139	predicted gene 14139	2,36
Aptx	aprataxin	2,36
Prkaa2	protein kinase, AMP-activated, alpha 2 catalytic subunit	2,36
Fkbp14	FK506 binding protein 14	2,36
Olf961	olfactory receptor 961	2,36
Spin2f	spindlin family, member 2F [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780958]; spindlin family, member 2F	2,36
Irgm1	immunity-related GTPase family M member 1	2,36
Cct6b	chaperonin containing Tcp1, subunit 6b (zeta)	2,36
Mettl6	methyltransferase like 6	2,36
Ccser2	coiled-coil serine rich 2	2,36
Gpha2	glycoprotein hormone alpha 2	2,36
Dnm1	dynamin 1	2,37
Slc44a1	solute carrier family 44, member 1	2,37
Gm7682	predicted gene 7682 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779756]; predicted gene 7682	2,37
Myadm	myeloid-associated differentiation marker	2,37
Mrps31	mitochondrial ribosomal protein S31	2,37
Armxc1	armadillo repeat containing, X-linked 1	2,37
Smg6	Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans)	2,37
Nos2	nitric oxide synthase 2, inducible	2,37
Wars	tryptophanyl-tRNA synthetase	2,37
Slc25a30	solute carrier family 25, member 30	2,37
Ccdc191	coiled-coil domain containing 191	2,37
Flywch1	FLYWCH-type zinc finger 1	2,37
H2-K1	histocompatibility 2, K1, K region	2,37
Mospd3	motile sperm domain containing 3	2,38
Jup	junction plakoglobin	2,38
H3f3b	H3 histone, family 3B	2,38
Pdlim7; Mir6945	PDZ and LIM domain 7; microRNA 6945	2,38
Bin3	bridging integrator 3	2,38
Mbnl2	muscleblind-like 2	2,38
Cdh6	cadherin 6	2,38
Hc	hemolytic complement	2,39
Pdgfc	platelet-derived growth factor, C polypeptide	2,39
Fsd1l	fibronectin type III and SPRY domain containing 1-like	2,39
Atp6v1g1	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit G1	2,39
Gm13248	predicted gene 13248 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3713585]; predicted gene 13248	2,39
Fkbp15	FK506 binding protein 15	2,39
Gm13139; Znf41-ps	predicted gene 13139; ZNF41, pseudogene	2,39
Eps8l2	EPS8-like 2	2,39
Cask	calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family)	2,39
Slc36a1	solute carrier family 36 (proton/amino acid symporter), member 1	2,39
Snap47	synaptosomal-associated protein, 47	2,39
Nr1d1	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1	2,39
Mlh3	mutL homolog 3 (E coli)	2,39
Dcp1a	DCP1 decapping enzyme homolog A (S. cerevisiae)	2,39
2410131K14Rik	RIKEN cDNA 2410131K14 gene	2,4
Fam46d	family with sequence similarity 46, member D	2,4
Nr1h4	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4	2,4
Vcl	vinculin	2,4

Trim35	tripartite motif-containing 35	2,4
Kctd12; Mir5130	potassium channel tetramerisation domain containing 12; microRNA 5130	2,4
Fmn2	formin 2	2,41
Fzd1	frizzled homolog 1 (Drosophila)	2,41
Prkg2	protein kinase, cGMP-dependent, type II	2,41
P3h2	prolyl 3-hydroxylase 2	2,41
Taf1a	TATA box binding protein (Tbp)-associated factor, RNA polymerase I, A	2,42
Slc24a3	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 3	2,42
Snai1	snail family zinc finger 1	2,42
Fln	folliculin	2,42
Atxn7	ataxin 7	2,42
Ctso	cathepsin O	2,43
Nipsnap3b	nipsnap homolog 3B (C. elegans)	2,43
Stbd1	starch binding domain 1	2,43
Zfp239	zinc finger protein 239	2,43
Parp11	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 11	2,43
Atxn2l	ataxin 2-like	2,43
Gm7903	predicted gene 7903	2,43
Trim25	tripartite motif-containing 25	2,43
Rdh12	retinol dehydrogenase 12	2,43
Dock5	dedicator of cytokinesis 5	2,43
Ankrd44	ankyrin repeat domain 44	2,44
Clec4a2	C-type lectin domain family 4, member a2	2,44
Sspn	sarcospan	2,44
Lrrc51	leucine rich repeat containing 51	2,44
Pias4	protein inhibitor of activated STAT 4	2,44
Gm2832	predicted gene 2832 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3781004]	2,44
Npr3	natriuretic peptide receptor 3	2,44
Vmn1r225	vomeroneasal 1 receptor 225	2,44
Rnd3	Rho family GTPase 3	2,45
Gm5935	predicted gene 5935	2,45
Tbc1d10a	TBC1 domain family, member 10a	2,45
Natd1	N-acetyltransferase domain containing 1	2,45
App	amyloid beta (A4) precursor protein	2,45
Kdm4c	lysine (K)-specific demethylase 4C	2,46
Klf4	Kruppel-like factor 4 (gut)	2,46
C1ra	complement component 1, r subcomponent A	2,46
Amacr	alpha-methylacyl-CoA racemase	2,46
H1f0	H1 histone family, member 0	2,46
Dusp2	dual specificity phosphatase 2	2,47
Slc23a2	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	2,47
Gyg	glycogenin	2,47
Plekhn1	pleckstrin homology domain containing, family N member 1	2,47
Malsu1	mitochondrial assembly of ribosomal large subunit 1	2,47
Rcn3	reticulocalbin 3, EF-hand calcium binding domain	2,47
Ttc12	tetratricopeptide repeat domain 12	2,47
Acrv1b	activin A receptor, type 1B	2,47
Ifit1b2	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 1B like 2	2,47
Stau2	staufer (RNA binding protein) homolog 2 (Drosophila)	2,48
Vps39	vacuolar protein sorting 39 (yeast)	2,48
Gbp8	guanylate-binding protein 8	2,48
Tnpo2	transportin 2 (importin 3, karyopherin beta 2b)	2,48
Derl3	Der1-like domain family, member 3	2,48
Adh7	alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide	2,49
Nmnat3	nicotinamide nucleotide adenyltransferase 3	2,49
Thbs2	thrombospondin 2	2,49
Ncbp1	nuclear cap binding protein subunit 1	2,5
Atoh8	atonal homolog 8 (Drosophila)	2,5
Nfe2l1	nuclear factor, erythroid derived 2,-like 1	2,5
Mpp2	membrane protein, palmitoylated 2 (MAGUK p55 subfamily member 2)	2,5
D16Ert472e	DNA segment, Chr 16, ERATO Doi 472, expressed	2,5
Neu1	neuraminidase 1	2,5
Paqr7	progesterone and adipoQ receptor family member VII	2,51
Hgs	HGF-regulated tyrosine kinase substrate	2,51
Dmtn	dematin actin binding protein	2,51
Mycbp2	MYC binding protein 2	2,51
Vps37c	vacuolar protein sorting 37C (yeast)	2,51
Ap3m2	adaptor-related protein complex 3, mu 2 subunit	2,52
Gm5934	predicted gene 5934	2,52
Gm17768	predicted gene, 17768	2,53

Micu3	mitochondrial calcium uptake family, member 3	2,53
Lmo7	LIM domain only 7	2,53
Slc39a7	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 7	2,53
Arhgef2	rho/rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 2	2,54
Olf947-ps1	olfactory receptor 947, pseudogene 1	2,54
Rec114	REC114 meiotic recombination protein	2,54
Gm8267	predicted gene 8267	2,54
Sh3gl3	SH3-domain GRB2-like 3	2,55
Cog3	component of oligomeric golgi complex 3	2,55
Gsdmc4	gasdermin C4	2,55
Ccdc173	coiled-coil domain containing 173	2,56
Dctn3	dynactin 3	2,56
Vmn1r112	vomer nasal 1 receptor 112	2,56
Vmn1r157	vomer nasal 1 receptor 157	2,56
Synj2	synaptojanin 2	2,56
Spink10	serine peptidase inhibitor, Kazal type 10	2,56
Meig1	meiosis expressed gene 1	2,57
Rbm18	RNA binding motif protein 18	2,57
Pon2	paraoxonase 2	2,57
Tspan12	tetraspanin 12	2,57
Thap1	THAP domain containing, apoptosis associated protein 1	2,57
Xab2	XPA binding protein 2	2,57
Ifi2712a	interferon, alpha-inducible protein 27 like 2A	2,57
Zfp346	zinc finger protein 346	2,57
Gdnf	glial cell line derived neurotrophic factor	2,57
Ccdc169	coiled-coil domain containing 169	2,57
Trim30e-ps1	tripartite motif-containing 30E, pseudogene 1	2,58
Sec24c	Sec24 related gene family, member C (S. cerevisiae)	2,58
Ly6a	lymphocyte antigen 6 complex, locus A	2,58
Ets2	E26 avian leukemia oncogene 2, 3 domain; E26 avian leukemia oncogene 2, 3' domain	2,58
Rhbdd1	rhomboid domain containing 1	2,59
Plxn4	plexin A4	2,59
Gm5725	predicted gene 5725	2,59
Gm5725; Gm8720	predicted gene 5725; predicted gene 8720	2,59
Chid1	chitinase domain containing 1	2,59
Ifi35	interferon-induced protein 35	2,59
Dnaic2	dynein, axonemal, intermediate chain 2	2,59
Zmynd8	zinc finger, MYND-type containing 8	2,6
Tcam1	testicular cell adhesion molecule 1	2,6
Hhip1	hedgehog interacting protein-like 1	2,6
Nedd4l	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 4-like	2,6
Nub1	negative regulator of ubiquitin-like proteins 1	2,61
Synrg	synergin, gamma	2,61
Zfp740	zinc finger protein 740	2,61
Pippr4	phospholipid phosphatase related 4	2,62
Hoxa9; Mir196b	homeobox A9; microRNA 196b	2,62
Atp6v1b2	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit B2	2,62
Ier2	immediate early response 2	2,62
Psmc2	proteasome (prosome, macropain) activator subunit 2 (PA28 beta)	2,62
Acot8	acyl-CoA thioesterase 8	2,63
Gm12942; Zmym6	predicted gene 12942; zinc finger, MYM-type 6	2,63
Adgrg1	adhesion G protein-coupled receptor G1	2,63
Tmem191c	transmembrane protein 191C	2,63
Pim1	proviral integration site 1	2,63
Pax3	paired box 3	2,64
Ankef1; BC034902	ankyrin repeat and EF-hand domain containing 1; cDNA sequence BC034902	2,65
Gm6121	predicted gene 6121	2,65
Slc38a6	solute carrier family 38, member 6	2,65
Gm12794	predicted gene 12794	2,66
Tnc	tenascin C	2,66
Syce2	synaptonemal complex central element protein 2	2,66
Nrn1l; Edc4	neuritin 1-like; enhancer of mRNA decapping 4	2,66
Fbxl3	F-box and leucine-rich repeat protein 3	2,66
Nmi	N-myc (and STAT) interactor	2,67
Kptn	kaptein	2,67
Lonrf3	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 3	2,67
Daam1	dishevelled associated activator of morphogenesis 1	2,67

Plek2	pleckstrin 2	2,67
Fbn1	fibrillin 1	2,68
Vmn1r139; Vmn1r132	vomeronasal 1 receptor 139; vomeronasal 1 receptor 132	2,68
Vmn1r132; Vmn1r139	vomeronasal 1 receptor 132; vomeronasal 1 receptor 139	2,68
Vmn1r129	vomeronasal 1 receptor 129	2,68
Timd2	T cell immunoglobulin and mucin domain containing 2	2,68
Gga3	golgi associated, gamma adaptin ear containing, ARF binding protein 3	2,68
Vdr	vitamin D receptor	2,68
Glipr2	GLI pathogenesis-related 2	2,69
Slc22a21	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 21	2,69
BC003331	cDNA sequence BC003331	2,7
Prnd; Prnp; Prn	prion protein dublet; prion protein; prion protein gene complex	2,7
Runx1t1	runt-related transcription factor 1; translocated to, 1 (cyclin D-related)	2,7
Idua	iduronidase, alpha-L-	2,7
Samd9l	sterile alpha motif domain containing 9-like	2,7
Sntb2	syntrophin, basic 2	2,7
Il15	interleukin 15	2,7
Eml5	echinoderm microtubule associated protein like 5	2,7
Abcc4	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4	2,7
Tns1	tensin 1	2,71
Ier5	immediate early response 5	2,71
Snx30	sorting nexin family member 30	2,71
Hyi	hydroxypyruvate isomerase homolog (E. coli)	2,71
Smap2	small ArfGAP 2	2,71
Gm4836; Gm10486	predicted gene 4836; predicted gene 10486	2,71
Olf1r1372-ps1	olfactory receptor 1372, pseudogene 1	2,71
Acot4	acyl-CoA thioesterase 4	2,71
Slc25a13	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, adenine nucleotide translocator), member 13	2,72
Camkk1	calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 1, alpha	2,72
Polk	polymerase (DNA directed), kappa	2,72
Ccdc122	coiled-coil domain containing 122	2,72
P2rx3	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 3	2,73
Cxcl9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9	2,73
Zfp82	zinc finger protein 82	2,73
Plcb1	phospholipase C, beta 1	2,75
Tmem209	transmembrane protein 209	2,75
Itfg2	integrin alpha FG-GAP repeat containing 2	2,75
Adcy7	adenylate cyclase 7	2,75
Kbtbd7	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 7	2,75
Setdb2; Phf11c; Phf11d	SET domain, bifurcated 2; PHD finger protein 11C; PHD finger protein 11D	2,75
Vmn1r229	vomeronasal 1 receptor 229	2,75
Gm6351	predicted gene 6351 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647817]; predicted gene 6351	2,76
Gm7982	predicted gene 7982 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3648891]; predicted gene 7982	2,76
Atf7ip	activating transcription factor 7 interacting protein	2,76
Pibf1	progesterone immunomodulatory binding factor 1	2,76
Cmb1	carboxymethylenebutenolidase-like (Pseudomonas)	2,76
Fam105a	family with sequence similarity 105, member A	2,76
Flt3l	FMS-like tyrosine kinase 3 ligand	2,77
Npy1r	neuropeptide Y receptor Y1	2,77
Ddit3	DNA-damage inducible transcript 3	2,77
Gm4952	predicted gene 4952	2,78
Btdb19	BTB (POZ) domain containing 19	2,79
Zfp521	zinc finger protein 521	2,79
Amy1	amylase 1, salivary	2,8
Trim14	tripartite motif-containing 14	2,8
Bpgm	2,3-bisphosphoglycerate mutase	2,8
N6amt2	N-6 adenine-specific DNA methyltransferase 2 (putative)	2,8
Nov	nephroblastoma overexpressed gene	2,8
Gm8909	predicted gene 8909	2,8
Creb3	cAMP responsive element binding protein 3	2,81
Pknox2	Pbx/knotted 1 homeobox 2	2,81
Dusp22	dual specificity phosphatase 22	2,81
Rnf20	ring finger protein 20	2,82
Stk40	serine/threonine kinase 40	2,82
Irf7	interferon regulatory factor 7	2,82
Arhgef28	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 28	2,82
Synpr	synaptoporin	2,82

Parp9	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 9	2,82
Repin1	replication initiator 1	2,83
C1rb	complement component 1, r subcomponent B	2,83
Herpud1	homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1	2,83
Arf2	ADP-ribosylation factor 2	2,83
Swf1	SWT1 RNA endoribonuclease homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	2,84
Rfx5	regulatory factor X, 5 (influences HLA class II expression)	2,84
Tmem106a	transmembrane protein 106A	2,84
Nudt13	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 13	2,84
Trp53inp1	transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1	2,85
Rin1	Ras and Rab interactor-like	2,85
Armc7	armadillo repeat containing 7	2,85
Mr1	major histocompatibility complex, class I-related	2,86
Ikbkap	inhibitor of kappa light polypeptide enhancer in B cells, kinase complex-associated protein	2,86
Plxnd1	plexin D1	2,86
Gm3604	predicted gene 3604	2,86
Pim3	proviral integration site 3	2,86
Daxx	Fas death domain-associated protein	2,86
Tbrg1	transforming growth factor beta regulated gene 1	2,87
Pxk	PX domain containing serine/threonine kinase	2,87
Ghitm	growth hormone inducible transmembrane protein	2,87
Olf1189	olfactory receptor 1189	2,89
Rusc2	RUN and SH3 domain containing 2	2,89
Lpcat2	lysophosphatidylcholine acyltransferase 2	2,89
Ccl8	chemokine (C-C motif) ligand 8	2,89
Jarid2	jumonji, AT rich interactive domain 2	2,89
Elmod2	ELMO/CED-12 domain containing 2	2,9
Fam13c	family with sequence similarity 13, member C	2,9
Specc1	sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1	2,9
1500012F01Rik; Snord12	RIKEN cDNA 1500012F01 gene; small nucleolar RNA, C/D box 12	2,91
Cyb561d1	cytochrome b-561 domain containing 1	2,91
Sema3b	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3B	2,91
Prr13	proline rich 13	2,91
Gm9913	predicted gene 9913 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642395]	2,92
Hdac10	histone deacetylase 10	2,92
Mib2	mindbomb homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	2,93
Ccl7	chemokine (C-C motif) ligand 7	2,93
Lmbrd1	LMBR1 domain containing 1	2,94
Sp100	nuclear antigen Sp100	2,94
Lhpp	phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase	2,94
Pnp	purine-nucleoside phosphorylase	2,94
Oas1b	2-5 oligoadenylate synthetase 1B; 2'-5' oligoadenylate synthetase 1B	2,95
Zbtb38; E030011O05Rik	zinc finger and BTB domain containing 38; RIKEN cDNA E030011O05 gene	2,96
Snx18	sorting nexin 18	2,96
Gpr176	G protein-coupled receptor 176	2,97
Slc1a6	solute carrier organic anion transporter family, member 1a6	2,97
Socs2	suppressor of cytokine signaling 2	2,97
Kcnk5	potassium channel, subfamily K, member 5	2,97
Clip4	CAP-GLY domain containing linker protein family, member 4	2,97
Stk19	serine/threonine kinase 19	2,97
Gne	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	2,98
Arv1	ARV1 homolog (yeast)	2,98
Cst13	cystatin 13	2,99
Zfp605	zinc finger protein 605	2,99
Nfu1	NFU1 iron-sulfur cluster scaffold homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	2,99
Sardh	sarcosine dehydrogenase	3
Zyx	zyxin	3
Traf1	TNF receptor-associated factor 1	3,01
Agk	acylglycerol kinase	3,01
Zfp78	zinc finger protein 78	3,01
Parp12	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 12	3,03
Dhx34	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 34	3,03
Tsc22d1	TSC22 domain family, member 1	3,03
Adamts4	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 4	3,04
Cnppd1	cyclin Pas1/PHO80 domain containing 1	3,04

Gripap1	GRIP1 associated protein 1	3,04
Akr1c12	aldo-keto reductase family 1, member C12	3,06
Samd4	sterile alpha motif domain containing 4	3,06
Gtpbp2	GTP binding protein 2	3,06
Tapbp	TAP binding protein	3,06
Usb1	U6 snRNA biogenesis 1	3,07
Elf1	E74-like factor 1	3,07
Rab2b	RAB2B, member RAS oncogene family	3,07
Ypel5	yippee-like 5 (Drosophila)	3,08
Crebrf	CREB3 regulatory factor	3,1
Rgs7	regulator of G protein signaling 7	3,11
Thbs3	thrombospondin 3	3,11
Sh3bp2	SH3-domain binding protein 2	3,11
Mrgpre	MAS-related GPR, member E	3,11
Cyb5r1	cytochrome b5 reductase 1	3,12
Acvr2a	activin receptor IIA	3,12
Negr1	neuronal growth regulator 1	3,12
Spn	sialophorin	3,12
Trim47	tripartite motif-containing 47	3,12
Lmbr1l	limb region 1 like	3,12
Mmp14	matrix metalloproteinase 14 (membrane-inserted)	3,13
Slc9b1	solute carrier family 9, subfamily B (NHA1, cation proton antiporter 1), member 1	3,14
Elmo1	engulfment and cell motility 1	3,14
Rbm43	RNA binding motif protein 43	3,15
Acsbg1	acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1	3,15
Dtx3l	deltex 3-like (Drosophila)	3,15
Gm4955	predicted gene 4955 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3646410]; predicted gene 4955	3,16
H2-Q7; H2-Q9	histocompatibility 2, Q region locus 7; histocompatibility 2, Q region locus 9	3,16
Myo1h	myosin 1H	3,17
Kcnt2	potassium channel, subfamily T, member 2	3,18
Ppp1r9a	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 9A	3,18
Slco1a5	solute carrier organic anion transporter family, member 1a5	3,18
Gm14632; Gm10486	predicted gene 14632; predicted gene 10486	3,19
Akr1c14	aldo-keto reductase family 1, member C14	3,19
Syt11	synaptotagmin XI	3,2
Gm904	predicted gene 904	3,21
Naip2	NLR family, apoptosis inhibitory protein 2	3,21
H2-M3	histocompatibility 2, M region locus 3	3,21
H2-T10	histocompatibility 2, T region locus 10	3,21
Abi3	ABI gene family, member 3	3,22
Gadd45a	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha	3,23
Apol10b	apolipoprotein L 10B	3,23
Tnfrsf1b	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1b	3,24
Mdp1	magnesium-dependent phosphatase 1	3,24
Tank	TRAF family member-associated Nf-kappa B activator	3,25
Gstm2	glutathione S-transferase, mu 2	3,25
Cass4	Cas scaffolding protein family member 4	3,26
Pitx2	paired-like homeodomain transcription factor 2	3,26
Slc38a7	solute carrier family 38, member 7	3,26
Polr3d	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide D	3,26
Gm6346	PREDICTED: predicted gene 6346 (Gm6346), mRNA.	3,27
Prkd2	protein kinase D2	3,27
Prickle1	prickle homolog 1 (Drosophila)	3,27
Klf7	Kruppel-like factor 7 (ubiquitous)	3,28
Csprs	component of Sp100-rs	3,3
Tgfb2	transforming growth factor, beta 2	3,3
Gm10230; Gm10147; Gm14632; Gm10096; Gm10058; Gm14819; Gm10486; Gm2092; ENSMUSG00000073257	predicted gene 10230 (Gm10230), mRNA.; predicted gene 10147 (Gm10147), mRNA.; predicted gene 14632 (Gm14632), mRNA.; predicted gene 10096 (Gm10096), mRNA.; predicted gene 10058 (Gm10058), mRNA.; predicted gene 10486 (Gm10486), mRNA.; predicted gene 14819 (Gm14819), mRNA.; predicted gene 2092 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3780259]; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:74306 IMAGE:6774630), complete cds.; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:107294 IMAGE:6773503), complete cds.; predicted gene, ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:118206 IMAGE:6774523), complete cds.; predicted gene,	3,3

	ENSMUSG00000073257, mRNA (cDNA clone MGC:118207 IMAGE:30916030), complete cds.	
Gm14632; Gm10058; Gm10486	predicted gene 14632; predicted gene 10058; predicted gene 10486	3,3
Gm10147; Gm10486	predicted gene 10147; predicted gene 10486	3,3
Gm10488; Gm10487; Gm10096; Gm10486	predicted gene 10488; predicted gene 10487; predicted gene 10096; predicted gene 10486	3,3
Gm10487; Gm10486	predicted gene 10487; predicted gene 10486	3,3
Angpt1	angiopoietin 1	3,3
C1s1	complement component 1, s subcomponent 1	3,31
Gm10486; Gm14819; Gm10488	predicted gene 10486; predicted gene 14819; predicted gene 10488	3,31
Zfp219	zinc finger protein 219	3,31
Cyp2c55	cytochrome P450, family 2, subfamily c, polypeptide 55	3,31
Smpd2	sphingomyelin phosphodiesterase 2, neutral	3,32
Zkscan8	zinc finger with KRAB and SCAN domains 8	3,32
Tmem63a	transmembrane protein 63a	3,33
Slc35b4	solute carrier family 35, member B4	3,33
Mvp	major vault protein	3,33
Dclk2	doublecortin-like kinase 2	3,34
Agt	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	3,34
H2-Q5	histocompatibility 2, Q region locus 5	3,34
Ccdc120	coiled-coil domain containing 120	3,35
Slc6a9	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	3,37
Fbxw17	F-box and WD-40 domain protein 17	3,37
Fam46a	family with sequence similarity 46, member A	3,38
Gm5168	predicted gene 5168	3,38
Plscr2	phospholipid scramblase 2	3,39
Polr3a	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide A	3,39
Dagla	diacylglycerol lipase, alpha	3,39
Klf10	Kruppel-like factor 10	3,41
Lypd1	Ly6/Plaur domain containing 1	3,42
1810032O08Rik; Snord1b; Snord1c; Snord1a	RIKEN cDNA 1810032O08 gene; small nucleolar RNA, C/D box 1B; small nucleolar RNA, C/D box 1C; small nucleolar RNA, C/D box 1A	3,42
Parp4	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 4	3,42
Mid1ip1	Mid1 interacting protein 1 (gastrulation specific G12-like (zebrafish))	3,43
Gm10147; Gm10096; Gm10486; Gm10488	predicted gene 10147; predicted gene 10096; predicted gene 10486; predicted gene 10488	3,43
Trim6	tripartite motif-containing 6	3,44
Nfkbie	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, epsilon	3,44
Ak1	adenylate kinase 1	3,45
Acad12	acyl-Coenzyme A dehydrogenase family, member 12	3,46
Pik3r5	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 5, p101	3,47
Letmd1	LETM1 domain containing 1	3,48
Psmb8	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 8 (large multifunctional peptidase 7)	3,48
Ptn	pleiotrophin	3,49
Gpr149	G protein-coupled receptor 149	3,5
Plekha2	pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	3,5
Klf12	Kruppel-like factor 12	3,5
Prr19	proline rich 19	3,52
Prune2	prune homolog 2 (Drosophila)	3,52
Ifit1bl1	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 1B like 1	3,52
Isg15	ISG15 ubiquitin-like modifier	3,53
P2rx7	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7	3,53
Hmox1	heme oxygenase 1	3,53
Arap2	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2	3,54
Junb	jun B proto-oncogene	3,54
Birc2	baculoviral IAP repeat-containing 2	3,54
Gm2012	predicted gene 2012	3,54
Cep41	centrosomal protein 41	3,56
Pon3	paraoxonase 3	3,57
Cln5	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5	3,57
Tob2	transducer of ERBB2, 2	3,59
Tuba4a	tubulin, alpha 4A	3,6
AA415398	expressed sequence AA415398	3,6
Palld	palladin, cytoskeletal associated protein	3,6

Mecr	mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase	3,62
Gm5798	predicted gene 5798 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779524]	3,63
Helz2	helicase with zinc finger 2, transcriptional coactivator	3,64
Lima1	LIM domain and actin binding 1	3,64
Sgsm1	small G protein signaling modulator 1	3,65
Phf11a	PHD finger protein 11A	3,65
Arhgef3	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3	3,66
Mdfic	MyoD family inhibitor domain containing	3,67
Tcn2	transcobalamin 2	3,67
Lgals3bp	lectin, galactoside-binding, soluble, 3 binding protein	3,67
Gch1	GTP cyclohydrolase 1	3,67
Cpt1c	carnitine palmitoyltransferase 1c	3,68
Lif	leukemia inhibitory factor	3,69
Nnmt	nicotinamide N-methyltransferase	3,7
Rhob	ras homolog gene family, member B	3,7
Cyp1b1	cytochrome P450, family 1, subfamily b, polypeptide 1	3,7
Ogn	osteoglycin	3,73
Naip6; Naip7	NLR family, apoptosis inhibitory protein 6; NLR family, apoptosis inhibitory protein 7	3,73
Col5a1	collagen, type V, alpha 1	3,75
Batf2	basic leucine zipper transcription factor, ATF-like 2	3,75
Rgs2	regulator of G-protein signaling 2	3,77
Rin2	Ras and Rab interactor 2	3,77
Nutm1	NUT midline carcinoma, family member 1	3,77
Akna	AT-hook transcription factor	3,77
Tanc2	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 2	3,77
Cyp4f16	cytochrome P450, family 4, subfamily f, polypeptide 16	3,77
Ecscr	endothelial cell surface expressed chemotaxis and apoptosis regulator	3,77
Irf1	interferon regulatory factor 1	3,78
Scrn1	secernin 1	3,81
Slitrk5	SLIT and NTRK-like family, member 5	3,81
Gca	granulocystin	3,84
Tlr3	toll-like receptor 3	3,84
Clip3	CAP-GLY domain containing linker protein 3	3,85
Cntnap4	contactin associated protein-like 4	3,85
Psme2b	protease (prosome, macropain) activator subunit 2B	3,85
1700048O20Rik	RIKEN cDNA 1700048O20 gene	3,86
Eqtn	equatorin, sperm acrosome associated	3,87
Car6	carbonic anhydrase 6	3,9
Omd	osteomodulin	3,9
Tcp11x2	t-complex 11 family, X-linked 2	3,92
Cdkn1a	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	3,92
Napb	N-ethylmaleimide sensitive fusion protein attachment protein beta	3,94
Gm10230; Gm10486	predicted gene 10230; predicted gene 10486	3,94
Ms4a4d	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4D	3,94
H2-Q4	histocompatibility 2, Q region locus 4	3,95
Egr2	early growth response 2	3,96
Akr1c13	aldo-keto reductase family 1, member C13	3,96
Sh3bp5	SH3-domain binding protein 5 (BTK-associated)	3,96
Zfp870	zinc finger protein 870	3,96
Ube2h	ubiquitin-conjugating enzyme E2H	3,98
Psmb10	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 10	3,98
Cox6a2	cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 2	3,99
Tap2	transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	4
Lrrtm4	leucine rich repeat transmembrane neuronal 4	4,01
Gm4836; Gm10486	predicted gene 4836; predicted gene 10486	4,01
Cd74; Mir5107	CD74 antigen (invariant polypeptide of major histocompatibility complex, class II antigen-associated); microRNA 5107	4,02
Csprs	component of Sp100-rs	4,03
Id2	inhibitor of DNA binding 2	4,03
Gcnt1	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	4,03
Gpt2	glutamic pyruvate transaminase (alanine aminotransferase) 2	4,05
Gm1993	predicted gene 1993	4,05
Robo2	roundabout homolog 2 (Drosophila)	4,05
Cx3cl1	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	4,06
Ndr1	N-myc downstream regulated gene 1	4,06
Rbp1	retinol binding protein 1, cellular	4,08
Fam20a	family with sequence similarity 20, member A	4,08
Slamf8	SLAM family member 8	4,09
Otub2	OTU domain, ubiquitin aldehyde binding 2	4,09

Mb21d1	Mab-21 domain containing 1	4,11
Akap6	A kinase (PRKA) anchor protein 6	4,11
H2-T22; H2-T9	histocompatibility 2, T region locus 22; histocompatibility 2, T region locus 9	4,11
Des	desmin	4,13
Ttyh2	tweety homolog 2 (Drosophila)	4,13
Psmb9	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 9 (large multifunctional peptidase 2)	4,13
Oasl2	2-5 oligoadenylate synthetase-like 2; 2'-5' oligoadenylate synthetase-like 2	4,14
Slc7a2	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 2	4,14
Rspo3	R-spondin 3	4,15
Dusp8	dual specificity phosphatase 8	4,16
Plat	plasminogen activator, tissue	4,17
Glb1l	galactosidase, beta 1-like	4,19
Pqlc2	PQ loop repeat containing 2	4,19
Id3	inhibitor of DNA binding 3	4,2
Gm21836	predicted gene, 21836 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5434000]	4,2
Parp14	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 14	4,21
Gm7995	predicted gene 7995 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779776]	4,22
Cryab	crystallin, alpha B	4,23
Spon2	spondin 2, extracellular matrix protein	4,24
Cpeb1	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1	4,25
Uba7	ubiquitin-like modifier activating enzyme 7	4,27
Tlr1	toll-like receptor 1	4,28
Csrp1	cysteine and glycine-rich protein 1	4,37
Tor3a	torsin family 3, member A	4,38
Casp12	caspase 12	4,38
Pramef12	PRAME family member 12	4,39
Pdxk	pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	4,39
Chac1	ChaC, cation transport regulator 1	4,4
Xylt1	xylosyltransferase 1	4,4
Il18	interleukin 18	4,4
Gm10378	predicted gene 10378 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704430]	4,4
Calcoco1	calcium binding and coiled coil domain 1	4,41
Alkbh3	alkB, alkylation repair homolog 3 (E. coli)	4,42
Errfi1	ERBB receptor feedback inhibitor 1	4,42
Trim30c	tripartite motif-containing 30C	4,45
Has2	hyaluronan synthase 2	4,45
Oas1g	2-5 oligoadenylate synthetase 1G	4,49
Ly6c1	lymphocyte antigen 6 complex, locus C1	4,5
Ifi203	interferon activated gene 203	4,52
Naalad2	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2	4,53
Pnpo	pyridoxine 5-phosphate oxidase; pyridoxine 5'-phosphate oxidase	4,53
Ciart	circadian associated repressor of transcription	4,54
Gpr39	G protein-coupled receptor 39	4,55
Il2rg	interleukin 2 receptor, gamma chain	4,58
Gm5431	predicted gene 5431	4,58
Stat1	signal transducer and activator of transcription 1	4,59
Casp4	caspase 4, apoptosis-related cysteine peptidase	4,6
Syt1	synaptotagmin I	4,61
Rnd1	Rho family GTPase 1	4,63
Gbp11	guanylate binding protein 11	4,64
Csprs	component of Sp100-rs	4,65
Abcb6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6	4,66
Gm10486	predicted gene 10486	4,68
Pdlim5	PDZ and LIM domain 5	4,7
Iigp1	interferon inducible GTPase 1	4,7
Dhx58	DEXH (Asp-Glu-X-His) box polypeptide 58	4,73
Apba1	amyloid beta (A4) precursor protein binding, family A, member 1	4,74
Gm4951	predicted gene 4951	4,76
Stat2	signal transducer and activator of transcription 2	4,78
Hid1	HID1 domain containing	4,78
Gm10553	predicted gene 10553 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642178]	4,82
Trafd1	TRAF type zinc finger domain containing 1	4,85
Pla1a	phospholipase A1 member A	4,87
H2-L; H2-D1	histocompatibility 2, D region locus L; histocompatibility 2, D region locus 1	4,93
Lcn2	lipocalin 2	4,95
Oas3	2-5 oligoadenylate synthetase 3; 2'-5' oligoadenylate synthetase 3	4,96

Pla2g7	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	4,96
Ptpn3	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	4,97
Tnfaip3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	4,98
Slx	Sycp3 like X-linked	4,99
Tnfaip6	tumor necrosis factor alpha induced protein 6	5
Gbp9	guanylate-binding protein 9	5,08
AA467197; Mir147	expressed sequence AA467197; microRNA 147	5,09
Hsh2d	hematopoietic SH2 domain containing	5,09
Tdrd7	tudor domain containing 7	5,1
Trim12c	tripartite motif-containing 12C	5,13
Irf9	interferon regulatory factor 9	5,14
AI607873	expressed sequence AI607873	5,15
Ddx60	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 60	5,17
Zbp1	Z-DNA binding protein 1	5,18
Pipp3	phospholipid phosphatase 3	5,18
Mir675; H19	microRNA 675; H19, imprinted maternally expressed transcript	5,19
Krt222	keratin 222	5,2
Acy3	aspartoacylase (aminoacylase) 3	5,2
Gbp7	guanylate binding protein 7	5,21
Gm16405	predicted gene 16405	5,21
Gm5169	predicted gene 5169	5,24
Ube2l6	ubiquitin-conjugating enzyme E2L 6	5,25
Gm16404	predicted gene 16404	5,27
Wnt5a	wingless-type MMTV integration site family, member 5A	5,29
Ptgr2	prostaglandin reductase 2	5,33
Cd80	CD80 antigen	5,33
Mmp2	matrix metalloproteinase 2	5,34
Tap1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	5,35
Gm4788	predicted gene 4788	5,38
Mndal	myeloid nuclear differentiation antigen like	5,42
Apo19b	apolipoprotein L 9b	5,45
Gm14625	predicted gene 14625	5,5
Sar1b	SAR1 gene homolog B (<i>S. cerevisiae</i>)	5,56
Wisp2	WNT1 inducible signaling pathway protein 2	5,57
Letm2	leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 2	5,58
Gm16430	predicted gene 16430	5,58
Gm16405; Gm16430	predicted gene 16405; predicted gene 16430	5,58
Gm16405	predicted gene 16405	5,58
Gm16405	predicted gene 16405	5,58
Gm16405	predicted gene 16405	5,58
Gm16405	predicted gene 16405	5,58
Rhbdf2	rhomboid 5 homolog 2 (<i>Drosophila</i>)	5,66
Trim5	tripartite motif-containing 5	5,67
Postn	periostin, osteoblast specific factor	5,7
Gm13157	predicted gene 13157	5,74
Picb4	phospholipase C, beta 4	5,77
Zfp423	zinc finger protein 423	5,8
Gng10	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 10	5,88
Rnasel	ribonuclease L (2, 5-oligoisoadenylate synthetase-dependent); ribonuclease L (2', 5'-oligoisoadenylate synthetase-dependent)	5,91
Aqp1	aquaporin 1	5,97
Herc6	hect domain and RLD 6	5,98
Ptprj	protein tyrosine phosphatase, receptor type, J	5,99
Trim30d	tripartite motif-containing 30D	6,01
Itgbl1	integrin, beta-like 1	6,02
Rgp1	RGP1 retrograde golgi transport homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	6,06
Cd274	CD274 antigen	6,06
Msi1	musashi RNA-binding protein 1	6,1
Slc15a5	solute carrier family 15, member 5	6,1
Nlrp4e	NLR family, pyrin domain containing 4E	6,12
9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	6,14
Aspn	asporin	6,14
Gem	GTP binding protein (gene overexpressed in skeletal muscle)	6,16
9930111J21Rik1; 9930111J21Rik2	RIKEN cDNA 9930111J21 gene 1; RIKEN cDNA 9930111J21 gene 2	6,2
Adamts6	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 6	6,2
Actg2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	6,23
Gadd45b	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 beta	6,24

Ppp1r15a	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 15A	6,25
Pyhin1	pyrin and HIN domain family, member 1	6,26
Ddx58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	6,27
Gm9732	predicted gene 9732 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3796514]	6,27
U90926	cDNA sequence U90926	6,3
1700024B05Rik	RIKEN cDNA 1700024B05 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922768]; RIKEN cDNA 1700024B05 gene	6,32
Rnf31	ring finger protein 31	6,34
Cmpk2	cytidine monophosphate (UMP-CMP) kinase 2, mitochondrial	6,38
Slc31a2	solute carrier family 31, member 2	6,4
Cp	ceruloplasmin	6,45
Scara5	scavenger receptor class A, member 5 (putative)	6,53
Slc16a6	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 6	6,54
Thbs1	thrombospondin 1	6,57
Mmp9	matrix metalloproteinase 9	6,58
Ifi44	interferon-induced protein 44	6,6
Mef2c	myocyte enhancer factor 2C	6,61
1700049E17Rik2	tandem duplication of RIKEN cDNA 1700049E17 gene, gene 2	6,62
Car5b	carbonic anhydrase 5b, mitochondrial	6,63
Trim34b; Trim34a	tripartite motif-containing 34B; tripartite motif-containing 34A	6,64
Cd248	CD248 antigen, endosialin	6,66
Mnda	myeloid cell nuclear differentiation antigen	6,72
Adm2	adrenomedullin 2	6,72
Naip5	NLR family, apoptosis inhibitory protein 5	6,76
Apo19a	apolipoprotein L 9a	6,79
Apobec1	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 1	6,8
Soat2	sterol O-acyltransferase 2	6,89
Parp10	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 10	6,9
Il6	interleukin 6	6,91
Oas2	2-5 oligoadenylate synthetase 2; 2'-5' oligoadenylate synthetase 2	7,02
Gria4	glutamate receptor, ionotropic, AMPA4 (alpha 4)	7,03
Ifih1	interferon induced with helicase C domain 1	7,24
Mx1	MX dynamin-like GTPase 1	7,28
L1cam	L1 cell adhesion molecule	7,33
Slc15a3	solute carrier family 15, member 3	7,38
Gm13051	predicted gene 13051	7,39
Ptgs1	prostaglandin-endoperoxide synthase 1	7,47
Tgtp2	T cell specific GTPase 2	7,52
Krt80	keratin 80	7,6
Ifi204	interferon activated gene 204	7,61
Fam180a	family with sequence similarity 180, member A	7,79
Abcg2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2	7,87
Abca9	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9	8,06
Slitrk6	SLIT and NTRK-like family, member 6	8,09
Mfsd6	major facilitator superfamily domain containing 6	8,1
Adgrl3	adhesion G protein-coupled receptor L3	8,18
Cfh	complement component factor h	8,29
Trim30a	tripartite motif-containing 30A	8,31
Dthd1	death domain containing 1	8,39
Igtp	interferon gamma induced GTPase	8,39
Gm12185; Tgtp1	predicted gene 12185; T cell specific GTPase 1	8,43
Cldn9	claudin 9	8,47
Xaf1	XIAP associated factor 1	8,51
Oas1a	2-5 oligoadenylate synthetase 1A; 2'-5' oligoadenylate synthetase 1A	8,61
Ajuba	ajuba LIM protein	8,82
Trim12a	tripartite motif-containing 12A	8,91
Kcnd1	potassium voltage-gated channel, Shal-related family, member 1	8,96
Mx2	MX dynamin-like GTPase 2	9,2
Ackr3	atypical chemokine receptor 3	9,22
Scamp5	secretory carrier membrane protein 5	9,22
Gbp10; Gbp6	guanylate-binding protein 10; guanylate binding protein 6	9,36
Car7	carbonic anhydrase 7	9,36
Irgm2	immunity-related GTPase family M member 2	9,43
Sod3	superoxide dismutase 3, extracellular	9,62
Gm13154	predicted gene 13154	9,64
Gm13235; OTTMUSG00000010670; LOC100861993	predicted gene 13235 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649925]; SubName: Full=Novel protein; Flags: Fragment;; PREDICTED: zinc finger protein 888- like (LOC100861993), partial mRNA.	9,67
2610305D13Rik	RIKEN cDNA 2610305D13 gene	9,68
Pla2g2e	phospholipase A2, group IIE	9,7

Gbp3	guanylate binding protein 3	9,75
Epb4113	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 3	9,76
Dhrs3	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3	10
Slc7a7	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 7	10,15
Gm4841	predicted gene 4841	10,52
Gjb4	gap junction protein, beta 4	10,76
Txnip	thioredoxin interacting protein	10,81
Gm12250	predicted gene 12250	10,87
Foxp2	forkhead box P2	11,19
Ccl5	chemokine (C-C motif) ligand 5	11,28
Ifit3b	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3B	11,5
Mme	membrane metallo endopeptidase	11,51
Zfp534	zinc finger protein 534	11,72
Gm13145	predicted gene 13145 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3701123]	11,92
Gm7609	predicted pseudogene 7609	11,94
Nqo1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	12,08
Sp110	Sp110 nuclear body protein	12,63
Gbp2	guanylate binding protein 2	12,72
Ifit3	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3	12,9
Csprs	component of Sp100-rs	13,24
Ifit1	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	13,36
Gm13150	predicted gene 13150 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651739]; predicted gene 13150	13,87
Sp110	Sp110 nuclear body protein	13,89
Rex2	reduced expression 2	13,91
Pmepa1	prostate transmembrane protein, androgen induced 1	13,92
Cxcl10	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	13,92
Phf11b	PHD finger protein 11B	14,57
Serpinf1	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1	14,92
Zfp600	zinc finger protein 600	14,96
Gm13152; Gm13139	predicted gene 13152; predicted gene 13139	15,36
Nupr1	nuclear protein transcription regulator 1	15,4
Gbp4	guanylate binding protein 4	15,61
Gm13212	predicted gene 13212	15,74
Ebf1	early B cell factor 1	16,03
C130026I21Rik	RIKEN cDNA C130026I21 gene	16,45
Etl4	enhancer trap locus 4	16,78
Gm13242	predicted gene 13242	17,18
Sp140	Sp140 nuclear body protein	17,76
Lrrn4cl	LRRN4 C-terminal like	17,9
Ccr12	chemokine (C-C motif) receptor-like 2	17,94
Cdsn	corneodesmosin	18,26
Nxf3	nuclear RNA export factor 3	19,37
Apod	apolipoprotein D	19,42
Usp18	ubiquitin specific peptidase 18	19,83
Tmem140	transmembrane protein 140	20,43
C130026I21Rik; A530032D15Rik	RIKEN cDNA C130026I21 gene; RIKEN cDNA A530032D15Rik gene	24,29
Clu	clusterin	24,95
Gm13247	predicted gene 13247	27,68
Tgfb1	transforming growth factor, beta induced	30,45
Cox7b2	cytochrome c oxidase subunit VIIb2	30,64
Oasl1	2-5 oligoadenylate synthetase-like 1; 2'-5' oligoadenylate synthetase-like 1	36,89
Olfml3	olfactomedin-like 3	36,98
Phf11d; Phf11c	PHD finger protein 11D; PHD finger protein 11C	37,51
Dlk1	delta-like 1 homolog (Drosophila)	37,74
Rsad2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	40,71
Cxcl11	chemokine (C-X-C motif) ligand 11	41,7
Cln3	ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile (Batten, Spielmeyer-Vogt disease)	65,45
Dppa2	developmental pluripotency associated 2	106,1
Tex101	testis expressed gene 101	459,15

Tabela 4: Lista dos 145 genes diferencialmente expressos comum entre os clones KO *Mgat5*

Gene Symbol	Fold Change Clone 1.2 x MOCK 2x	Fold Change Clone 1.4 x MOCK 2x	Fold Change Clone 1.5 x MOCK 2x
2410131K14Rik	2,03	2,05	2,4
9930111J21Rik1; 9930111J21Rik2	3,66	2,64	6,2
9930111J21Rik2	3,66	2,64	6,14
Abca9	3,69	2,51	8,06
Abcb6	2,06	2,54	4,66
Abcg2	4,38	2,95	7,87
Ackr3	6,27	21,59	9,22
Adgrg1	2,76	5,38	2,63
Adgrg6	-2,69	-19,48	-3,22
Akr1c13	4,48	7,62	3,96
Akr1c14	3,15	6,92	3,19
Ank; Mir7117	2,99	2,5	2,07
Aqp1	6,22	18,7	5,97
B3galt6	-2,18	-2,4	-2,14
B4galt1	3,51	2,52	2,27
Bnip3	-2,7	-3,34	-7,56
C130026I21Rik; A530032D15Rik	3,34	2,78	24,29
C1s1	2,47	9,47	3,31
Casp4	2,1	4,71	4,6
Cd99	-2,1	-25,36	-21,73
Cdh6	4,67	2,29	2,38
Cdkn1a	3,53	2,16	3,92
Cfh	3	5,61	8,29
Chrb1	-2,23	-5,66	-5,62
Cmb1	2,65	2,56	2,76
Col3a1	-2,08	-8,19	-2,57
Creb3	2,46	2,17	2,81
Cst6	-3,19	-2,08	-2,43
Cyp4f16	2,26	2,47	3,77
Dand5	2,17	2,14	2,34
Ddx58	2,01	2,36	6,27
Dock5	2,94	2,29	2,43
Ecm1; Mir7014	2,66	8,81	2,29
Efnb2	-5,82	-7,96	-15,36
Egln3	-2,44	-5,9	-20,15
Egr2	2,7	3,11	3,96
Eps8l2	2,43	2,3	2,39

Etl4	12,16	14,58	16,78
Fam110c	-5,07	-6,79	-6,18
Fam180a	9,71	10,65	7,79
Fam19a1	-3,12	-2,84	-2,73
Fancc	2,49	4,19	2,2
Fhl2	2,71	2,53	2,05
Fkbp14	2,66	3,07	2,36
Flywch1	2,47	2,76	2,37
Fxyd2	6,12	61,06	2,07
Gadd45a	3,42	2,38	3,23
Gas2l3	-2,05	-2,1	-3,6
Gch1	2,18	2,29	3,67
Gcnt1	2,11	11,94	4,03
Gfra2	-22,17	-3,57	-25,64
Gm13150	4,43	3,52	13,87
Gm13152; Gm13139	11,54	3,64	15,36
Gm13212	2,28	2,31	15,74
Gm13235	4,4	2,08	9,67
Gm13247	6,69	3	27,68
Gm16485	-2,08	-2	-2,21
Gm1993	4,69	2,49	4,05
Gm5409	-2,04	-2,07	-2,05
Gne	2,66	3,09	2,98
Gria4	15,42	12,8	7,03
Hid1	3,45	2,89	4,78
Hpse2	2,02	4,04	2,29
Krt80	2,67	7,37	7,6
Lat2	-2,35	-2,12	-2,03
Lima1	2,2	2,41	3,64
Lox	-3,67	-4,01	-4,62
Lrch1	2,92	3,3	2,14
Lrrn4cl	8,44	10,33	17,9
Lsm7	-2,39	-2,43	-2,56
Ly6a	4,62	9,84	2,58
Ly6c1	9,42	81,78	4,5
Maff	2,19	2,04	2,11
Meig1	2,51	2,03	2,57
Mfsd6	2,72	21,38	8,1
Mme	14,31	7,45	11,51
Mpp2	5,54	6,48	2,5

Msi1	2,26	2,88	6,1
Naip5	2,57	2,42	6,76
Naip6; Naip7	2	2,85	3,73
Nans	3,98	2,65	2,23
Nipsnap3b	5,45	3,49	2,43
Nnmt	2,91	4,85	3,7
Nqo1	3,23	2,4	12,08
Olflml3	6,91	5,31	36,98
Olfr1054	-2,82	-2,76	-2,83
Olfr1158	2,46	2,25	2,17
Olfr121	-2,43	-2,06	-2,25
Olfr33	-3,01	-2,35	-2,39
Pcx	-3,29	-4,99	-9,22
Pfkl	-2,94	-3,85	-3,52
Pgk1	-2,01	-2,29	-3,79
Pgpep1	2,46	2,49	2,13
Pgr15l	-2,38	-2,16	-2,96
Pi15	-4,12	-3,41	-2,78
Pih1d1	-2,29	-3,57	-2,73
Pim1	7,4	5,88	2,63
Pim3	5,13	2,13	2,86
Pla2g4a	2,45	3,12	2,24
Plat	3,15	2,65	4,17
Plpp3	2,1	5,71	5,18
Pmepa1	3,36	3,77	13,92
Pnp	3,14	3,95	2,94
Pon2	2,02	2,16	2,57
Prune2	2,76	2,13	3,52
Ptpn3	2,82	2,63	4,97
Pxk	2,62	2,97	2,87
Pyhin1	2,51	4,6	6,26
Rab2b	2,38	2,47	3,07
Rabgef1	2,83	2,17	2,02
Rex2	7,14	2,1	13,91
Rgs17	-2,19	-3,82	-2,08
Rnaseh2c	-2,26	-2,12	-2,81
Rnasel	2,83	5,09	5,91
Rnf31	2,39	2,64	6,34
Rsad2	2,21	2,39	40,71
Rusc2	2,01	2,44	2,89

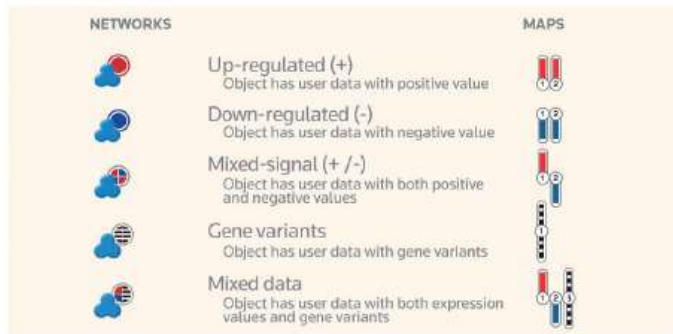
Scrn1	2,77	13,19	3,81
Sec24c	2,78	2,85	2,58
Sema5a	-6,16	-5,47	-4,25
Sh3bp5	2,53	4,47	3,96
Slc16a6	2,01	2,36	6,54
Slc23a2	2,03	3,34	2,47
Slc31a2	2,13	7,55	6,4
Slc44a1	7,28	7,3	2,37
Slc5a3; Mrps6	-2,16	-2,02	-2,24
Slc7a2	3,85	5,82	4,14
Smpd2	2,52	2,77	3,32
Socs2	4,07	2,02	2,97
Sod3	4,71	7,87	9,62
Swt1	2,39	3,42	2,84
Tanc2	2,38	2,01	3,77
Tdrd7	3	2,99	5,1
Thbs3	2,61	2,55	3,11
Tmem150a	2,59	3,3	2,16
Tns1	4,69	17,8	2,71
Trim35	2,21	3,04	2,4
Tsc22d1	2,46	2,7	3,03
Ubap1	2,36	2,95	2,33
Vcan	-4,62	-5,82	-2,17
Vmn1r61	2,02	2,27	2,16
Vmn2r9	-2,37	-3,02	-2,19
Ypel4	-2,67	-2,02	-2,38
Zfp534	3,43	2,08	11,72
Zfp600	7,22	2,03	14,96

9.2 ANEXO2 : Guia de referência para análise e interpretação das figuras geradas no *MetaCore*

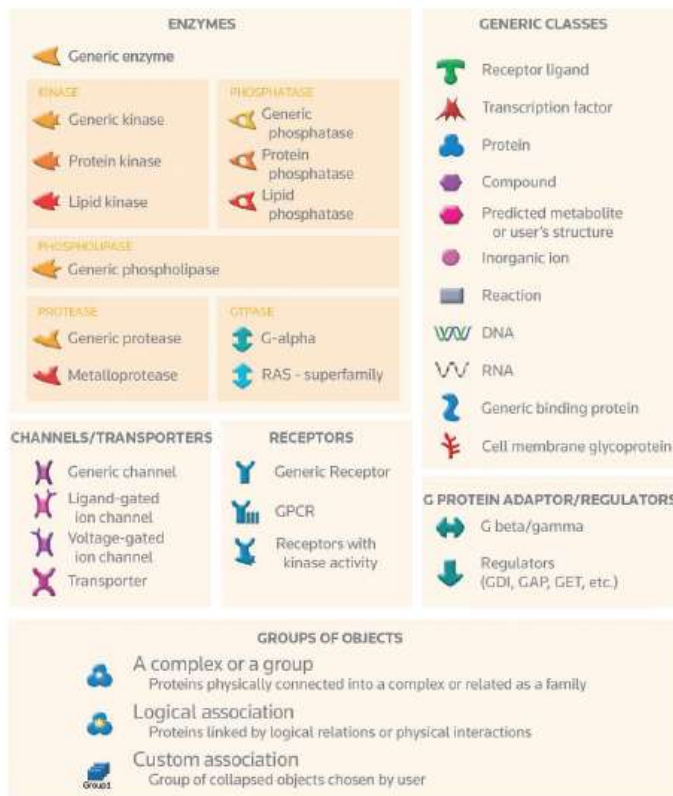
MetaCore

Quick reference guide

User Data



Network Objects



Interactions between objects

EFFECTS

- Positive / activation
- Negative / inhibition
- Unspecified

MECHANISMS

PHYSICAL INTERACTIONS

- B** Binding
Physical interaction between molecules
- C** Cleavage
Cleavage of a protein at a specific site yielding distinctive peptide fragments. Proteolytic cleavage can be carried out by both enzymes and compounds
- CM** Covalent modifications
Covalent binding of a small chemical groups to protein amino acids or DNA/RNA nucleotides.
- +P** Phosphorylation
Protein activity is altered via addition of a phosphate group
- P** Dephosphorylation
Protein activity is altered via removal of a phosphate group
- T** Transformation
Protein activity regulation by binding & hydrolysis of GTP
- Tn** Transport
Transport of a protein or a compound between organelles
- Z** Catalysis
Catalysis of an enzymatic reaction
- Tr** Transcription regulation
Physical binding of a transcription factor to target gene's promoter
- cRT** Co-regulation of transcription
Influences on gene expression by direct binding with transcription machinery or by chromatin remodelling
- Rg** Regulation
Influence on the biochemical reaction by changing its composition
- M** MicroRNA binding
Regulation of gene expression by binding of microRNA to target mRNA

FUNCTIONAL INTERACTIONS

- IE** Influence on expression
Indirect influence of chemical compound or protein on the amount of another protein
- Cn** Competition
When two molecules compete for the interaction with the third molecule
- ?** Unspecified interactions
Influence on activity of protein or RNA without determined mechanism
- PE** Drug-Drug Interactions. Pharmacological effect
Drugs change pharmacological effects of other drugs, for instance by competing for drug metabolism enzymes or organic transporters
- TE** Drug-Drug Interactions. Toxic effect
Drugs change toxic effects of other drugs, for instance by competing for drug metabolism enzymes or organic transporters

LOGICAL RELATIONS

- GR** Group relation
Object belongs to a generic group of related objects
- CS** Complex subunit
Protein is a subunit of a protein complex
- SR** Similarity relation
Chemically similar compounds with chosen Tanimoto similarity score

LINKS ON NETWORKS

- Incoming interaction
When the mouse is over object, yellow link indicates direction to object
- Outgoing interaction
Cyan link indicates direction FROM the object

INTERACTIONS FROM CUSTOM LIST (Metabli™)

- Interaction is in the network
Interaction is represented by a thin solid line and is highlighted in blue
- Interaction is in the base, but not in network
Interaction is highlighted in yellow
- Interaction is in the network
Interaction is highlighted in magenta

CANONICAL PATHWAYS

- Canonical pathway
The link is highlighted in a thick cyan or magenta line
-

LINKS ON MAPS

- Disrupts in disease
- Weakens in disease
- Emerges in disease
- Enhances in disease
- Species specific interactions

Objects on maps

LOCALIZATION

- Mitochondria
- EPR
- Golgi
- Nucleus
- Lysosome
- Peroxisome
- Cytoplasm
- Extracellular

OTHER MAP OBJECTS

Comments

- Note
- Normal process
- Pathological process

Blocks

- Normal process
- Pathological process
- Species specific object
- Path start

For more information, visit clarivate.com/metacore

North America

Philadelphia: +1 800 336 4474
+1 215 386 0100

Latin America

Brazil: +55 11 8370 9845
Other countries: +1 215 823 5674

11.2018

© 2018 Clarivate Analytics

Europe, Middle East and Africa

London: +44 20 7433 4000

Asia Pacific

Singapore: +65 6775 5088
Tokyo: +81 3 4589 3107

clarivate.com

Cortellis
Powering Life Sciences Innovation

Clarivate
Analytics

9.3 ANEXO 3

Tabela 5: *Top 30 Up regulators* associados os 145 genes identificados no estudo.

<i>Up-regulators</i>
SOX17
GATA-1
TAL1
Esrra
FOXP3
RBP-Jkappa (CBF1)
AML1 (RUNX1)
Esrrg
Oct-3/4
SOX2
ETS1
c-Myc
LMO2
CREB1
GCR
NANOG
NRF2
E2F-1
TCF8
GABP alpha
HNF4-alpha
TCF7L1 (TCF3)
ESR1 (nuclear)
P53
KLF4
<i>Androgen receptor</i>
GLIS3
TCF7(TCF1)
TFE3
BMAL1

9.4 ANEXO 4

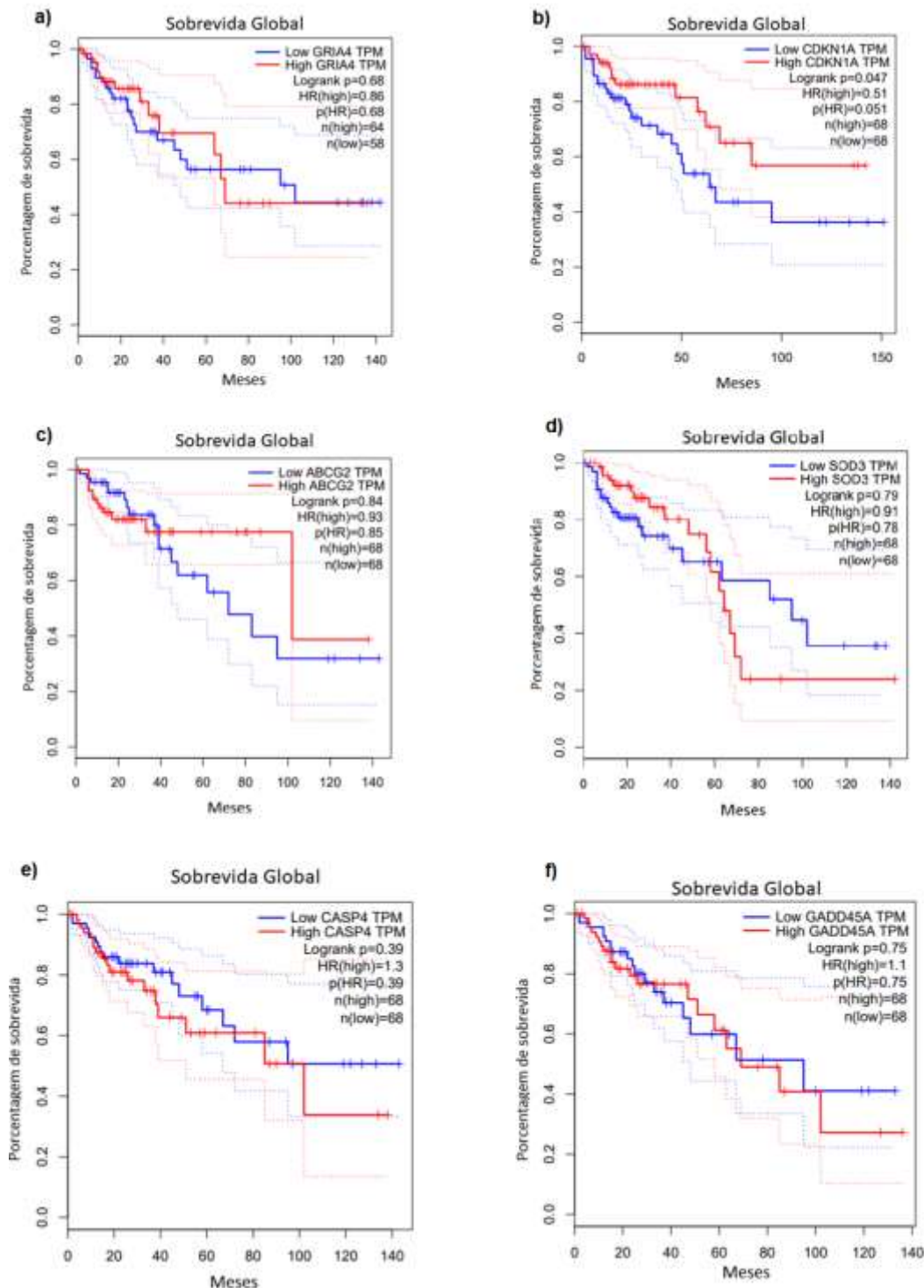


Figura 1: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *ABCG2*, *SOD3*, *CASP4* e *GADD45A* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas em quartis de expressão e aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1a*, (c) *ABCG2*, (d) *SOD3*, (e) *CASP4* e (f) *GADD45a* na sobrevida livre de doença dos pacientes. HR, Hazard Ratio; $p(\text{HR})$, valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR

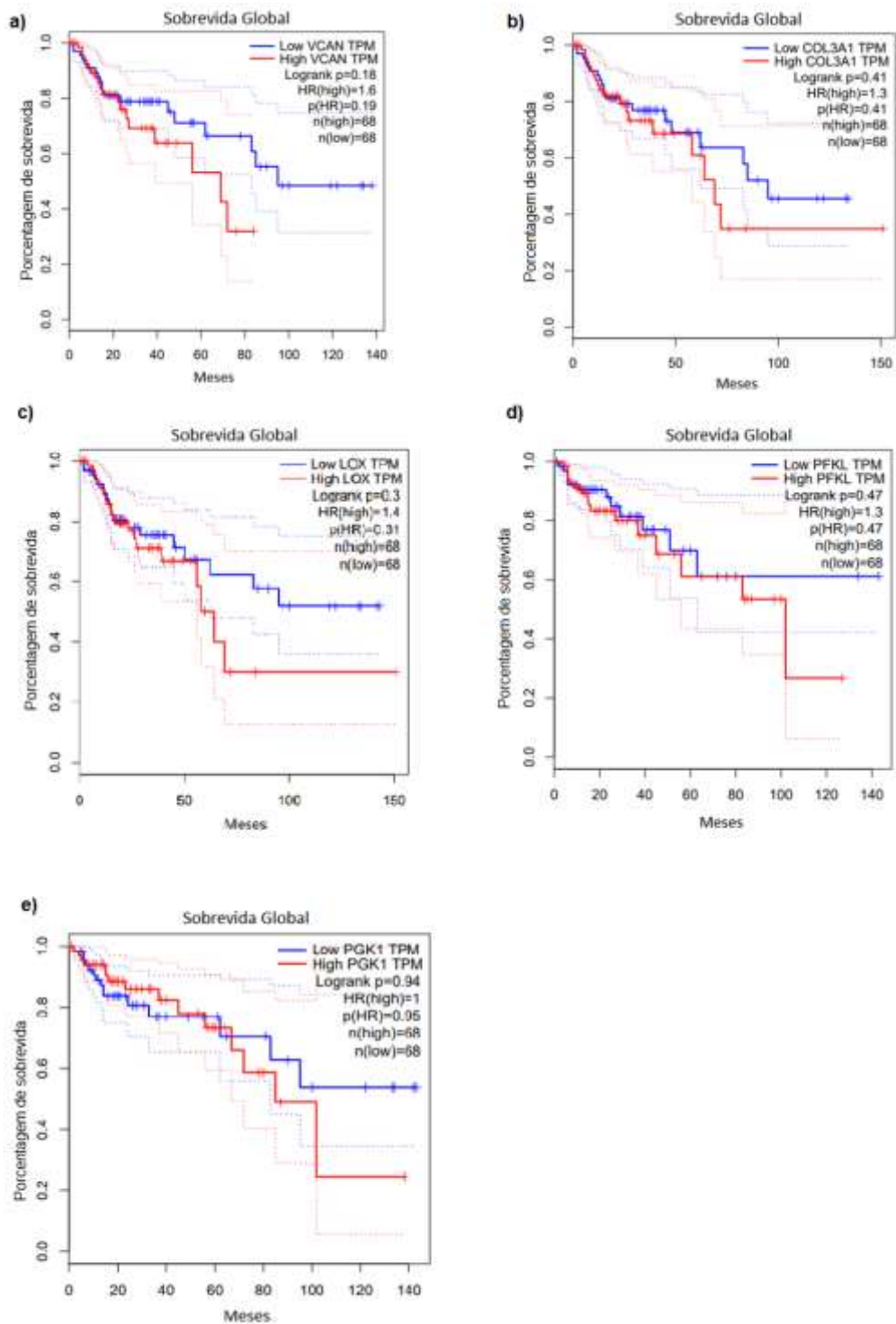


Figura 2: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos genes VCAN, COL3A1, LOX, PFKL e PGK1 em amostras de adenocarcinoma de cólon. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas em quartis de expressão e aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) VCAN, (b) COL3A1, (c) LOX, (d) PFKL, (e) PGK1 na sobrevida livre de doença dos pacientes. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR

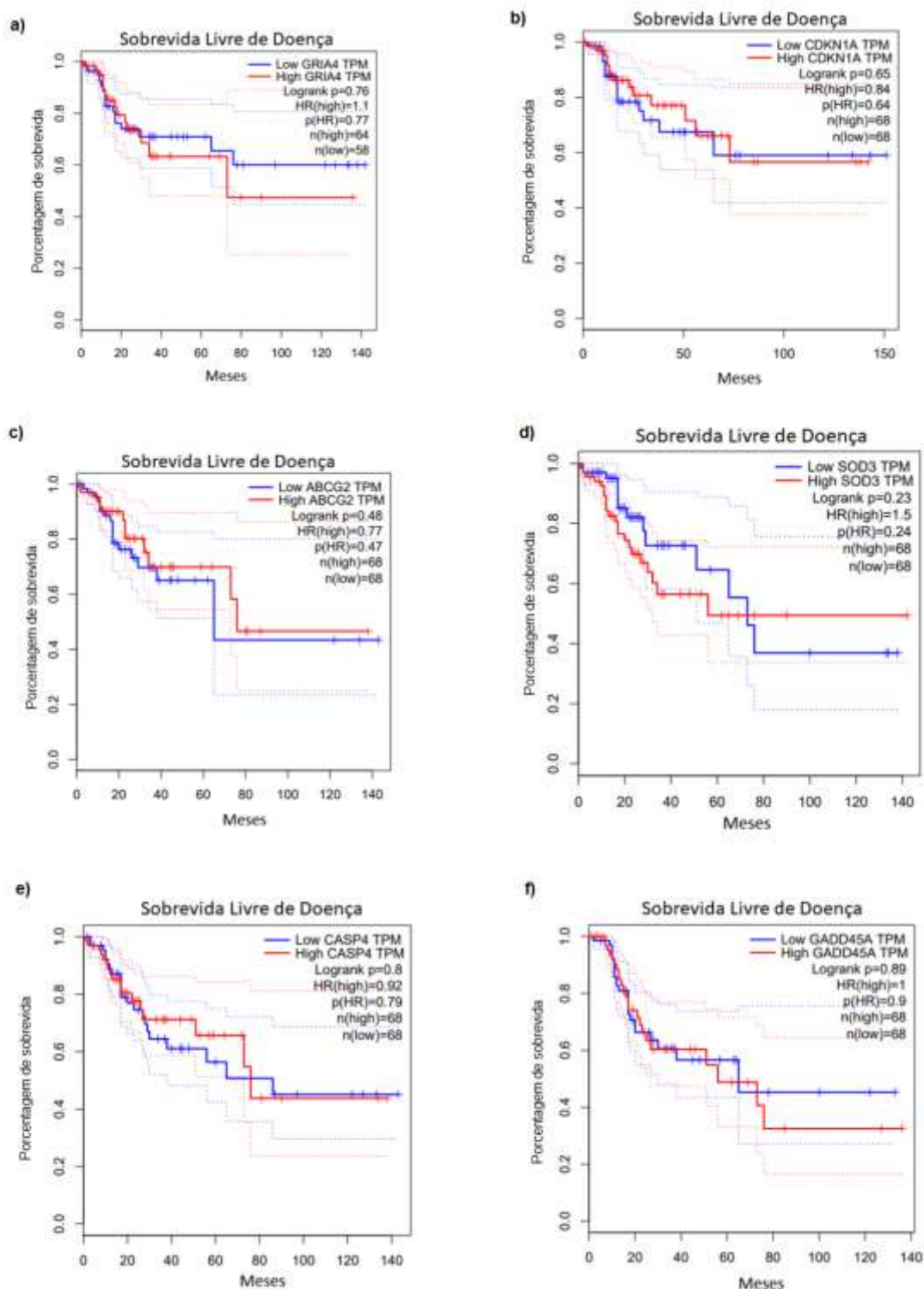


Figura 3: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *ABCG2*, *SOD3*, *CASP4* e *GADD45A* em amostras de adenocarcinoma de cólon. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas em quartis de expressão e aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1a*, (c) *ABCG2*, (d) *SOD3*, (e) *CASP4* e (f) *GADD45A* na sobrevida livre de doença dos pacientes. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

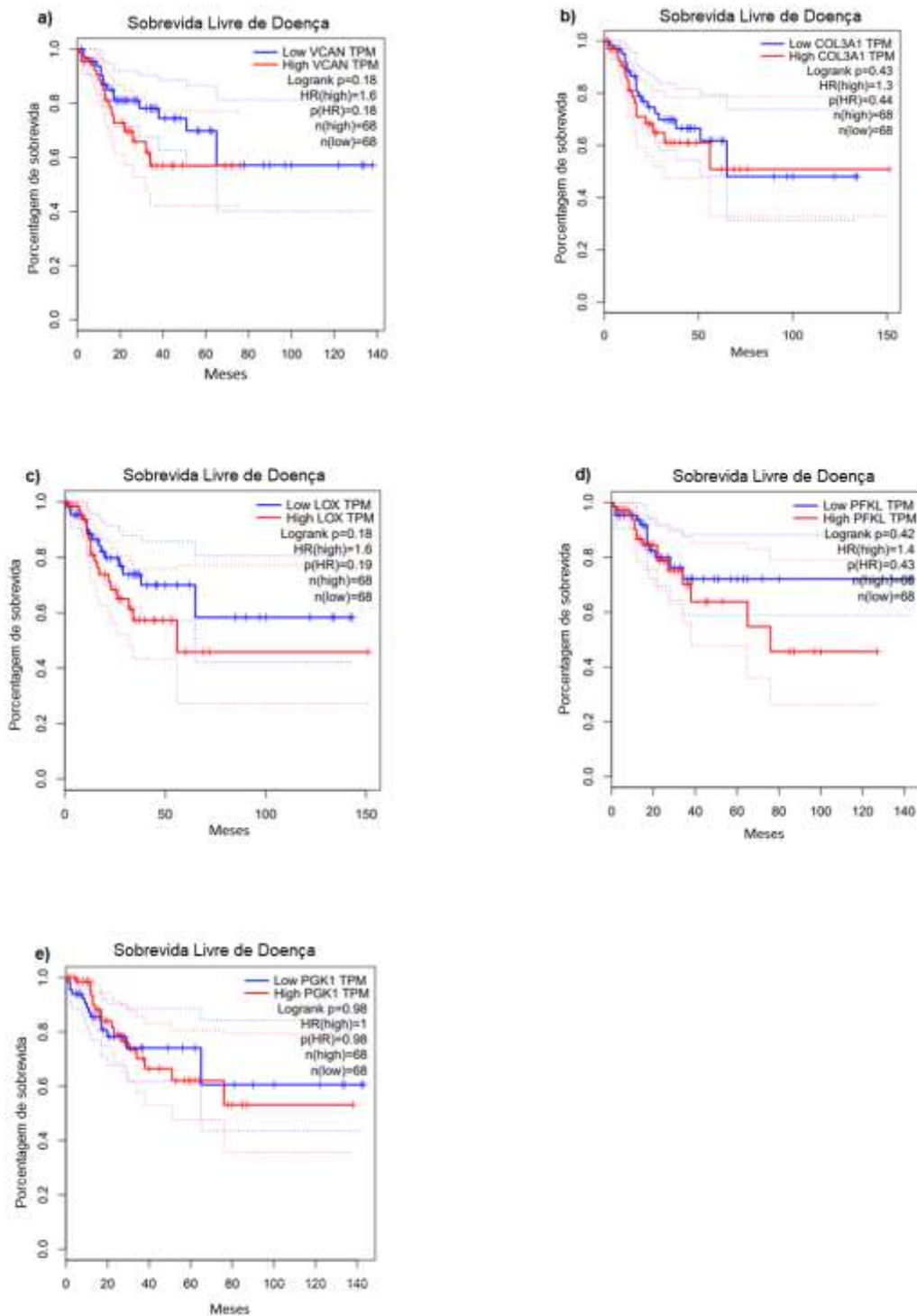


Figura 4: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes VCAN, COL3A1, LOX, PFKL e PGK1 em amostras de adenocarcinoma de cólon. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas em quartis de expressão e aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) VCAN, (b) COL3A1, (c) LOX, (d) PFKL, (e) PGK1 na sobrevida livre de doença dos pacientes. HR, Hazard Ratio; $p(HR)$, valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR

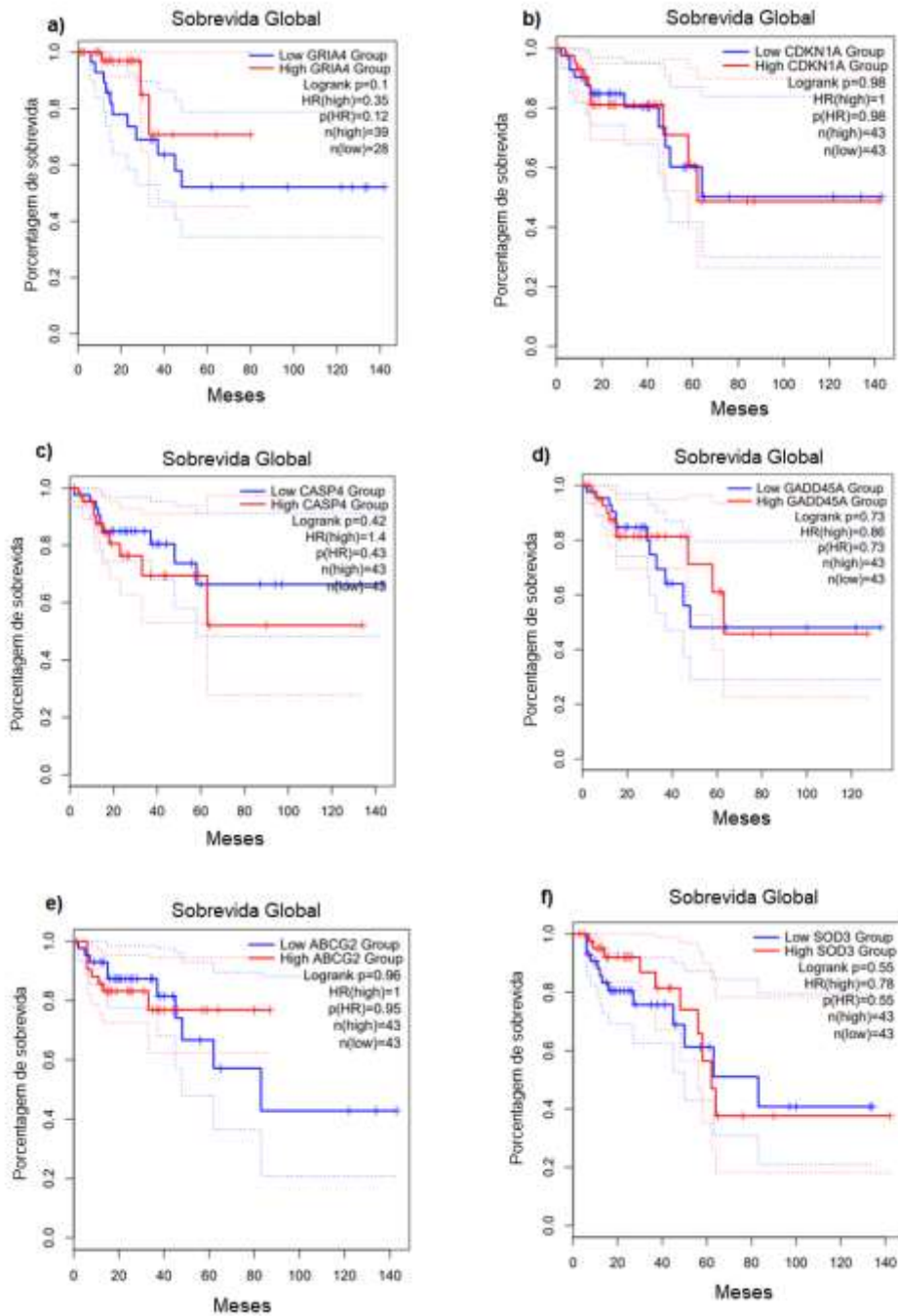


Figura 5: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *CASP4*, *GADD45A*, *ABCG2* e *SOD3* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que não apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSS foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1A*, (c) *CASP4*, (d) *GADD45A*, (e) *ABCG2* e (f) *SOD3* na sobrevivida global de pacientes com câncer de cólon que tem MSS. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR

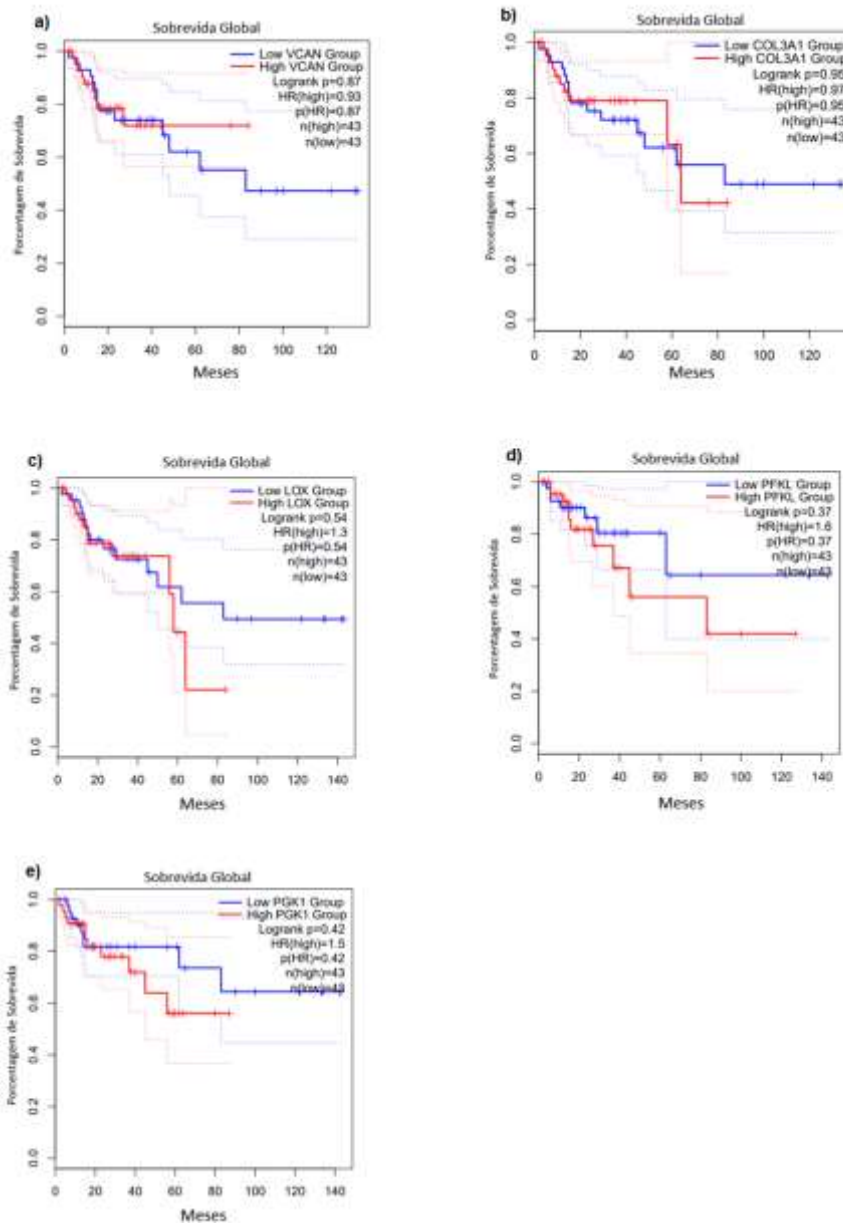


Figura 6: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos VCAN, COL3A1, LOX, PFKL e PGK1 apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que não apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSS foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) VCAN, (b) COL3A1, (c) LOX, (d) PFKL, (e) PGK1, na sobrevivência global de pacientes com adenocarcinoma de cólon que tem MSS. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

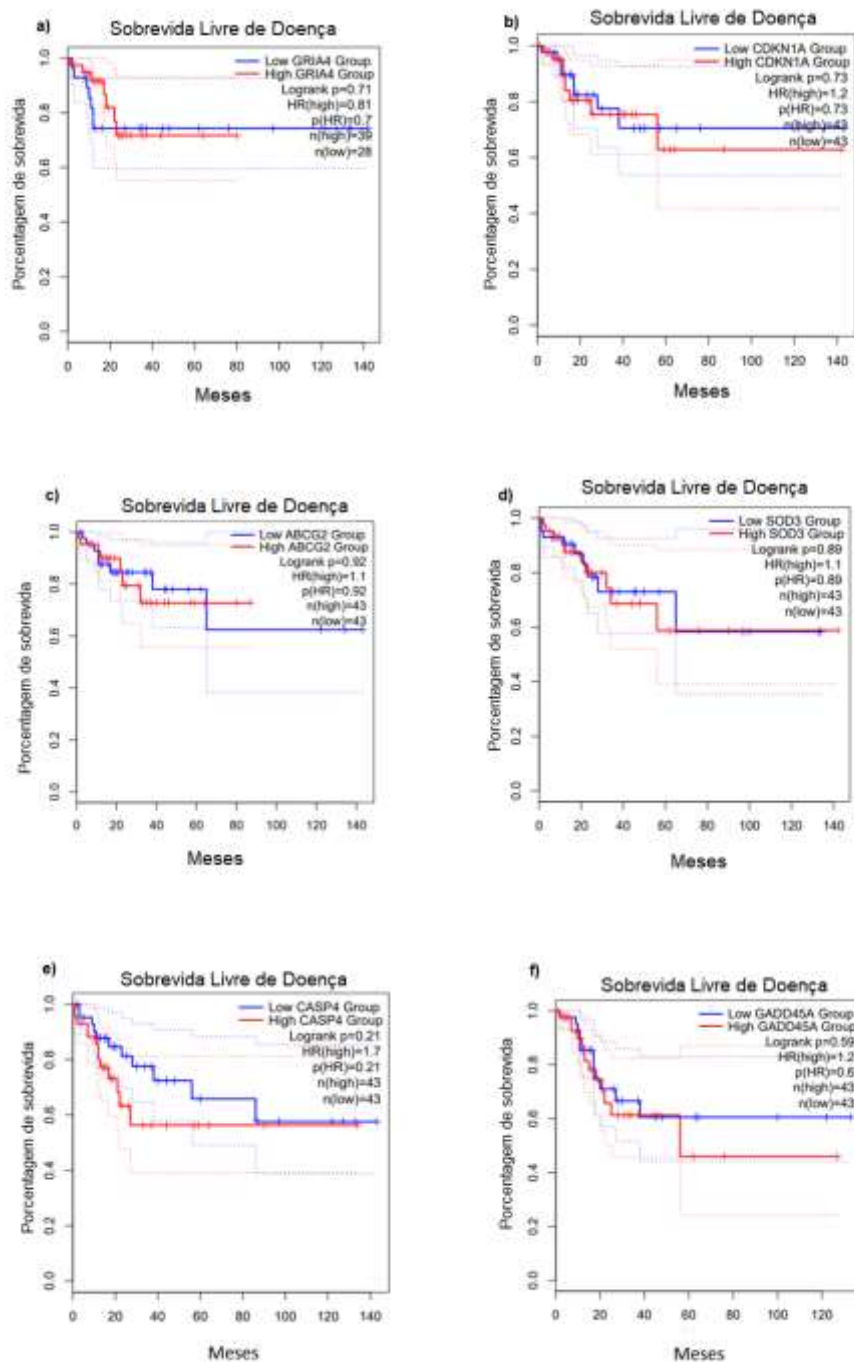


Figura 7: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *ABCG2*, *SOD3*, *CASP4* e *GADD45A* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que não apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSS foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1A*, (c) *ABCG2*, (d) *SOD3*, (e) *CASP4* (f) *GADD45A* na sobrevida livre de doença de pacientes com adenocarcinoma de cólon que tem MSS. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

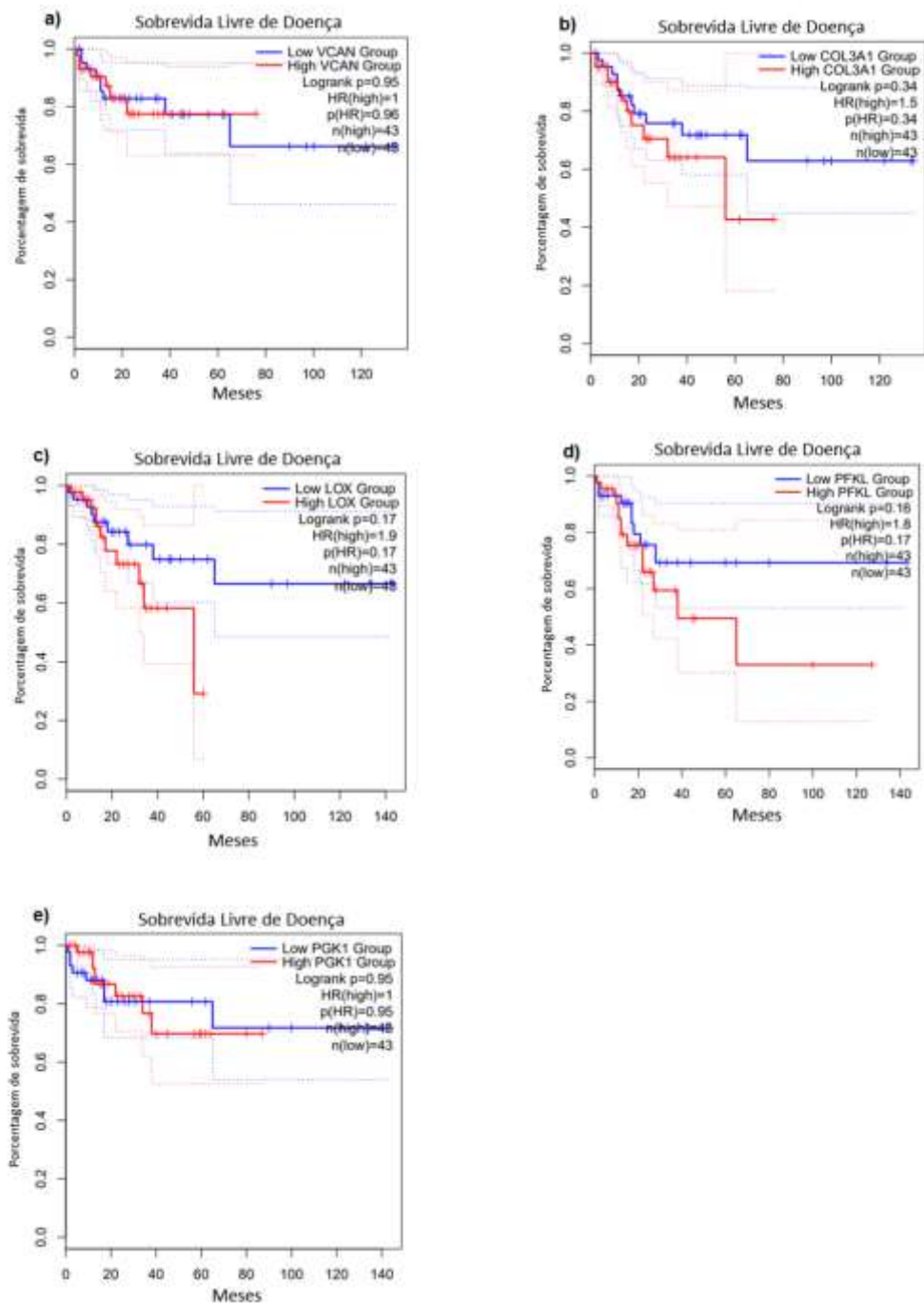


Figura 8: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que não apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSS foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *VCAN*, (b) *COL3A1*, (c) *LOX*, (d) *PFKL*, (e) *PGK1*, na sobrevivida livre de doença de pacientes com adenocarcinoma de cólon que tem MSS. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

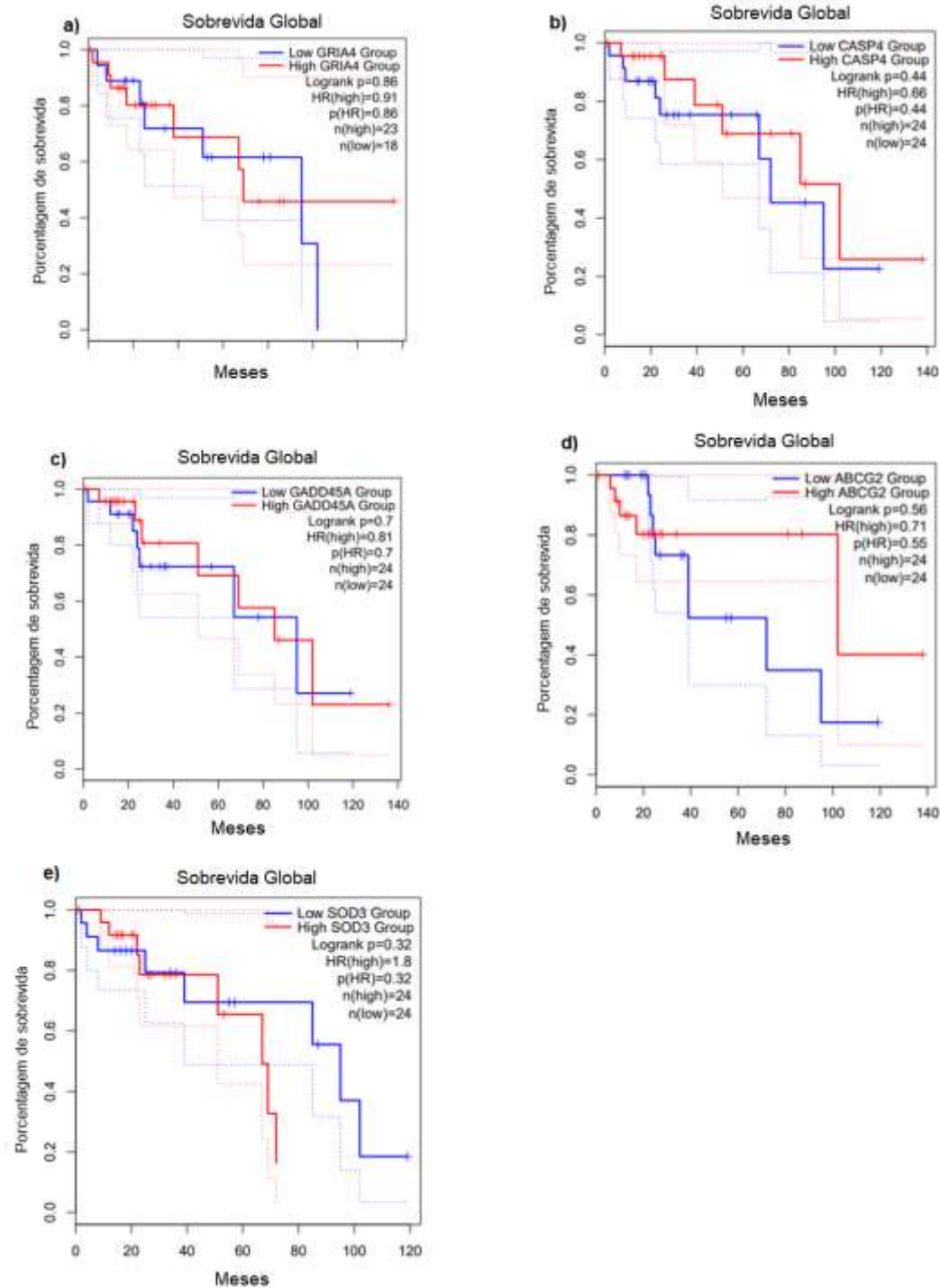


Figura 9: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CASP4*, *GADD45A*, *ABCG2* e *SOD3* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSI foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CASP4*, (c) *GADD45A*, (d) *ABCG2* e (e) *SOD3* na sobrevida global de pacientes com câncer de cólon que tem MSI. HR, Hazard Ratio; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

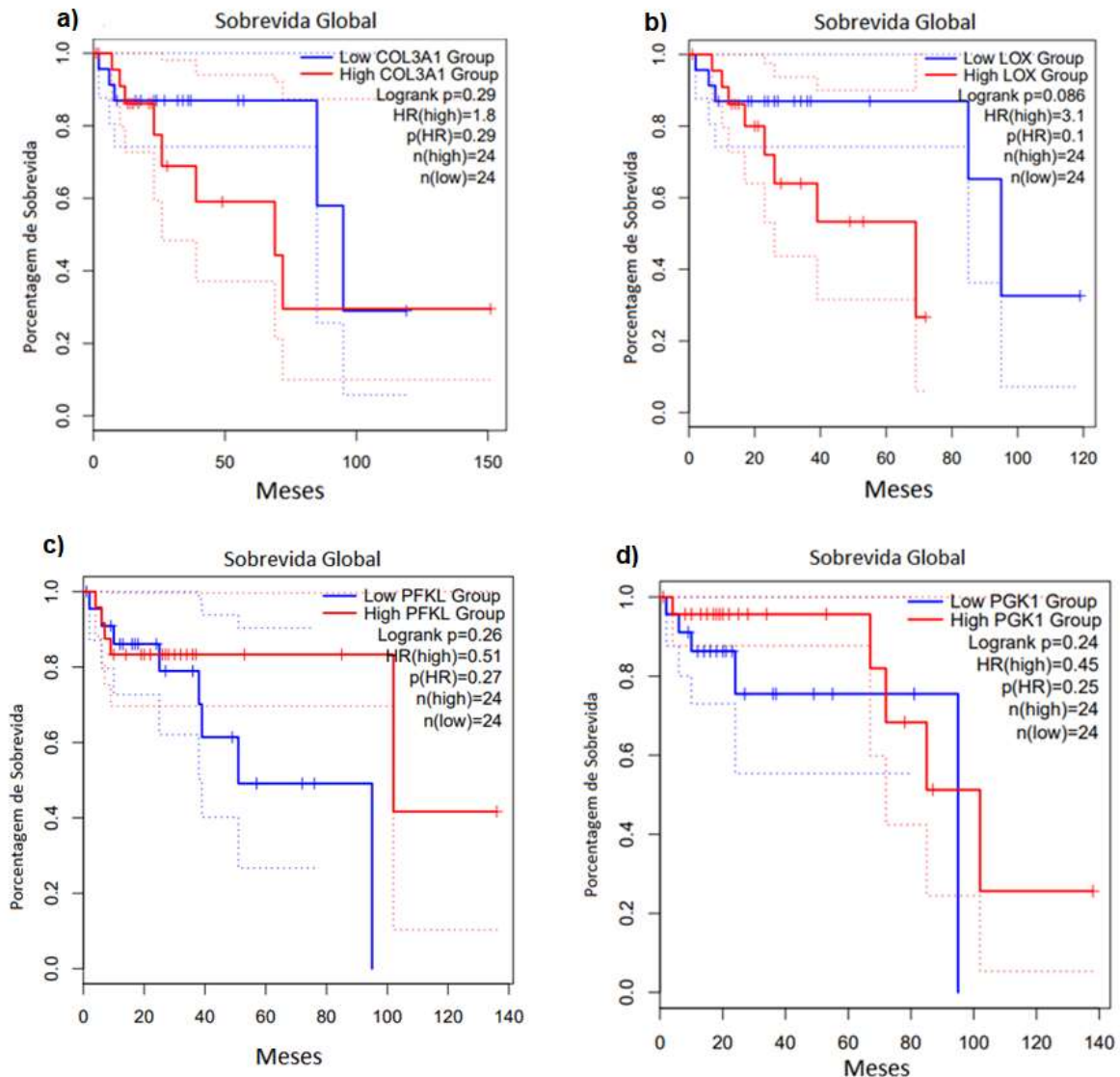


Figura 10: Sobrevida global de acordo com os níveis de expressão dos genes *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSI foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *COL3A1*, (b) *LOX*, (c) *PFKL*, (d) *PGK1*, na sobrevivência global de pacientes com câncer de cólon que tem MSI. HR, *Hazard Ratio*; $p(\text{HR})$, valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

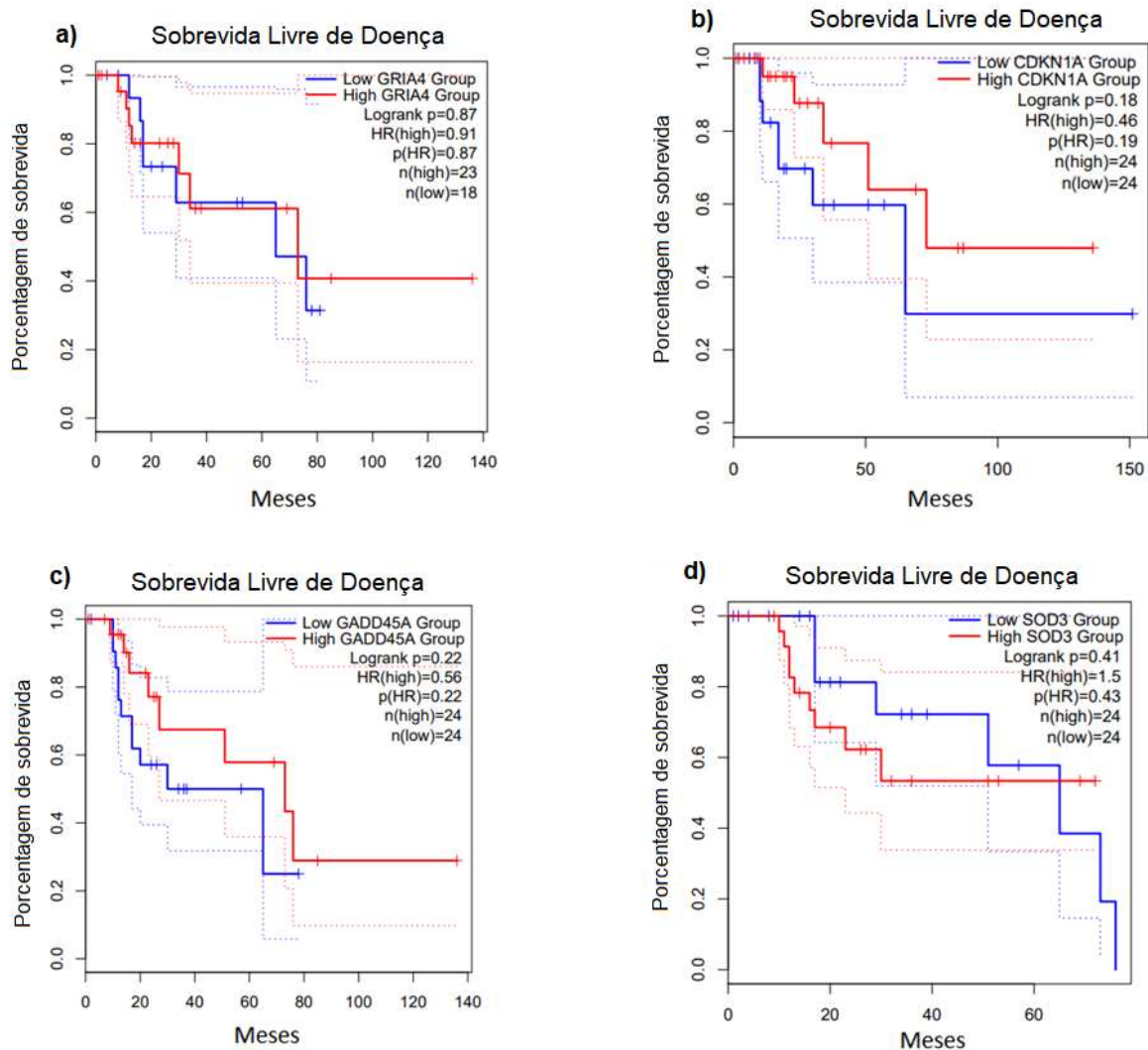


Figura 11: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *GADD45A* e *SOD3* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSI foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1A*, (c) *GADD45A* e (d) *SOD3* na sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de cólon que tem MSI. HR, Hazard Ratio; $p(\text{HR})$, valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR

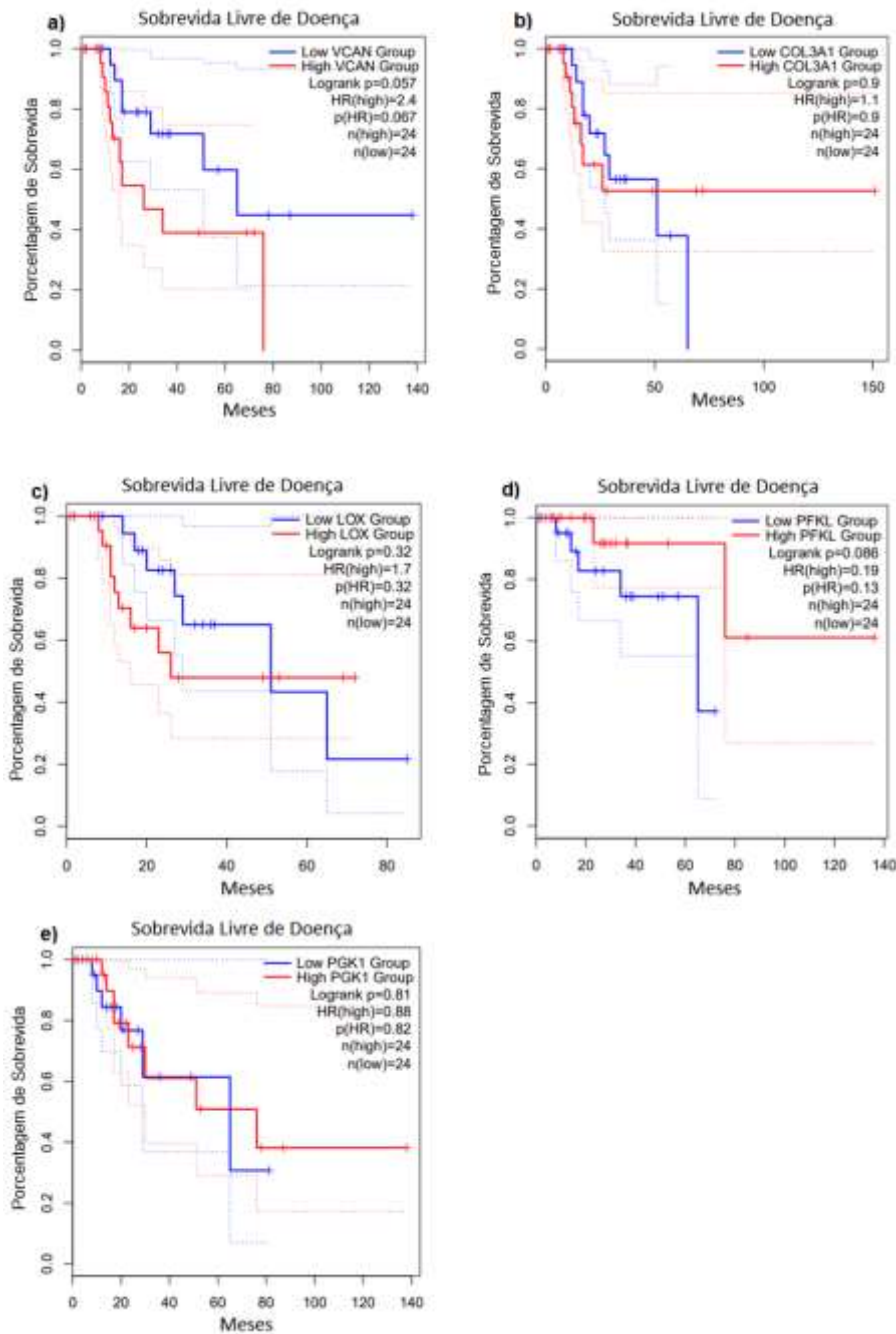


Figura 12: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *VCAN*, *COL3A1*, *LOX*, *PFKL* e *PGK1* apenas de pacientes com adenocarcinoma de cólon que apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSI foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *VCAN*, (b) *COL3A1*, (c) *LOX*, (d) *PFKL*, (e) *PGK1*, na sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de cólon que tem MSI. HR, *Hazard Ratio*; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR.

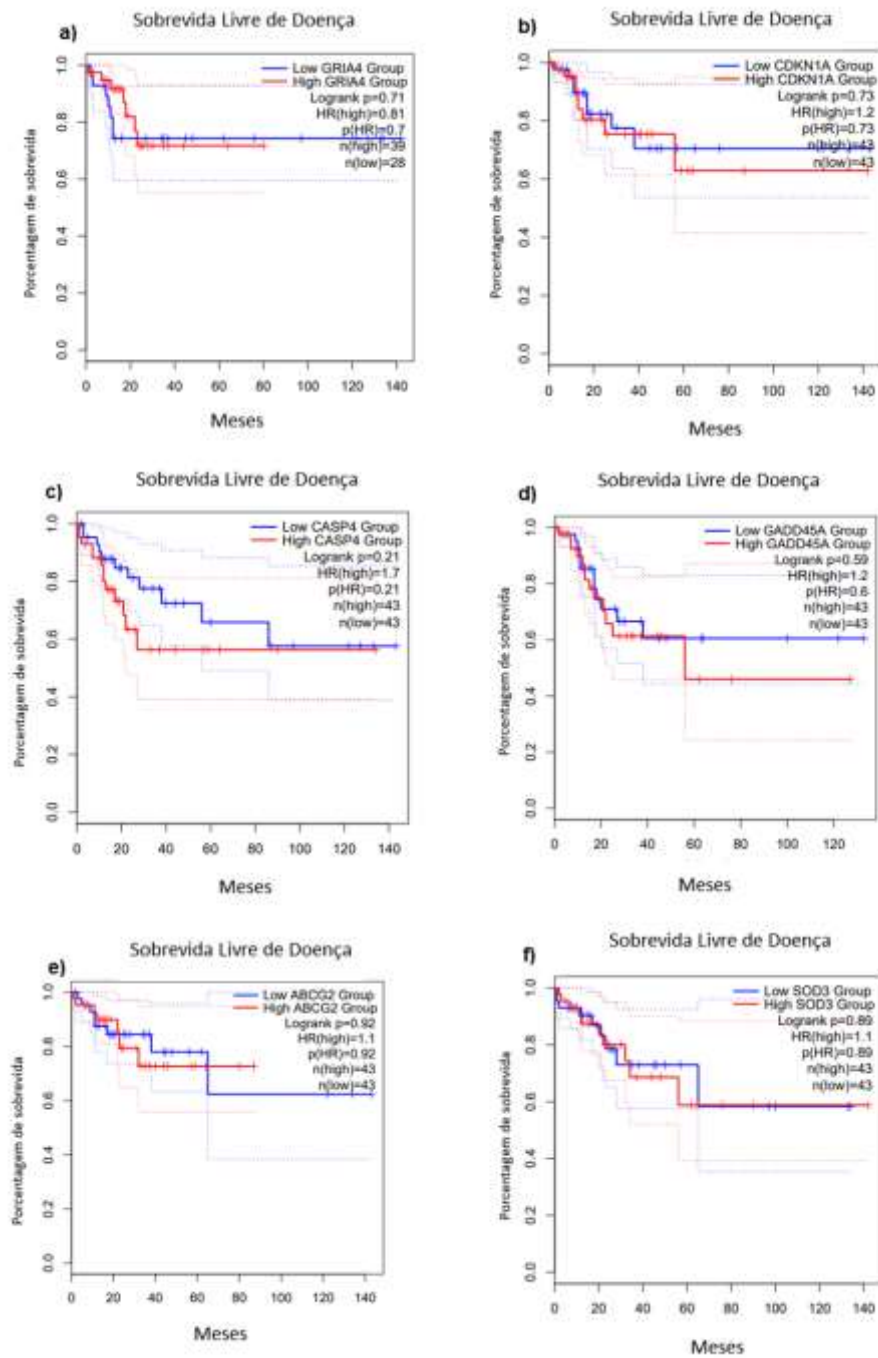


Figura 13: Sobrevida livre de doença de acordo com os níveis de expressão dos genes *GRIA4*, *CDKN1A*, *CASP4*, *GADD45A*, *ABCG2* e *SOD3* apenas de pacientes com carcinoma de cólon que não apresentam instabilidade de microssatélites. Amostras depositadas no banco de dados COAD do TCGA foram separadas de acordo com seu perfil de regiões microssatélite (MSI ou MSS) e apenas as que eram MSS foram separadas de acordo com os níveis de expressão. Aquelas pertencentes ao quartil superior foram consideradas com alta expressão (*high*) enquanto as pertencentes ao quartil inferior foram consideradas com baixa expressão (*low*). Através da plataforma GEPIA foram geradas curvas de Kaplan Meier para avaliar o impacto da expressão de (a) *GRIA4*, (b) *CDKN1A*, (c) *CASP4*, (d) *GADD45A*, (e) *ABCG2* e (f) *SOD3* na sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de cólon que tem MSS. HR, *Hazard Ratio*; p(HR), valor de p da regressão de Cox usada para cálculo do HR