



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**EFEITOS DA CURCUMINA NA EXPRESSÃO DE MICRORNAS EM CÉLULAS DE  
CÂNCER DE PÂNCREAS, MAMA E OSTEOSSARCOMA**

**ALAN JHONES BARBOSA DE ASSIS**

**BRASÍLIA – DF**

**2021**

**ALAN JHONES BARBOSA DE ASSIS**

**EFEITOS DA CURCUMINA NA EXPRESSÃO DE MICRORNAS EM CÉLULAS DE  
CÂNCER DE PÂNCREAS, MAMA E OSTEOSSARCOMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Pirani Carneiro

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andréa Barretto Motoyama

**BRASÍLIA – DF**

**2021**

**ALAN JHONES BARBOSA DE ASSIS**

**EFEITOS DA CURCUMINA NA EXPRESSÃO DE MICRORNAS EM CÉLULAS DE  
CÂNCER DE PÂNCREAS, MAMA E OSTEOSSARCOMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Pirani Carneiro

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andréa Barretto Motoyama

**Aprovado em:**

**Banca Examinadora:**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Pirani Carneiro (Presidente)**

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcella Lemos Brettas Carneiro (Membro interno)**

Faculdade de Planaltina, Universidade de Brasília

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosângela Vieira de Andrade (Membro externo)**

Universidade Católica de Brasília

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leonora Maciel de Souza Vianna (Suplente)**

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

**BRASÍLIA – DF**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente e de forma imensa à minha família: ao meu pai Cloves e à minha mãe Ângela por todo o apoio e incentivo durante a minha vida, e por sempre acreditarem em mim. Obrigado por também aguentarem os meus estresses durante todo esse tempo de graduação e pós-graduação!

Gostaria de agradecer à professora Fabiana Pirani por ter aceitado, por estar sempre disposta a ajudar no que fosse necessário para o andamento do projeto. Também agradeço pelos chocolates e pela máquina de café, que permitiram seguir com o dia-a-dia no laboratório.

Gostaria de agradecer à professora Andréa Barretto Motoyama por ter me recebido em seu laboratório (desde a graduação), por correr atrás das necessidades e nunca poupar esforços para que as coisas acontecessem, por procurar colaborações sempre que não podia orientar, por atender aos pedidos, ouvir as ideias, reclamações, dúvidas e desesperos. Por todo o incentivo quando estava desanimado. Muito obrigado por tudo!

Agradeço ao Fábio William, vulgo Fabão, pelas conversas, resgates a passarinhos intrusos no laboratório e pelos cafés. Agradeço também à Ísis, Luma, Mariane, Andreanne e Tales por toda a ajuda e prestatividade no laboratório, além das conversas e companhia no laboratório.

Agradeço a todos aqueles da Universidade de Brasília que me ajudaram de alguma forma, permitindo o uso de algum equipamento, emprestando algum reagente, ensinando algum protocolo ou pela simples troca de ideias. A colaboração de vocês foi indispensável para a conclusão do projeto.

Agradeço à banca examinadora, por ter aceitado o convite e cedido o precioso tempo para leitura, avaliação e contribuições na arguição desse trabalho.

Por fim, agradeço às agências de fomento à pesquisa CAPES, FAP-DF, CNPq, bem como à FUB/UnB pelo apoio financeiro.



## RESUMO

O câncer de pâncreas é uma das malignidades mais letais no mundo. Sua taxa de sobrevivência de 5 anos é de cerca de 9%. A dificuldade de diagnóstico precoce, alta resistência à quimioterapia, falta de terapia alvo contribuem para sua letalidade. MicroRNAs são pequenos RNAs não codificantes que regulam negativamente a expressão de genes. O miRNA-145-5p se encontra com baixa expressão em diversos tipos de câncer, e tem se destacado como supressor tumoral uma vez que possui com alvos genes envolvidos em vias de sinalização celular relacionadas à pluripotência, proliferação, invasão e migração celular. O miRNA-1246 por sua vez vem sendo mais recentemente estudado, e se encontra hiperexpresso em diversos tipos de câncer, e tem se atribuído papel de oncomiR, estando relacionado à manutenção da proliferação celular, pluripotência e resistência a terapias. A curcumina é um fitoquímico muito utilizado como tempero na culinária asiática. Diversos estudos vêm mostrando seu potencial como agente antioxidante e antitumoral. Entretanto pouco se sabe sobre o papel da curcumina na modulação da expressão de miRNAs em geral e do miRNA-1246 em especial, ou deste próprio, no câncer de pâncreas,. O presente trabalho teve como objetivo investigar, *in vitro*, se o tratamento com curcumina altera o nível de expressão dos miRNAs miR-145-5p e miR-1246, bem como seus alvos, no câncer de pâncreas humano. Estratégias de bioinformática foram utilizadas para se compreender o papel biológico dos miRNAs, seu significado clínico, bem como de seus alvos. A linhagem celular PANC-1 foi tratada com curcumina e viabilidade celular foi avaliada pelo método colorimétrico de MTT. A expressão dos miRNAs miRNA-145-5p e miRNA-1246 foi medida por meio de RT-qPCR após tratamento com curcumina por 06h, 24h e 48h. A expressão dos genes alvos do miRNA-145-5p, e relacionados à pluripotência, OCT4, SOX2, KLF4 e c-MYC foi avaliada por meio de RT-qPCR após tratamento com curcumina por 06h, 24h e 48h. A expressão do gene alvo do miRNA-1246, CCNG2 e o gene predito CRADD foi avaliada por meio de RT-qPCR após tratamento com curcumina a 15 µM por 06h, 24h e 48h. O tratamento com curcumina reduziu a viabilidade de maneira estatisticamente significativa em quase todas as concentrações utilizadas. O tratamento com curcumina alterou de forma significativa a expressão de miR-145-5p em 06h após o tratamento com curcumina; de miR-1246 e OCT4 em 06h e 48h após tratamento; e de CCNG2 em 24h e 48h após tratamento. Esses resultados sugerem a existência de uma via de pluripotência, que pode ser ativada por compostos citotóxicos, com a curcumina, e que pode levar à resistência à quimioterapia e agressividade do tumor.

**Palavras-chave:** microRNA, curcumina, câncer de pâncreas, expressão gênica, pluripotência.

## ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the deadliest malignancies in the world. Its 5-year survival rate is around 9%. Difficulty in early diagnosis, high resistance to chemotherapy and lack of targeted therapy all contribute to its high lethality. MicroRNAs are small non-coding RNAs that negatively regulate gene expression. MiRNA-145-5p is found with low expression in several types of cancer and has been proposed as a tumor suppressor because it targets genes that are involved in cell signaling pathways related to pluripotency, cell proliferation, invasion and migration. In turn, miRNA-1246 has only been more recently studied, and has been reported as overexpressed in several types of cancer. It has been assigned the role of 'oncomiR' (oncogenic miRNA), due to being related to the maintenance of cell proliferation, pluripotency and resistance to therapies. Curcumin is a phytochemical widely used as a spice in Asian cuisine. Several studies have shown its potential as an antioxidant and antitumor agent. However, little is known about the role of miRNA-1246 in pancreatic cancer, as well as about the role of curcumin in modulating the expression of miRNAs in pancreatic cancer. The present work aimed to investigate, *in vitro*, whether curcumin treatment alters the expression level of miRNAs miR-145-5p and miR-1246, as well as their targets, in human pancreatic cancer. Bioinformatics strategies were used to understand the biological role of miRNAs, their clinical significance, as well as their targets. The PANC-1 cell line was treated with curcumin and cell viability was evaluated by the MTT colorimetric assay. The expression of miRNAs miRNA-145-5p and miRNA-1246 was assayed by RT-qPCR after treatment with curcumin for 06h, 24h and 48h. The expression of target genes of miRNA-145-5p, and related to pluripotency, OCT4, SOX2, KLF4 and c-MYC was assayed by RT-qPCR after treatment with curcumin for 06h, 24h and 48h. The expression of the target gene of miRNA-1246, CCNG2 and the predicted gene CRADD was evaluated by RT-qPCR after treatment with curcumin at 15  $\mu$ M for 06h, 24h and 48h. Treatment with curcumin significantly reduced viability at almost all concentrations used. Curcumin treatment statistically significantly altered miR-145-5p expression at 06h after curcumin treatment; miR-1246 and OCT4 at 06h and 48h after curcumin treatment; and CCNG2 at 24h and 48h after curcumin treatment. These results suggest the existence of a stemness pathway, which can be activated by cytotoxic compounds, such as curcumin, and which can lead to chemotherapy resistance and tumor aggressiveness.

**Keywords:** microRNA, curcumin, pancreatic cancer, gene expression, pluripotency.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 3'-UTR – terminação 3'-não traduzida
- AGO – Argonauta
- AJCC – *American Joint Committee on Cancer*
- ATCC – *American Type Culture Collection*
- BC – processo biológico (do inglês *biological process*)
- BCRJ – Banco de Células do Rio de Janeiro
- BRCA – câncer de mama
- CC – componente celular (do inglês *cellular component*)
- CCNG2 – *cyclin G2*
- cDNA – DNA complementar
- CRADD – *CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain*
- CSC – células tronco de câncer (do inglês *cancer stem cells*)
- Cq – ciclo de quantificação (do inglês *quantification cycle*)
- DMEM – *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*
- DMSO – dimetilsulfóxido
- DGCR8 – *DiGeorge 8*
- EGA – *European Genome-phenome Archive*
- EGFR – receptor do fator de crescimento epidérmico
- EMT – transição epitelial-mesenquimal (do inglês *epithelial-mesenchymal transition*)
- ESA – antígeno específico do epitélio (*epithelial specific antigen*)
- GAPDH – *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*
- GEO – *Gene Expression Omnibus*
- GEPIA2 – *Gene Expression Profiling Interactive Analysis*
- GO – *Gene Ontology*
- GTE<sub>x</sub> – *Genotype-Tissue Expression*
- HR – razão de risco (do inglês *hazard ratio*)
- IC<sub>50</sub> – concentração necessária para inibir a viabilidade em 50%
- KEGG – *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*
- KLF4 – *krüppel-like factor 4*
- MAPKs – proteínas quinases ativadas por mitógenos
- METABRIC – *Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium*
- MF – função molecular (do inglês *molecular function*)
- miRISC – complexo silenciador induzido por miRNA
- miRNA/miR – microRNA
- mRNA – RNA mensageiro

MTT – (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium)

MYC/c-MYC – MYC proto-oncogene

OCT4 – *octamer-binding transcription factor 4*

OS – sobrevida global (do inglês *overall survival*)

PAAD – câncer de pâncreas

PBS – solução salina tamponada com fosfato

ROC – Característica de Operação do Receptor (do inglês *Receiver Operating Characteristic Curve*)

RPMI 1640 – *Roswell Park Memorial Institute 1640*

RTKs – receptores tirosina quinase

SARC – sarcoma

SOD – superóxido dismutase (do inglês *superoxide dismutase*)

SOX2 – *SRY (sex determining region Y)-box 2*

TCGA – *The Cancer Genome Atlas*

TGF $\beta$  – fator de crescimento transformante  $\beta$

uPA – ativador de plasminogênio tipo-uroquinase (do inglês *urokinase-type plasminogen activator*, uPA)

XPO5 – Exportina 5

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1. As características adquiridas do câncer.</b> Adaptado de (HANAHAN; WEINBERG, 2011). .....	13
<b>Figura 2. Incidência e mortalidade de câncer de pâncreas no mundo.</b> Número estimado de casos incidentes e mortes de 15 tipos de câncer em todo o mundo, no ano de 2020, em ambos os sexos, em todas as idades (entre 0 e 85+ anos). Adaptado de GLOBOCAN, [s.d.]. .....	14
<b>Figura 3. Incidência e mortalidade de câncer de pâncreas no Brasil.</b> Número estimado de casos incidentes e mortes de 15 tipos de câncer no Brasil, no ano de 2020, em ambos os sexos, em todas as idades (entre 0 e 85+ anos). Adaptado de GLOBOCAN, [s.d.]. .....	15
<b>Figura 4. Visão geral da via canônica de biogênese de miRNA e mecanismo de regulação da expressão gênica de seu mRNA alvo.</b> Retirado de: (LIN; GREGORY, 2015). .....	20
<b>Figura 5. Estrutura química da curcumina.</b> Retirado de: (ZHOU et al., 2017). .....	24
<b>Figura 6. Diagrama de Venn mostrando possíveis 263 genes alvos do miR-145-5p em comum às três ferramentas de predição de alvos.</b> .....	42
<b>Figura 7. Diagrama de Venn mostrando possíveis 118 genes alvos do miR-1246 em comum às três ferramentas de predição de alvos.</b> .....	43
<b>Figura 8. Sequências 3'-UTR de alvos de miRNAS.</b> A. Sequências dos alvos do miR-145-5p. B. Sequências dos alvos do miR-1246. ....	44
<b>Figura 9. A expressão de OCT4 analisada no banco de dados GEPIA2.</b> Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza) BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais. ....	54
<b>Figura 10. A expressão de SOX2 analisada no banco de dados GEPIA2.</b> Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza). BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais. ....	55
<b>Figura 11. A expressão de KLF4 analisada no banco de dados GEPIA2.</b> A expressão de KLF4 foi significativamente regulada para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama, e para cima no grupo de amostras de câncer de pâncreas. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de sarcoma e controle. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; *p<0,01. ....	56
<b>Figura 12. A expressão de c-MYC analisada no banco de dados GEPIA2.</b> A expressão de c-MYC foi significativamente regulado para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de câncer de pâncreas e de sarcoma com seus respectivos controles. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; *p<0,01. ....	57
<b>Figura 13. A expressão de CCNG2 analisada no banco de dados GEPIA2.</b> A expressão de CCNG2 foi significativamente regulado para cima no grupo de amostras de tecido de câncer de pâncreas. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de câncer de mama e de sarcoma com seus respectivos controles. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; *p<0,01. ....	58
<b>Figura 14. A expressão de CRADD analisada no banco de dados GEPIA2.</b> Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em	

vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza). BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais..... 59

**Figura 15. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. .... 60

**Figura 16. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. .... 61

**Figura 17. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145 e de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 61

**Figura 18. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de express Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de OCT4 (POU5F1), KLF4, MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. .... 63

**Figura 19. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de CCNG2. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 64

**Figura 20. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de express Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de OCT4 (POU5F1) e MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 65

**Figura 21. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de CRADD. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 66

**Figura 22. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-

Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de express Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de SOX2 e MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 67

**Figura 23. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de CRADD. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo..... 68

**Figura 24. Expressão relativa de miR-145-5p nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1. .... 69

**Figura 25. Expressão relativa de miR-1246 nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1.. 70

**Figura 26. Expressão relativa de OCT4 nas diferentes linhagens.** N=1. .... 71

**Figura 27. Expressão relativa de SOX2 nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1. .... 72

**Figura 28. Expressão relativa de KLF4 nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1..... 73

**Figura 29. Expressão relativa de MYC nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1..... 74

**Figura 30. Expressão relativa de CCNG2 nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1. .... 75

**Figura 31. Expressão relativa de CRADD nas diferentes linhagens utilizadas.** N=1..... 76

**Figura 32. Efeitos da curcumina na viabilidade celular da linhagem PANC-1.** A. Viabilidade celular após 24h de tratamento. B. Viabilidade Celular após 48h de tratamento. Curcumina reduziu viabilidade celular de forma estatisticamente significante em relação ao controle em quase todas as concentrações utilizadas, nos dois tempos. Dados em percentual e normalizados em relação ao controle DMSO. Experimento realizado única vez em quadruplicata. Dados expressos como média ( $\pm$  erro padrão da média) e analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Tukey ( $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$ ;  $****p < 0,0001$ ; ns = não significativo). .... 77

**Figura 33. Curva dose-resposta da curcumina e IC<sub>50</sub>.** A. Curva dose-resposta da curcumina e IC<sub>50</sub> no tempo de 24h. B. Curva dose-resposta da curcumina e IC<sub>50</sub> no tempo de 48h. Gráfico em função logarítmica da concentração em relação à viabilidade celular. Os respectivos valores de IC<sub>50</sub> foram calculados após análise de regressão não linear das respectivas curvas de dose-resposta. Dados normalizados com o controle DMSO. Experimento realizado única vez em quadruplicata. .... 77

**Figura 34. Expressão relativa de miR-145-5p após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,80 ( $\pm 0,36$ ) vezes na expressão de miR-145-5p. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,86 ( $\pm 0,11$ ) vezes na expressão de miR-145-5p. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student ( $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$ ;  $****p < 0,0001$ ; ns = não significativo). .... 78

**Figura 35. Expressão relativa de miR-1246 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 2,26 ( $\pm 0,32$ ) vezes na expressão de miR-1246. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram aumento de 1,70 ( $\pm 0,60$ ) vezes na expressão de miR-1246. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 4,36 ( $\pm 1,59$ ) vezes na expressão de miR-1246. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student ( $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$ ;  $****p < 0,0001$ ; ns = não significativo). .... 79

**Figura 36. Expressão relativa de OCT4 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 3,70 ( $\pm 1,34$ ) vezes na expressão de OCT4. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,82 ( $\pm 0,24$ ) vezes na expressão de OCT4. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,75 ( $\pm 0,04$ ) vezes na expressão de OCT4. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência

RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 80

**Figura 37. Expressão relativa de SOX2 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,26 ( $\pm$ 0,43) vezes na expressão de SOX2. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,98 ( $\pm$ 0,24) vezes na expressão de SOX2. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,14 ( $\pm$ 0,06) vezes na expressão de SOX2. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (A) ou teste de Mann-Whitney (B e C) (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 81

**Figura 38. Expressão relativa de KLF4 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,41 ( $\pm$ 0,28) vezes na expressão de KLF4. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram aumento de 1,11 ( $\pm$ 0,08) vezes na expressão de KLF4. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,55 ( $\pm$ 0,10) vezes na expressão de KLF4. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 81

**Figura 39. Expressão relativa de MYC após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,21 ( $\pm$ 0,10) vezes na expressão de MYC. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,69 ( $\pm$ 0,23) vezes na expressão de MYC. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,83 ( $\pm$ 0,03) vezes na expressão de MYC. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 82

**Figura 40. Expressão relativa de CCNG2 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,26 ( $\pm$ 0,17) vezes na expressão de CCNG2. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,80( $\pm$ 0,05) vezes na expressão de CCNG2. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,66 ( $\pm$ 0,01) vezes na expressão de CCNG2. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 83

**Figura 41. Expressão relativa de CRADD após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,39 ( $\pm$ 0,49) vezes na expressão de CRADD. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,61( $\pm$ 0,06) vezes na expressão de CRADD. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,89 ( $\pm$ 0,03) vezes na expressão de CRADD. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (B e C) ou teste de Mann-Whitney (A) (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001; ns = não significativo). ..... 84

**Figura 42. Representação esquemática de via proposta.** A. curcumina pode ativar a transcrição de OCT4, que por sua vez ativa a transcrição de miR-1246. Este então inibe a tradução de CCNG2. B. MiR-145-5p pode regular negativamente a tradução de OCT4, não transcrevendo miR-1246, que por sua vez não inibiria a transcrição de CCNG2. Setas verdes indicam ativação/transcrição; bloco vermelho indica repressão; o efeito da ativação/transcrição ou repressão está indicado na caixa branca abaixo de cada componente da via proposta. ..... 88



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação TNM de câncer de pâncreas .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 2 - Características de linhagens celulares utilizadas ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 3 - Quantidades e concentrações dos reagentes utilizados na síntese de cDNA.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 4 - Configurações do termociclador para síntese de cDNA.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 5 - Quantidades e concentrações dos reagentes utilizados na síntese de cDNA.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6 - Configurações do termociclador para síntese de cDNA.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 7 - Informações sobre miRNAs e controle endógeno. ...	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 8 - Componentes da reação de RT-qPCR.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 9 - Parâmetros de ciclagem térmica.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 10 - Informações sobre alvos e controle endógeno. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 11 - Componentes da reação de RT-qPCR para alvos.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 12 - Parâmetros de ciclagem térmica para alvos.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 13 - Enriquecimento da via KEGG e anotação funcional GO de possíveis genes alvo de miR-145-5p.....	45
Tabela 14 - Enriquecimento da via KEGG e anotação funcional GO de possíveis genes alvo de miR-1246.....	51

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Biologia do Câncer</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Câncer de Pâncreas</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Epidemiologia e Fatores de Risco .....	14
1.2.2 Diagnóstico e Estadiamento .....	16
1.2.3 Tratamento .....	17
1.2.4 Aspectos Moleculares .....	17
<b>1.3 Células Tronco de Câncer</b> .....	<b>18</b>
<b>1.4 MicroRNAs e Câncer de Pâncreas</b> .....	<b>19</b>
<b>1.5 Câncer de mama</b> .....	<b>22</b>
<b>1.6 Sarcoma</b> .....	<b>23</b>
<b>1.7 Curcumina</b> .....	<b>23</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1 Análise de Bioinformática</b> .....	<b>28</b>
4.1.1 Elaboração de lista de possíveis alvos regulados por miRNAs .....	28
4.1.2 Análise de enriquecimento funcional da sobreposição de possíveis genes alvos .....	28
4.1.3 Análise de perfil de expressão de alvos em servidor <i>online</i> .....	29
4.1.4 Análise de sobrevida Kaplan-Meier .....	30
<b>4.2 Células e Cultivo</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3 Extração, Quantificação e Integridade de RNA Total</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4 Síntese de DNA Complementar</b> .....	<b>33</b>
<b>4.5 Quantificação de miRNAs e alvos por RT-qPCR</b> .....	<b>35</b>
<b>4.6 Curcumina</b> .....	<b>40</b>
<b>4.7 Ensaio de viabilidade celular para curva dose-resposta e tratamento</b> .....	<b>40</b>
<b>4.8 Análise Estatística</b> .....	<b>41</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
<b>5.1 Análise de Bioinformática</b> .....	<b>42</b>
5.1.1 Elaboração de lista de possíveis alvos regulados por miRNAs .....	42
5.1.2 Análise de enriquecimento funcional da sobreposição de possíveis genes alvos .....	44
5.1.3 Análise <i>in silico</i> de perfil de expressão de alvos .....	54
5.1.4 Análise de sobrevida Kaplan-Meier .....	59
<b>5.2 Expressão endógena de miRNAs em linhagens de câncer</b> .....	<b>68</b>
<b>5.3 Expressão endógena de mRNAs alvos em linhagens de câncer</b> .....	<b>70</b>
<b>5.4 Efeito da curcumina na viabilidade celular</b> .....	<b>76</b>

5.5 Efeito da curcumina na expressão de miRNAs.....	78
5.6 Efeito da curcumina na expressão de mRNAs.....	79
6. <i>DISCUSSÃO</i> .....	85
7. <i>CONCLUSÕES</i> .....	92
8. <i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	93
9. <i>ANEXOS</i> .....	101

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Biologia do Câncer

O termo neoplasia significa novo crescimento. As células neoplásicas possuem características que as diferem de células não-neoplásicas, e são ditas transformadas porque se replicam de forma descontrolada, não respeitando os processos regulatórios do crescimento celular normal. As neoplasias são comumente referidas como tumores. Os tumores são classificados como tumores benignos e tumores malignos; apenas tumores malignos são denominados de câncer. Existem quatro características fundamentais pelas quais se podem distinguir tumores benignos e malignos: diferenciação, velocidade de crescimento, invasão local e disseminação de células do local de origem para outros locais no corpo - processo conhecido como metástase. Tumores benignos são mais bem diferenciados do que malignos. Isto significa que os tumores benignos são mais semelhantes morfológica e funcionalmente às células normais do tecido de origem do que os tumores malignos. Em relação ao crescimento, tumores benignos apresentam crescimento de mais lento, ordenado e com limites mais bem definidos do que os malignos. O potencial invasivo é o que melhor difere tumores benignos dos malignos, sendo os malignos possuidores da capacidade de invasão de tecidos adjacentes, podendo atingir a circulação sanguínea e linfática (PECORINO, 2012; WEINBERG, 2013).

O crescimento desregulado pode ser causado por mutações em genes supressores de tumor e/ou em proto-oncogenes. Os genes supressores de tumor incluem genes cujas funções estão relacionadas à inibição do crescimento e proliferação celular, regulação da morte celular programada (processo conhecido como apoptose) e reparo do DNA. Existem ainda alterações adicionais, tal como hipermetilação na região promotora de transcrição de genes supressores de tumor, que ocorrem principalmente nas repetições de resíduos de citosina que precedem guanina - dinucleotídeo citosina-fosfato-guanina (CpG) presentes na região promotora, levando ao silenciamento transcricional de genes supressores de tumor (PECORINO, 2012). Outras modificações epigenéticas, como a acetilação e metilação de histonas também podem resultar tanto na hiper-expressão de oncogenes, quanto no silenciamento de genes supressores de tumor (KHAN et al., 2021; NEUREITER et al., 2014; PECORINO, 2012).

O acúmulo de mutações, dentre outras alterações, como as epigenéticas, permitiram conceber o que hoje se conhecem como as características do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011) (Figura 1). Elas sumarizam as capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento em múltiplas etapas de tumores. São eles: (1) manutenção ativa das vias

de sinalização proliferativa, gerada por estímulo autócrino e parácrino de fatores de crescimento e uma hiperatividade/hiperexpressão de seus receptores e de componentes de sua via de sinalização, (2) evasão da supressão de crescimento, que envolve a repressão de genes responsáveis por regular negativamente a proliferação celular, como os que reconhecem e realizam reparos de danos ao DNA; (3) resistência à apoptose, causada por um aumento da expressão de genes anti-apoptóticos e/ou redução de genes pró-apoptóticos; (4) potencial replicativo ilimitado, devido a expressão da enzima telomerase, evitando encurtamentos dos telômeros, e assim, que as células entrem em senescência e adquiram imortalidade celular; (5) indução de angiogênese, por meio da criação de novos vasos sanguíneos para suprir necessidades de oxigênio e nutrientes, além de também contribuir para o processo de metástase; (6) invasividade e metástase, relacionada à capacidade de regular negativamente a expressão de moléculas de adesão célula-célula e célula-matriz e regular positivamente genes que expressam moléculas relacionadas à migração celular; (7) instabilidade genômica e mutabilidade, que conferem às células cancerígenas alterações genéticas que conduzem à expansão clonal e progressão tumoral; (8) promoção de processo inflamatório, a fim de recrutar fatores que facilitem o crescimento, a angiogênese, a invasão e metástase; (9) desregulação do metabolismo energético, ocasionada por uma maior captura de glicose para suprir as necessidades metabólicas, bem como a utilização do lactato, produzido do metabolismo da glicose, como fonte de energia; (10) prevenção da destruição imune, inibindo componentes do sistema imunológico através da expressão de moléculas imunossupressoras ou recrutando células inflamatórias imunossupressoras (HANAHAN; WEINBERG, 2011).



**Figura 1. As características adquiridas do câncer.** Adaptado de (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

## 1.2 Câncer de Pâncreas

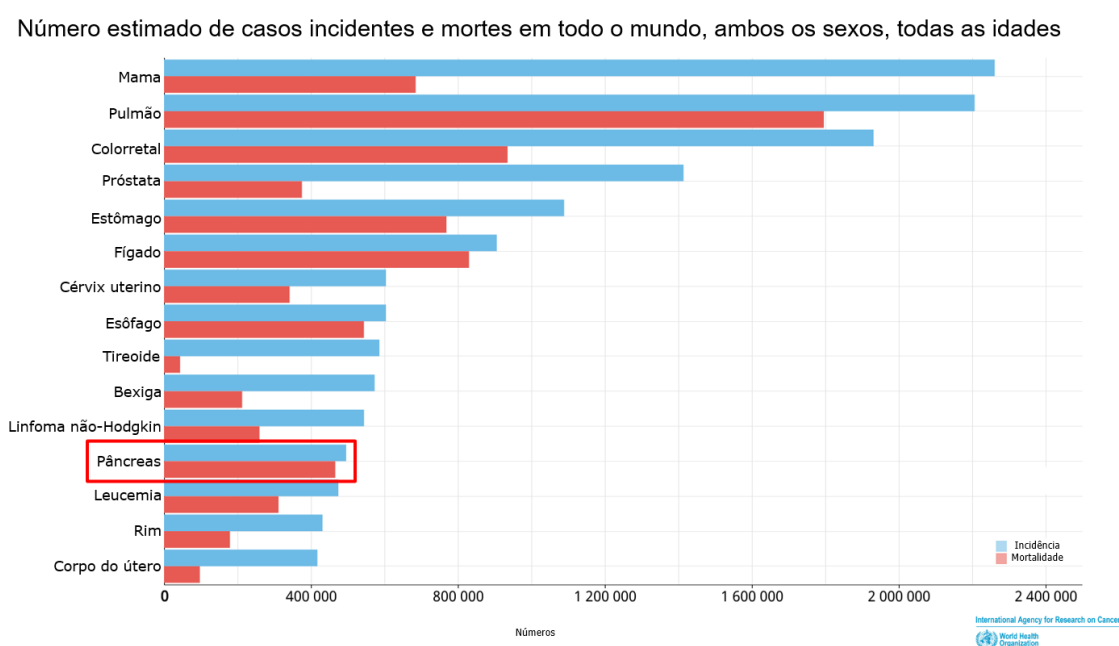
O pâncreas é um órgão misto, possuindo uma parte exócrina e endócrina. Está localizado na região retroperitoneal da parte superior cavidade abdominal. Geralmente refere-se às várias partes do pâncreas como cabeça, corpo e cauda. A cabeça confina com a segunda porção em forma de C do duodeno no quadrante superior direito do abdômen. A cauda emerge na cavidade peritoneal (coberta pela serosa peritoneal) e se estende até o hilo do baço no quadrante superior esquerdo. O pâncreas exócrino é formado por células acinares e ductos com tecido conjuntivo, vasos e nervos associados. Produz e secreta enzimas digestivas e joga no duodeno. Compreende mais de 95% da massa pancreática. O pâncreas endócrino é formado por um grupo de células comumente chamadas ilhotas de Langerhans. Existem cinco tipos de células reconhecidas nas ilhotas: células  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  e PP, que produzem os hormônios glucagon, insulina, somatostatina, grelina e polipeptídeo pancreático, respectivamente. A porção exócrina compreende 1-2% da massa pancreática. O pâncreas pesa cerca de 100 g e tem cerca de 14-25 cm de comprimento (BEGER, 2018).

Os tumores que afetam o pâncreas exócrino representam cerca de 95% de todos os cânceres pancreáticos. Compreendem diferentes subtipos histológicos, sendo os adenocarcinomas o maior grupo. Os tumores endócrinos podem ser benignos ou malignos e funcionais (produzindo hormônios) ou não funcionais (não produzindo hormônios) e

geralmente têm um prognóstico melhor do que os tumores exócrinos (NEOPTOLEMOS et al., 2018). O adenocarcinoma ductal pancreático é o foco do presente trabalho, e sendo assim, o termo câncer de pâncreas utilizado neste trabalho refere-se a ele. O desenvolvimento do adenocarcinoma ductal pancreático é um processo de múltiplos estágios que envolve alterações genéticas e epigenéticas. Tais alterações resultam em anormalidades histológicas e morfológicas dentro das células ductais do pâncreas, formando estruturas semelhantes a papilares. Essas lesões papilares se transformam em lesões pré-neoplásicas mais complicadas, conhecidas como neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN). Essa neoplasia é considerada o passo inicial para a formação do câncer de pâncreas e é classificada com base na morfologia celular como PanIN-1A, PanIN-1B, PanIN-2 ou PanIN-3. Conforme aumenta o grau, há aumento da atipia celular e nuclear. Sendo assim, como resultado do surgimento das PanINs, estruturas mais complicadas se desenvolvem, progredindo para o carcinoma propriamente dito (REN; LIU; SURIAWINATA, 2019).

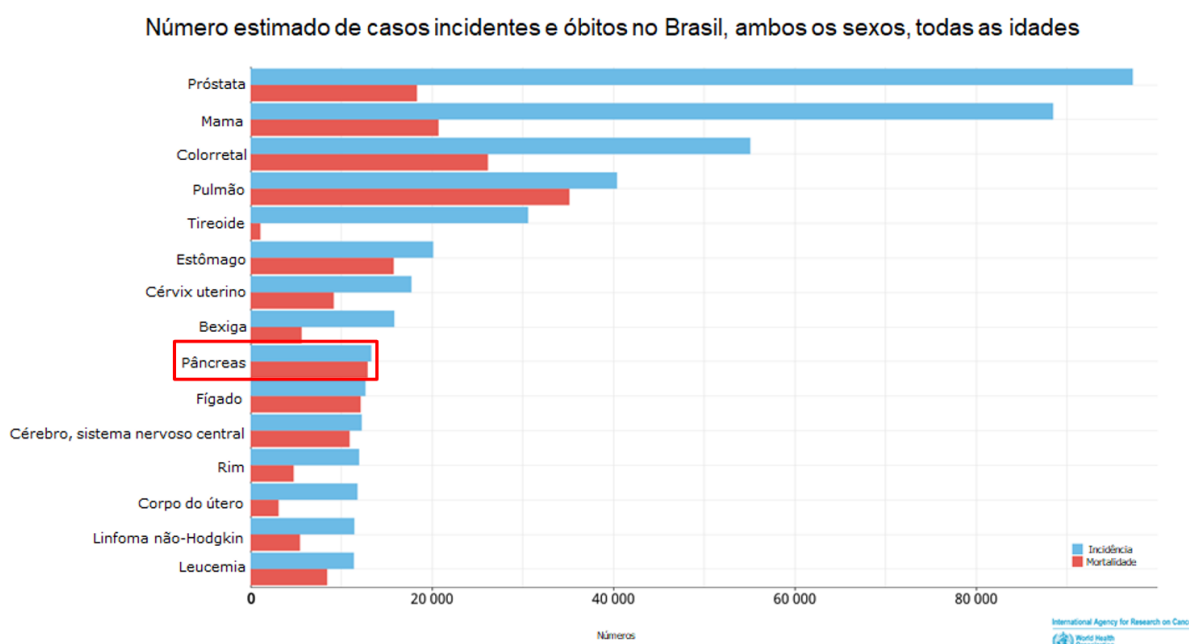
### 1.2.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

Segundo a estimativa do *Global Cancer Observatory 2020* (GLOBOCAN), no ano de 2020 foi estimada a incidência de 495.773 mil casos de câncer de pâncreas em todo o mundo, com morte estimada de 466.003 mil casos (GLOBOCAN, [s.d.]) (Figura 2). Sendo assim, sua taxa de letalidade é extremamente alta, de aproximadamente 94%.



**Figura 2. Incidência e mortalidade de câncer de pâncreas no mundo.** Número estimado de casos incidentes e mortes de 15 tipos de câncer em todo o mundo, no ano de 2020, em ambos os sexos, em todas as idades (entre 0 e 85+ anos). Adaptado de GLOBOCAN, [s.d.].

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) não publica as taxas de incidência desse tumor junto à estimativa anual das neoplasias mais frequentes no país. Entretanto, segundo o GLOBOCAN 2020, para o Brasil, foram estimados 13.307 mil novos casos de câncer de pâncreas e 12.911 mil óbitos totais (GLOBOCAN, [s.d.]) (Figura 3).



**Figura 3. Incidência e mortalidade de câncer de pâncreas no Brasil.** Número estimado de casos incidentes e mortes de 15 tipos de câncer no Brasil, no ano de 2020, em ambos os sexos, em todas as idades (entre 0 e 85+ anos). Adaptado de GLOBOCAN, [s.d.].

De 2014 a 2018, a taxa de sobrevivência de 5 anos para câncer de pâncreas aumentou de 6% para 9%. (RAWLA; SUNKARA; GADUPUTI, 2019). Isto denota que estão ocorrendo avanços no tratamento e manejo da doença. Entretanto este tipo de câncer continua sendo um dos mais letais, e pesquisas relacionadas a ele precisam continuar e avançar.

Um dos fatores de risco é o tabagismo, uma vez que fumantes têm um risco duas a três vezes maior de desenvolver câncer de pâncreas do que os não fumantes. Inflamação, mais especificamente a pancreatite crônica também se relaciona com aumento do risco de câncer. O consumo de álcool em excesso está relacionado ao aumento de risco, uma vez que é a principal causa de pancreatite crônica. A obesidade também está relacionada ao câncer de pâncreas, bem como alguns fatores nutricionais e dietéticos, incluindo alto consumo de gorduras saturadas, baixa ingestão de vegetais e frutas e consumo de carnes vermelhas. *Diabetes mellitus* a longo prazo aproximadamente duplica o risco de câncer pancreático, sugerindo que é tanto um fator de risco para doença como consequência da doença (KAMISAWA et al., 2016; RAWLA; SUNKARA; GADUPUTI, 2019; SMOLLE et al., 2017). Vale



notar também que alguns desses fatores de risco são ligados ao estilo de vida e modificáveis. Dessa forma, há chances desse câncer agressivo ser prevenido.

### 1.2.2 Diagnóstico e Estadiamento

Os sinais e sintomas do câncer de pâncreas são inespecíficos e só se apresentam nos estágios mais avançados da doença. Incluem icterícia, perda de peso inexplicável, dispepsia, dor abdominal e nas costas, náusea e vômitos, diabetes mellitus de início recente (KEANE et al., 2014). O diagnóstico geralmente é feito através de exames de imagem. Após a triagem e diagnóstico, realiza-se o estadiamento do tumor, para que se saiba a extensão do tumor primário a fim de avaliar prognóstico e direcionar o tratamento. O sistema utilizado atualmente para se realizar o estadiamento do tumor é o TNM, elaborado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (CONG et al., 2018). A classificação do sistema é feita pela extensão do tumor primário (T), pelo grau de disseminação para os linfonodos (N) e pela presença de metástases (M). A Tabela 1 apresenta os detalhes do estadiamento TNM.

Tabela 1 - Classificação TNM de câncer de pâncreas

<b>Tumor primário (T)</b>	
T1	Diâmetro máximo do tumor $\leq$ 2 cm
T2	Diâmetro máximo do tumor $>$ 2 cm, $\leq$ 4 cm
T3	Diâmetro máximo do tumor $>$ 4 cm
T4	O tumor envolve o eixo celíaco, a artéria hepática comum ou a artéria mesentérica superior
<b>Linfonodos regionais (N)</b>	
N0	Sem metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
<b>Metástase distante (M)</b>	
M0	Sem metástase distante
M1	Metástase distante
<b>Estadiamento</b>	
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T1-T3N1M0

III	T4(Qualquer T)N2(Qualquer N)M0
IV	T4(Qualquer T)N2(Qualquer N)M1

---

Adaptado de: (CONG et al., 2018).

### 1.2.3 Tratamento

Para o tratamento do câncer de pâncreas, são utilizadas três estratégias: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Para os casos de metástase, a quimioterapia é a primeira escolha de tratamento. A extensão e local do procedimento cirúrgico pode variar, sendo os procedimentos mais frequentes a pancreatoduodenectomia (ou procedimento de Whipple), pancreatectomia distal, ou remoção total do pâncreas (pancreatectomia total). Os esquemas de quimioterapia mais utilizados são gemcitabina (GEM) ou 5-fluorouracil, leucovorin (ácido folínico), oxaliplatina e irinotecano (FOLFIRINOX) (BALSANO; TOMMASI; GARAJOVA, 2019). Existem ainda tratamentos secundários para os casos metastáticos, que incluem a combinação de nab-paclitaxel (paclitaxel ligado à albumina) e gemcitabina (BACHET et al., 2017).

### 1.2.4 Aspectos Moleculares

Sabe-se que o câncer é uma doença genética causada pelo acúmulo de mutações somáticas em oncogenes e genes supressores de tumor. Alterações epigenéticas também podem contribuir para o desenvolvimento do câncer. Dessa forma, vários estudos acerca do genoma e do exoma de pacientes de câncer de pâncreas têm sido feitos, a fim de se revelar e estabelecer alterações genéticas que levam e/ou contribuem para o surgimento da doença e centenas de alterações foram documentadas (GRASSI et al., 2018; HAYASHI et al., 2017; WANG et al., 2012; WITKIEWICZ et al., 2015). Entretanto existem quatro genes que estão frequentemente mutados no câncer de pâncreas. O KRAS, que codifica uma pequena GTPase que medeia a sinalização a jusante dos receptores de tirosina quinase, é o oncogene mais frequentemente mutado. Mutações somáticas na KRAS ocorrem em mais de 90% dos tumores (HAYASHI et al., 2017; KLEEFF et al., 2016).

O gene CDKN2A codifica o regulador essencial do ciclo celular e senescência p16, e é o gene supressor de tumor mais frequentemente alterado, com perda de função em mais de 90% dos adenocarcinomas ductais (HAYASHI et al., 2017; KLEEFF et al., 2016; REN; LIU; SURIWINATA, 2019). A perda de sua função resulta na ausência de interrupção do ciclo celular, que geralmente é feita por meio da inibição do ponto de verificação G1/S. Assim, ocorre uma ativação transcricional descontrolada, que contribuirá para um ciclo de retroalimentação positivo, o que leva ao aumento da divisão e proliferação celular.

Mutações no gene supressor de tumor TP53, que possui papel fundamental na resposta ao estresse celular, também são frequentes. A transcrição desse gene se dá por estímulos como danos no DNA, radiação, sinais de crescimento aberrante e agentes quimioterápicos que causam estresse celular. A ativação do TP53 resulta na inibição do ciclo celular para reparo dos danos, ou no caso de células extremamente danificadas, morte por apoptose. Mutações no gene TP53 que levam à sua perda de função foram registradas em 70% dos casos de câncer de pâncreas (HAYASHI et al., 2017; KLEEFF et al., 2016; REN; LIU; SURIAWINATA, 2019).

O gene supressor de tumor SMAD4, um fator de transcrição envolvido na inibição do crescimento celular, é ativado pela via de sinalização do fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Se encontra inativado em cerca de 50% dos tumores e pode conferir resistência à radioterapia (HAYASHI et al., 2017; HERMAN et al., 2018; KAMISAWA et al., 2016).

Também ocorre ativação aberrante das vias de sinalização ativada por mitógenos como consequência da superexpressão de receptores tirosina quinase (RTKs) e ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e seus ligantes (ARDITO et al., 2012; KLEEFF et al., 2016; NAVAS et al., 2012). Isso acarreta em aumento da proliferação e sobrevivência celular com consequente progressão do câncer.

### 1.3 Células Tronco de Câncer

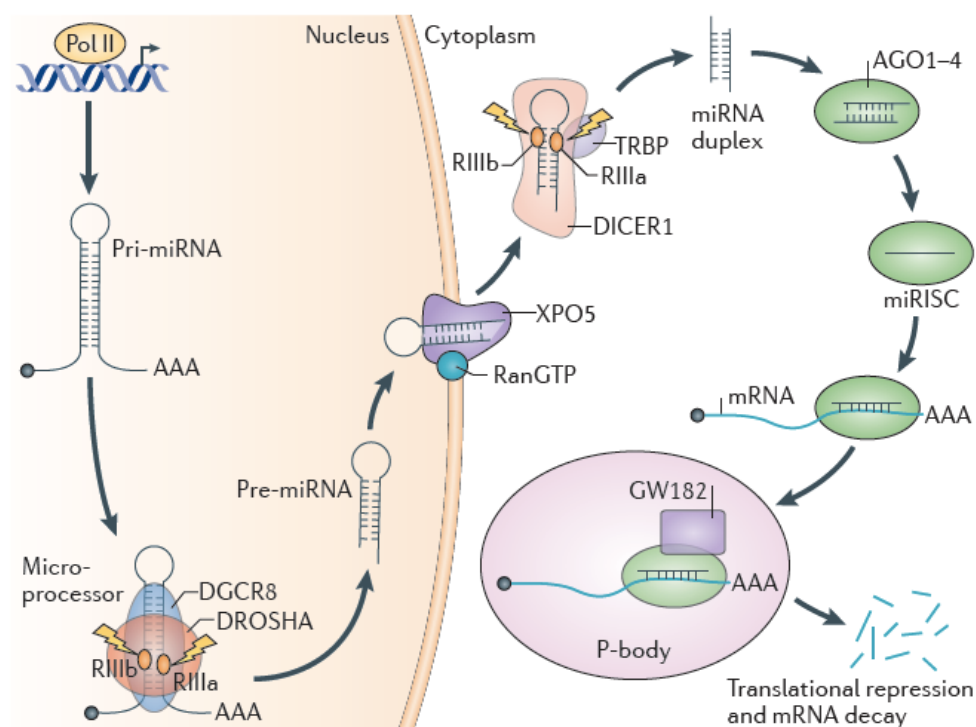
As células tronco de câncer (*cancer stem cells*, CSCs) são células cancerosas que possuem a capacidade de auto-renovação e pluripotência. As CSCs podem ser responsáveis pela resistência aos quimioterápicos convencionais, recidiva ou iniciação de novos tumores, uma vez que essa população, escassa dentro do microambiente tumoral, geralmente não é destruída pelos quimioterápicos. Assim, as CSCs regeneram o tumor uma vez que a terapia é descontinuada, levando à recorrência do câncer pós-tratamento, bem como à resistência ao esquema terapêutico utilizado anteriormente. As CSCs podem ser responsáveis pelo início das metástases tumorais, uma vez que nesta população a expressão de genes ligados ao processo de transição epitelial-mesenquimal (*epithelial-mesenchymal transition*, EMT) se encontra alterada. Esse processo de transição também é importante para a ocorrência de metástases. A EMT inclui quatro etapas importantes: perda de adesão de células epiteliais, expressão de proteínas mesenquimais, degradação da membrana basal, migração e invasão celular. Dessa forma as células tumorais invadem o estroma e adentram na circulação sanguínea, podendo dar origem a metástases distantes (ISHIWATA et al., 2018; LI et al., 2007; STOICA; CHANG; PAUKLIN, 2020).

O primeiro trabalho que identificou uma população de CSC em câncer de pâncreas foi publicado em 2007, utilizando xenoinxertos de adenocarcinomas pancreáticos humanos cultivados em camundongos imunocomprometidos. Nestes camundongos, foi identificada e isolada uma subpopulação altamente tumorigênica de células que expressava os marcadores de superfície celular CD44, CD24 e o antígeno específico do epitélio (*epithelial specific antigen*, ESA). Essa subpopulação de células CD44(+)/CD24(+)/ESA(+) apresentou propriedades comuns às células-tronco, como auto-renovação e pluripotência (LI et al., 2007). Diversos trabalhos tem proposto novos marcadores de superfície para identificação de CSCs pancreáticas, tais como ABCG2, ALDH1, CD133, c-Met, CXCR4, EpCAM e nestina (ISHIWATA et al., 2018). Além disso, como as CSCs possuem a propriedade de pluripotência, a expressão de genes ligados a essa propriedade também se encontra alterada. Dentre esses genes pode-se citar os fatores de transcrição NANOG, OCT4 (também conhecido como POU5F1), SOX2, KLF4 e C-MYC. Os quatro últimos são ademais conhecidos como fatores de Yamanaka.

#### 1.4 MicroRNAs e Câncer de Pâncreas

Os microRNAs (miRNAs ou miR) são pequenos RNAs não codantes, com cerca de 18-25 nucleotídeos de comprimento. São inicialmente sintetizados no núcleo das células, a partir de um gene, pela RNA polimerase II na forma de RNA longo de dupla fita, o RNA primário (pri-miRNA). Sofrem processamento enzimático para gerarem a forma madura, localizada no citoplasma das células, onde exercem sua função na regulação da expressão gênica. Esse processamento envolve algumas etapas e diversas proteínas. Os pri-miRNAs são clivados pela enzima DROSHA e pela Região Crítica da síndrome de DiGeorge 8 (DGCR8), gerando os miRNAs precursores (pré-miRNAs), mais curtos e de dupla fita. Os pré-miRNAs são então exportados para citoplasma pela Exportina 5 (XPO5) e posteriormente processados pela DICER1, uma enzima ribonuclease III que produz os miRNAs maduros, ainda de dupla fita. Uma das fitas miRNA maduro (a cadeia guia) é carregada no complexo silenciador induzido por miRNA (miRISC), formado pelas da família Argonauta (AGO). A outra fita é geralmente degradada. Uma vez carregados no RISC, regulam a expressão gênica a nível pós-transcricional através do reconhecimento e hibridação/pareamento (completo ou incompleto) de seus nucleotídeos da terminação 5' com a terminação 3'-não traduzida (3'-UTR) de um RNA mensageiro (mRNA). Quando o miRNA é reconhecido por sequências parcialmente complementares na região 3'-UTR de mRNAs-alvos, ele ocasiona um bloqueio na tradução destes. Um fator importante na determinação de qual mRNA será pareado é a sequência de nucleotídeos nas posições 2 a 7 do miRNA maduro, chamada região semente ou "seed". Se a complementariedade do miRNA ao mRNA-alvo for total (além da região semente),

acarretará a degradação do mRNA-alvo através do RISC. Se a complementariedade não for total, haverá o impedimento da tradução do mRNA. A Figura 4 resume a biogênese e mecanismo de ação dos miRNAs (LIN; GREGORY, 2015).



**Figura 4. Visão geral da via canônica de biogênese de miRNA e mecanismo de regulação da expressão gênica de seu mRNA alvo.** Retirado de: (LIN; GREGORY, 2015).

A descoberta do primeiro microRNA se deu nos anos 90, no nematódeo *Caenorhabditis elegans*, e estudos continuaram até seu reconhecimento como classe de RNA não-codante (LEE; FEINBAUM; AMBROST, 1993; REINHART et al., 2000; WIGHTMAN; HA; RUVKUN, 1993). Mas seu importante papel na regulação da expressão gênica em humanos só seria reconhecido depois, sendo a leucemia linfocítica crônica a primeira doença associada com desregulação na expressão de miRNAs (LIN; GREGORY, 2015). Os miRNAs possuem papel crítico em diversos processos biológicos regulando negativamente a expressão de genes. Dessa forma, estão implicados no processo de tumorigênese, podendo agir como supressores de tumor ou como oncogenes (ou oncomiRs), a depender do papel de seus alvos (LIN; GREGORY, 2015).

Desde que o papel de supressão tumoral ou de tumorigênese dos miRNAs foi descoberto, diversas pesquisas têm sido feitas de forma a utilizá-los como biomarcadores de diagnóstico, prognóstico e/ou estratégias terapêuticas, podendo constituir uma ferramenta para driblar a resistência à radioterapia e quimioterapia.

O conhecimento da expressão de miRNAs, bem como de seus alvos, também tem importância clínica direta, podendo constituir forma de diagnóstico precoce e/ou de

prognóstico em relação à recorrência de tumor e/ou de predição de resposta à terapia. MiR-7 se encontra hipoexpresso no câncer de pâncreas e essa condição está relacionada a um pior prognóstico da doença (BI et al., 2017; ZHU et al., 2018). A transfecção *in vitro* de células de câncer de pâncreas com o mimético sintético do miR-7 promoveu a inibição do crescimento celular, reduziu invasão e migração de células e induziu apoptose. Além disso, reduziu o crescimento de tumores *in vivo* de xenoinxerto. Tais efeitos ocorreram pela regulação direta dos alvos SOX18, ILF2, MAP3K9, bem como pela regulação indireta de genes associados ao processo EMT (BI et al., 2017; XIA et al., 2018; ZHU et al., 2018). Sendo assim, o miR-7 pode ser um importante supressor tumoral no câncer de pâncreas.

MiR-34a se encontra hipoexpresso no câncer de pâncreas devido a hipermetilação da sua região promotora (MA et al., 2020; NALLS et al., 2011). A restauração da sua expressão, seja pelo tratamento com agentes que inibem DNA metiltransferase (MA et al., 2020; NALLS et al., 2011) ou por meio de transfecção com mimético sintético (JI et al., 2009; TANG; TANG; CHENG, 2017) inibiu proliferação celular, migração e a invasão de células de câncer *in vitro*. Também induziu a apoptose e sensibilizou as células à quimioterapia e radiação (JI et al., 2009). A restauração da sua expressão pôde ainda reduzir drasticamente a população de células-tronco de câncer de pâncreas (NALLS et al., 2011). Tais efeitos ocorrem pela regulação negativa da via de sinalização Notch, e também do alvo Snail1, importante mediador do processo de EMT (JI et al., 2009; MA et al., 2020; NALLS et al., 2011; TANG; TANG; CHENG, 2017).

Estudos tem mostrado que miR-145-5p, um “regulador mestre” de pluripotência (XU et al., 2009), está hipoexpresso em diversos tipos de câncer, incluindo câncer de pâncreas, e também possui função de supressão tumoral (DING; SUN; XIE, 2019; GAO et al., 2017; GARCÍA-GARCÍA et al., 2019; TANG et al., 2013). A expressão ectópica do miR-145 diminui a proliferação celular, invasão e migração em modelo *in vitro* (CHEN et al., 2020; HAN et al., 2015; KHAN et al., 2014; WANG et al., 2016) e o crescimento tumoral *in vivo* (CHEN et al., 2020; KHAN et al., 2014; WANG et al., 2016) de câncer de pâncreas. Sua ação de supressão tumoral se dá pela inibição da via do TGF $\beta$ , marcadores de processo EMT e CSC, tais como MMP-3, ZEB1, OCT4, Lin28, NANOG e SOX2 (GAO et al., 2016, 2017; KHAN et al., 2014; XU et al., 2011). Também sensibilizou, *in vitro*, células ao fármaco gemcitabina através da regulação negativa de p70S6K1 (LIN et al., 2016), um efetor da via de sinalização mTOR, que possui importância na invasão e migração celular (LI et al., 2020; WANG et al., 2018).

MiR-21 tem se destacado como um importante oncomiR em câncer de pâncreas e em outros tipos de câncer. A inibição de miR-21 suprimiu a proliferação celular, migração e invasão de células câncer de pâncreas *in vitro* através da regulação do gene supressor de tumor VHL1, responsável pela ubiquitinação e assim marcação para degradação do HIF-1 $\alpha$ , importante fator para a manutenção das células em anóxia, condição presente em vários

tumores sólidos. A expressão de VEGF também diminuiu com a inibição de miR-21, e ainda de forma interessante, também foi vista a inibição da expressão das metaloproteínases de matriz MMP-2 e MMP-9, relacionadas à migração e invasão de células (SUN et al., 2019). O gene supressor de tumor PTEN também é um alvo conhecido de miR-21. Em um modelo *in vitro* de câncer de pâncreas para resistência ao fármaco 5-fluorouracil, o nível de expressão de miR-21 se encontrou maior na linhagem resistente gerada do que na linhagem parental. A inibição da expressão de miR-21 utilizando um inibidor sintético resultou na sensibilização ao fármaco 5-fluorouracil. Algo análogo foi válido para o seu alvo PTEN, em que o nível de expressão se encontrou mais reduzido na linhagem resistente gerada em relação à linhagem parental (WEI et al., 2016b).

Um dos miRNAs que vem sendo estudado no contexto de câncer é miR-1246, que possui papel de oncomiR. O estabelecimento da linhagem de câncer de pâncreas PANC-1 resistente à gemcitabina e a indução de propriedades semelhantes a CSC por meio da formação de esferas mostrou que o miR-1246 estava hiperexpresso na linhagem resistente gerada, bem como na linhagem cultivada em esferoides. A inibição da expressão de miR-1246 na linhagem resistente por meio de inibidor sintético resultou na sensibilização à gemcitabina. A resistência ao fármaco se deve à regulação do alvo CCNG2, que possui a função de inibir a progressão do ciclo celular (HASEGAWA et al., 2014). A expressão do miR-1246 também foi estudada em amostras de tecidos de pacientes com câncer de pâncreas, e os tempos de sobrevida livre de doença e de sobrevivência geral foram significativamente mais baixos no grupo com alta expressão de miR-1246 (HASEGAWA et al., 2014). Este mesmo miRNA se encontrou enriquecido em exossomos isolados do plasma de pacientes com câncer de pâncreas em relação ao de doadores saudáveis. A curva Característica de Operação do Receptor (do inglês *Receiver Operating Characteristic Curve, ROC*) foi traçada, e a área sob a curva de 0,73 indicou um potencial preditivo para o diagnóstico de câncer de pâncreas (XU et al., 2017). Outro estudo mostrou que não só esse miRNA, mas uma assinatura formada por ele e outros miRNAs presentes nos exossomos circulantes isolados do soro de pacientes com câncer de pâncreas (miR-1246, miR-4644, miR-3976 e miR-4306) associados com os biomarcadores de células-tronco presentes na superfície dos exossomos (CD44v6, Tspan8, EpCAM, MET e CD104) poderiam fornecer uma ferramenta de diagnóstico sensível para o câncer de pâncreas, com sensibilidade de 100% e especificidade de 80% (MADHAVAN et al., 2015). Dessa forma esse miRNA pode ser um possível biomarcador de prognóstico no câncer de pâncreas.

## 1.5 Câncer de mama

O carcinoma de mama pode ser dividido em duas categorias principais, do ponto de vista histopatológico, a depender do envolvimento do sistema ductal-lobular da mama: carcinoma *in situ* e invasivo. O carcinoma *in situ* pode ser subdividido em carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma lobular *in situ*. O carcinoma ductal *in situ* é caracterizado pela proliferação neoplásica de células epiteliais confinadas ao sistema ductal-lobular da mama, sem evidência de invasão através da membrana basal para o estroma circundante. O carcinoma lobular *in situ*, por sua vez, é caracterizado pela proliferação de células geralmente pequenas e com pouca coesão. Quanto aos carcinomas invasivos, estes podem ser amplamente divididos em duas categorias: carcinoma invasivo de não tipo especial (que é o tipo mais comum dentre os invasivos) e subtipos especiais. Nota-se que do ponto de vista histopatológico, o câncer de mama é heterogêneo, o que implica também em uma heterogeneidade nas suas características clínicas e moleculares (ADNAN; IGCI; SORAN, 2019).

## 1.6 Sarcoma

Os sarcomas são um grupo de neoplasias malignas raras e heterogênea, derivados de mesênquima, originados de ossos e tecidos moles. Sendo assim, podem ocorrer no tecido esquelético e extraesquelético, incluindo músculos, tendões, gordura, sinóvia, tecido fibroso, vasos sanguíneos e sistema nervoso periférico. Para o tratamento de sarcomas são utilizadas cirurgia (sendo a terapia base), podendo então ser ou não associada com radioterapia, e também pode-se utilizar quimioterapia. A raridade dessas neoplasias e a falta de modelos pré-clínicos bem estabelecidos têm impedido o progresso no desenvolvimento de terapias sistêmicas eficazes, bem como terapias alvo-direcionadas. Os sarcomas de tecidos moles e ossos (também chamados de osteossarcomas) possuem um alto grau de heterogeneidade morfológica, molecular e clínica (CHOONG, 2021). Dessa forma há necessidade de se propor biomarcadores para essa doença, ainda que rara, porém largamente desconhecida, do ponto de vista molecular.

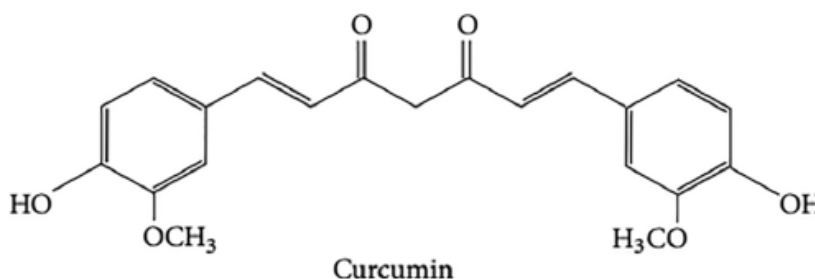
No presente trabalho, linhagens de células de osteossarcoma foram utilizadas para fins comparativos com células de câncer de pâncreas. Embora se tratem de tumores com origens claramente distintas, ambos apresentam crescimento celular e evolução clínica rápida, além de serem pouco conhecidos do ponto de vista molecular.

## 1.7 Curcumina

A curcumina é um polifenol curcuminóide. Possui nomenclatura química IUPAC (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona; fórmula química  $C_{21}H_{20}O_6$



e massa molecular de 368,38 g/mol. É extraída dos rizomas da *Curcuma longa* (açafrão-da-terra), sendo também o curcuminóide mais abundante neste. Os outros curcuminóides são a desmetoxicurcumina e a bis-desmetoxicurcumina. Seu isolamento ocorreu pela primeira vez por Vogel em 1842, tendo sua estrutura sido descrita por Lampe e Milobedeska em 1910 e rota química de síntese estabelecida em 1913 (KUNNUMAKKARA et al., 2017). A Figura 5 mostra a estrutura química da curcumina.



**Figura 5. Estrutura química da curcumina.** Retirado de: (ZHOU et al., 2017).

A curcumina é utilizada principalmente como tempero em pratos culinários típicos da Ásia e como corante em cosméticos. Seu uso tradicional é antigo devido suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Mais recentemente diversos trabalhos têm relatado que ela também possui propriedades antitumorais, contra diversos tipos de câncer, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (KHAN et al., 2019; LI et al., 2018a; LIU et al., 2020, 2017). Os mecanismos para tal atividade envolvem fatores de crescimento, enzimas, fatores de transcrição, quinase, citocinas inflamatórias, proteínas ligadas à apoptose. Sendo assim, diversas vias de sinalização são moduladas pela curcumina (MORTEZAEE et al., 2019).

Dentre essas vias, a do PI3K/AKT/NF-κB parece ser uma das mais importantes onde curcumina atua. Além de estar relacionada com a proliferação celular, a via do NF-κB também possui importante papel na progressão do processo EMT.

O tratamento de células de câncer com superóxido dismutase (do inglês *superoxide dismutase*, SOD) aumentou a capacidade de invasão e migração *in vitro* de câncer de pâncreas. Esse aumento se deveu ao fato de a SOD facilitar o progresso do processo EMT, uma vez que os níveis de mRNA dos marcadores E-caderina, N-caderina e vimentina aumentaram. Estes efeitos foram contrabalançados pelo tratamento com curcumina. Além disso, o tratamento com SOD juntamente com curcumina, diminuiu a expressão de p-Akt e p-NF-κB (LI et al., 2018a).

O tratamento com curcumina sozinha ou em combinação com gemcitabina em um modelo *in vivo*, diminuiu significativamente a expressão ao nível de expressão das proteínas VEGF, ciclina D1, c-myc, ICAM-1, MMP-9, COX-2, survivina, Bcl-2, Bcl-xL e IAP-1 quando comparados ao tratamento controle em tecidos tumorais pancreáticos. Vale notar que todas

as proteínas são participam da proliferação celular e/ou do processo EMT, além de serem reguladas pela via do NF- $\kappa$ B (KUNNUMAKKARA et al., 2007).

A curcumina foi capaz de suprimir a expressão e ativação do EGFR. A ativação de EGFR, ERK e Akt na condição de alta glicose foi diminuída pela curcumina independente da exposição ao EGF em células de câncer de pâncreas. A capacidade de invasão induzida por EGF das células também foi reduzida pela curcumina. Este último resultado pode ser explicado pelo tratamento da curcumina ter reduzido a expressão de fatores negativamente associados à metástase, como E-caderina e ativador de plasminogênio tipo-uroquinase (do inglês *urokinase-type plasminogen activator*, uPA) (LI et al., 2019).

Curcumina pode aumentar a sensibilidade de células de câncer de pâncreas à gemcitabina (LEV-ARI et al., 2007; LIU et al., 2020), docetaxel (LIU et al., 2020) e 5-fluorouracil (LI et al., 2011) em modelos *in vitro*, e à gemcitabina em um modelo *in vivo* (KUNNUMAKKARA et al., 2007).

Existem poucos estudos que mostram a relação entre as alterações nos níveis de expressão de miRNAs após o tratamento com curcumina e os efeitos antitumorais. Entretanto, a curcumina inibe o crescimento celular e a invasão *in vitro* regulando positivamente a expressão de miR-7 (suposto supressor tumoral), e com conseqüente diminuição de seu alvo, a metiltransferase de lisina, SET8. (MA et al., 2014). A curcumina aumentou *in vitro* a expressão de miR-340, e tanto o tratamento com curcumina ou miR-340 induziu a apoptose *in vitro* das células de câncer de pâncreas. Já quando ocorreu o silenciamento do miR-340 com silenciador sintético, houve inibição significativa do efeito pró-apoptótico da curcumina. Posteriormente, XIAP, que tem como função a supressão do processo de apoptose, foi identificado como alvo direto do miR-340 (YANG; LI; ZHAO, 2017). Tais estudos mostram que curcumina é capaz de alterar os níveis de expressão de miRNAs, bem como ajuda a elucidar alguns dos mecanismos por trás de seus efeitos antitumorais.

## 2. JUSTIFICATIVA

O câncer de pâncreas possui uma alta taxa de mortalidade, dificuldade de diagnóstico precoce, tratamento quimioterápico com diversos efeitos adversos e ausência de marcador de prognóstico específico. A curcumina é um fitoquímico que tem sido vastamente utilizado na alimentação e possui atividade antioxidante, sendo também associado a atividade antitumoral, com evidências *in vitro* e *in vivo*. Entretanto, pouco ainda se sabe sobre o efeito da alteração de expressão de miRNAs no contexto de câncer de pâncreas. Dessa forma, o presente projeto teve como justificativa contribuir para o entendimento da biologia do câncer de pâncreas no que diz respeito ao efeito da curcumina na modulação da expressão de miRNAs, bem como com a identificação de prováveis alvos de tratamento fitoterápico com curcumina e/ou terapia gênica através da análise de expressão gênica associada ao tratamento com tal fitoquímico.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Investigar, *in vitro*, se o tratamento com curcumina altera o nível de expressão dos miRNAs miR-145-5p e miR-1246, bem como seus alvos, em células tumorais humanas.

#### 3.2 Objetivos Específicos

A fim de se alcançar o objetivo geral, traçaram-se os seguintes objetivos específicos:

- realizar uma busca *in silico* de possíveis alvos desses miRNAs a fim de se fazer um enriquecimento para ontologia genética e vias de sinalização celular para melhor entendimento do papel desses miRNAs;
- determinar os níveis de expressão relativa dos miRNAs miR-145-5p e miR-1246 em linhagens humanas de células de câncer de pâncreas, câncer de mama e osteossarcoma para fins de comparação;
- quantificar níveis de alvos putativos e confirmados dos miRNAs em linhagens humanas de células de câncer de pâncreas, câncer de mama e osteossarcoma para fins de comparação;
- quantificar o nível de expressão dos miRNAs miR-145-5p e miR-1246, bem como seus alvos putativos e confirmados, na linhagem humana de célula de câncer de pâncreas PANC-1 após tratamento com curcumina.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Análise de Bioinformática

Para tentar compreender melhor o papel desses miRNAs no contexto de câncer, levando em consideração o resultado da expressão nas linhagens, utilizou-se uma estratégia de bioinformática. Realizou-se uma busca em ferramentas *online* de predição de possíveis alvos dos miRNAs estudados, cada uma com algoritmo de predição distinto. A partir daí fez-se um enriquecimento funcional para entendimento a nível funcional dos genes e vias de sinalização em que estão envolvidos. O perfil de expressão em amostras de câncer e não cancerosas, bem como o valor prognóstico na sobrevida global, da expressão dos alvos e dos miRNAs foi analisada através de informações de bancos de dados *online*.

Dada a relevância dos miRNAs estudados, bem como dos alvos escolhidos, no contexto de câncer, também foi realizada a pesquisa nos bancos de dados *online* de expressão e valor prognóstico na sobrevida geral, para câncer de mama e sarcoma. Leva-se em consideração também que o valor prognóstico da expressão de miR-1246, bem como de seus alvos, não está bem descrito na literatura para câncer de mama e sarcoma.

#### 4.1.1 Elaboração de lista de possíveis alvos regulados por miRNAs

As predições de possíveis alvos de miRNAs foram obtidas utilizando-se três bancos de dados *online*: TargetScan 7.2 (<http://www.targetscan.org/>) (AGARWAL et al., 2015), miRWalk 3.0 (<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>) (STICHT et al., 2018) e miRDB (<http://www.mirdb.org/>) (WONG; WANG, 2015). De maneira geral, as ferramentas predizem alvos biológicos do miRNA de interesse pesquisando a presença de sítios conservados que correspondem à região de semente de cada miRNA. As ferramentas foram escolhidas por estarem atualizadas, por seu amplo uso na literatura científica, e por apresentarem interface amigável, e gerarem resultado de forma didática. Para se obter uma lista de genes candidatos a alvo de cada miRNA, realizou-se o cruzamento do conjunto de genes alvo comuns de cada ferramenta de predição através de um diagrama de Venn. Para isso utilizou-se a ferramenta *online* VENNY 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>). Os alvos candidatos da lista resultante foram escolhidos para análise posterior tendo aparecido como resultado de pelo menos duas bases, com base no seu papel biológico e em relatos publicados na literatura no contexto de câncer.

#### 4.1.2 Análise de enriquecimento funcional da sobreposição de possíveis genes alvos

Ontologia genética (do inglês *gene ontology*, GO) é uma maneira para se anotar genes e seus produtos para ganhar entendimento a nível funcional por meio da construção de um vocabulário estruturado, preciso, comum e controlado para descrever os papéis dos genes e seus produtos nos diversos organismos. As anotações são feitas por um consórcio de pesquisadores de todo o mundo que atuam como biocuradores. Eles garantem a identificação do gene correto e selecionam os termos GO mais precisos e significativos para descrever e entender a função de um gene na biologia de um organismo. O modelo de representação computacional tem base nos achados experimentais da crescente literatura científica. Assim, existem três categorias de anotações: processo biológico (do inglês *biological process*, BC), função molecular (do inglês *molecular function*, MF) e componente celular (do inglês *cellular component*, CC). A função molecular refere-se à atividade do produto gênico no nível molecular; o componente celular refere-se à localização da atividade do produto gênico em relação às estruturas celulares (compartimentos celulares ou complexos macromoleculares estáveis); e processo biológico refere-se ao programa biológico maior em qual a função molecular de um gene é utilizada (CARBON et al., 2019; MICHAEL et al., 2000).

A *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) (<https://www.genome.jp/>) é um recurso de banco de dados *online* que auxilia na interpretação biológica de sequências do genoma e permite análise sistemática de funções gênicas, por meio de diagramas gráficos de vias de sinalização. Dessa forma, esse recurso foi utilizado para se ganhar um entendimento das vias de sinalização nas quais os possíveis alvos regulados pelos miRNAs estão inseridos, e assim possibilitar um melhor entendimento do papel dos miRNAs no contexto biológico (KANEHISA et al., 2019).

A ferramenta *online* Enrichr (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>) foi utilizada para realizar a anotação funcional de classes GO, que incluiu as três classes citadas anteriormente, e a análise de enriquecimento de vias pelo KEGG (CHEN et al., 2013; KULESHOV et al., 2016). A escolha dessa ferramenta se deu pela sua interface amigável e por representar os resultados de forma dinâmica e didática.

#### 4.1.3 Análise de perfil de expressão de alvos em servidor *online*

Para melhor tentar elucidar o papel da expressão dos mRNAs, realizou-se pesquisa no servidor *online* Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA2) (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>). A ferramenta realiza análise do perfil de expressão de genes em amostras tumorais e não-tumorais. Os dados de expressão gênica e outras informações disponíveis são baixados das bases de dados *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e *Genotype-Tissue Expression* (GTEx) (TANG et al., 2019b). A pesquisa foi realizada utilizando as ferramentas “*Expression Analysis*” e “*Expression DIY*”, apresentado o resultado como gráfico

de *box plot*. As configurações utilizadas foram os padrões da ferramenta. A escolha dessa ferramenta se deu por estar atualizada, pela sua interface amigável e facilidade de uso.

#### 4.1.4 Análise de sobrevida Kaplan-Meier

Para melhor tentar entender a implicância da expressão dos miRNAs estudados e de seus alvos, realizou-se na ferramenta *online* KM-plotter (<https://kmplot.com/analysis/>). A ferramenta realiza análise de sobrevida global (do inglês *overall survival*, OS). A base de dados é curada manualmente. Os dados de expressão gênica e informações de sobrevida geral são baixados de *Gene Expression Omnibus* (GEO), *European Genome-phenome Archive* (EGA), *Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium* (METABRIC) e o Pan-Cancer do *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Para analisar o valor prognóstico de um determinado gene, as amostras de pacientes são divididas em dois grupos de acordo com várias expressões de quartis do biomarcador proposto. Os dois grupos são comparados por um gráfico de sobrevida de Kaplan-Meier, e a razão de risco (do inglês *hazard ratio*, HR) com intervalos de confiança de 95% e valor logrank P são calculados (NAGY et al., 2018). O conjunto de dados das coortes utilizado foi o do Pan-Cancer para todos os tipos de câncer estudados. Para câncer de pâncreas, o banco de dados inclui informações de 178 pacientes de câncer de pâncreas para avaliar a associação entre miRNAs e sobrevivência geral, e de 177 pacientes para avaliar a associação entre mRNAs e sobrevivência geral. Para câncer de mama, o banco de dados o banco de dados inclui informações de 1077 pacientes para avaliar a associação entre miRNAs e sobrevivência geral, e de 1078 pacientes para avaliar a associação entre mRNAs e sobrevivência geral. Para sarcoma, o banco de dados inclui informações de 259 pacientes para avaliar a associação entre miRNAs e sobrevivência geral, e mRNAs e sobrevivência geral. As configurações utilizadas foram os padrões da ferramenta. A escolha dessa ferramenta se deu por estar atualizada, pela sua interface amigável e facilidade de uso.

#### 4.2 Células e Cultivo

Neste trabalho utilizaram-se 3 linhagens celulares de câncer de pâncreas humano comercialmente disponíveis: PANC-1, CAPAN-1 e CAPAN-2 e linhagens de outros tipos de câncer. Todas as linhagens foram obtidas do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ). A Tabela 2 traz as principais características das linhagens celulares utilizadas, bem como os respectivos códigos BCRJ e *American Type Culture Collection* (ATCC). Como controle não tumoral, utilizou-se a linhagem humana HEK-293.

Tabela 2 - Características de linhagens celulares utilizadas

<b>Linhagem</b>	<b>Característica/tipo de tumor</b>	<b>Código BCRJ</b>	<b>Código ATCC</b>
PANC-1	Ductal	0201	CRL-1469
CAPAN-1	Obtida de metástase instalada no fígado	0265	HTB-79
CAPAN-2	Obtida de biópsia pancreática direta	0060	HTB-80
U-2 OS	Osteossarcoma	0304	HTB-96
MG-63	Osteossarcoma	0173	CRL-1427
MCF-7	Câncer de mama	0162	HTB-22
MDA-MB-231	Câncer de mama	0164	HTB-26
BT-474	Câncer de mama	0353	HTB-20
HEK-293	Normal	0009	CRL-1573

As linhagens PANC-1, CAPAN-1 e CAPAN-2 foram mantidas em meio *Roswell Park Memorial Institute 1640* (RPMI 1640) (#31800022, Gibco) suplementado com bicarbonato de sódio (5 mM), penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (0,1 mg/mL) (Life Technologies) e 10% de soro fetal bovino (Gibco, Invitrogen Corporation, Burlington, Canadá). As linhagens U-2 OS, MG-63, MCF-7, MDA-MB-231, BT-474 e HEK-293 foram mantidas em meio *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) (#D7777, Sigma-Aldrich) suplementado com bicarbonato de sódio (5 mM), penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (0,1 mg/mL) (Life Technologies) e 10% de soro fetal bovino (Gibco, Invitrogen Corporation, Burlington, Canadá). Todas as linhagens foram mantidas a 37 °C em estufa úmida com 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>).

Para a passagem das células aderentes, o meio de cultura foi aspirado da placa e esta foi lavada com solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1X por três vezes. Foi adicionando 1 mL de tripsina com concentração 0,25% à placa, ocorrendo incubação por 1 minuto a 37 °C até que as células se soltassem da placa, conforme verificado em microscópio óptico invertido. Foram adicionados 3 mL de meio completo adequado para cada tipo celular a fim de retardar o processo de degradação por tripsina das células e meio. Estas foram ressuspensas, transferidas para um tubo cônico de 15 mL e centrifugadas por 5 minutos a 1.500 rpm. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* resultante foi ressuspensado em 10 mL de meio de cultura adequado. A quantidade desejada de células foi transferida (razão de 1:2 a 1:6 dependendo da linhagem, de acordo com recomendações do BCRJ e ATCC para cada linhagem) para novas placas de cultura e o volume final foi ajustado para 10 mL de meio completo. As células foram incubadas a 37 °C em estufa úmida com 5% de CO<sub>2</sub>.



Levou-se em consideração para a inclusão das linhagens de câncer de mama e de osteossarcoma o fato de que a expressão de miR-1246 nessas linhagens ainda não está bem caracterizada na literatura.

#### 4.3 Extração, Quantificação e Integridade de RNA Total

O RNA total das linhagens foi extraído utilizando-se o *kit* comercial *mirVana™ PARIS™ RNA and Native Protein Purification* (#AM1556, Invitrogen™), segundo orientações do fabricante. Previamente à extração, 375 µL de 2-mercaptoetanol foram adicionados ao frasco rotulado *2X Denaturing Solution*, ocorrendo homogeneização; 21 mL de etanol 100% grau ACS foram adicionados ao frasco rotulado *miRNA Wash Solution 1*, ocorrendo homogeneização; 40 mL de etanol 100% grau ACS foram adicionados ao frasco rotulado *miRNA Wash Solution 2/3*, ocorrendo homogeneização. O meio de cultura das placas de cultura de 10 cm de diâmetro contendo as células em fase exponencial de crescimento foi descartado e as placas foram lavadas com PBS 1X gelado por três vezes. Foi adicionado 1 mL de tripsina com concentração 0,25% à placa, ocorrendo incubação por 1 minuto a 37 °C até que se soltassem da placa, conforme verificado em microscópio óptico invertido. Foram adicionados 3 mL de meio completo adequado para cada tipo celular a fim de retardar o processo de tripsinização das células. Estas foram ressuspendidas, transferidas para um tubo cônico de 15 mL e centrifugadas por 5 minutos a 1.500 rpm. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* resultante foi ressuspendido em 1 mL de PBS 1X gelado, transferiu-se o volume para um tubo *ependorf* de 1,5 mL, ocorrendo centrifugação e descarte do PBS 1X. As células foram colocadas em gelo. Em seguida foi adicionado 300 µL de *Cell Disruption Buffer* gelado, pipetando-se vigorosamente para lisar completamente as células e obtendo um lisado homogêneo. Imediatamente foram adicionados 300 µL de *2X Denaturing Solution*, e a mistura foi incubada por 5 minutos em gelo. Transcorrido o tempo, 600 µL de Ácido-Fenol:Clorofórmio foram adicionados, agitando-se a mistura no vórtice por 60 segundos para homogeneização. Em seguida ocorreu centrifugação a 20.627 x g (15.000 rpm) por 5 minutos em temperatura ambiente para separar a mistura em fases aquosa (superior) e orgânica (inferior), com uma interfase extremamente compacta. A fase aquosa foi removida cuidadosamente, sem perturbar a fase inferior ou interfase, e transferida para um tubo novo. O volume recuperado foi notado. Foram adicionados 1,25 volumes de etanol 100% à temperatura ambiente à fase aquosa (por exemplo, se 300 µL foram recuperados, 375 µL de etanol foram adicionados) e misturou-se bem por inversão do tubo. Para cada amostra, um cartucho de filtro foi colocado em um tubo (ambos fornecidos pelo *kit*). A mistura lisado/etanol foi pipetada no cartucho de filtro, centrifugou-se por cerca de 30 segundos, ou até que toda a mistura passasse pelo filtro, à velocidade de 10.000 x g. O filtrado foi descartado, o cartucho de filtro foi repostado no tubo e

700  $\mu\text{L}$  de *miRNA Wash Solution 1* foram pipetados no cartucho de filtro. Centrifugou-se por cerca de 15 segundos à velocidade de 10.000 x g. O filtrado foi descartado, o filtro foi repostado no tubo e 500  $\mu\text{L}$  de *miRNA Wash Solution 2/3* foram pipetados no cartucho de filtro. Centrifugou-se por cerca de 15 segundos à velocidade de 10.000 x g. O passo anterior foi repetido. O filtrado foi descartado, o cartucho de filtro foi repostado no tubo e centrifugado por 1 minuto a fim de se remover fluido residual do filtro. O cartucho de filtro foi transferido para um tubo de coleta novo. Foram aplicadas 100  $\mu\text{L}$  de água sem nuclease pré-aquecida a 95 °C ao centro do filtro. Centrifugou-se por cerca 30 segundos à velocidade de 10.000 x g para recuperar o RNA. O mesmo foi identificado e armazenado à -80 °C até o momento do uso.

A quantificação do RNA foi feita com alíquota de 2  $\mu\text{L}$  do RNA extraído a fim de se verificar a quantidade e a pureza do material extraído. Foi utilizado espectrofotômetro NanoVue Plus™ (GE Healthcare) para posteriormente realizar a síntese eficiente de cDNA. A pureza foi dada pela razão das absorvâncias obtidas a 260 nm e 280 nm ( $A_{260}/A_{280}$ ), sendo o valor dessa razão igual ou maior que 1,7 considerado adequado. A razão das absorvâncias obtidas a 260nm e 230nm ( $A_{260}/A_{230}$ ) também foi obtida para se avaliar contaminação por sais de guanidina.

A integridade do RNA extraído foi verificada através de eletroforese em gel de agarose 0,8%. A garantia da qualidade do material extraído foi inspecionada por meio da apresentação de duas bandas de RNA ribossomal, sendo a banda mais pesada (28S) tendo o dobro da intensidade da banda mais leve (18S). O gel foi visualizado em fotodocumentador com luz ultra-violeta.

#### 4.4 Síntese de DNA Complementar

O DNA complementar (cDNA) para análise de expressão de miRNAs foi sintetizado a partir do RNA total utilizando-se o *kit TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription* (#4366596, Applied Biosystems™), segundo orientações do fabricante. Previamente à síntese de cDNA, os componentes do *kit* de transcrição reversa foram descongelados em gelo. Os *primers* de transcrição reversa também foram descongelados em gelo, agitados rapidamente em vórtice e depois centrifugados brevemente para coletar o conteúdo no fundo do tubo. Em um tubo de microcentrífuga de tamanho adequado, foi preparada a mistura de reação RT de acordo com a Tabela 3, a seguir:

Tabela 3 - Quantidades e concentrações dos reagentes utilizados na síntese de cDNA.

<b>Componente</b>	<b>Volume (1 reação)</b>
100 mM dNTPs (with dTTP)	0,15 $\mu\text{L}$
MultiScribe™ Reverse	1,00 $\mu\text{L}$

Transcriptase, 50 U/ $\mu$ L	
10X Reverse Transcription Buffer	1,50 $\mu$ L
RNase Inhibitor, 20 U/ $\mu$ L	0,19 $\mu$ L
H <sub>2</sub> O Milli-Q®	4,16 $\mu$ L
Volume total	7,00 $\mu$ L

A relação mostrada na Tabela 3 foi escalonada conforme necessidade. Após preparada, a mistura de reação RT foi invertida para misturar e, em seguida, centrifugada brevemente para coletar o conteúdo na parte inferior do tubo. Em um tubo de reação, 7  $\mu$ L de mistura de reação de RT foram pipetados, seguidos de 5  $\mu$ L de RNA total contendo 10 ng. O conteúdo foi homogeneizado e depois centrifugou-se brevemente para coletar o conteúdo no fundo dos tubos de reação. Foram adicionados 3  $\mu$ L de 5 X RT Primer específicos para cada miRNA em respectivo tubo de reação. Os tubos foram selados e centrifugados brevemente para coletar o conteúdo no fundo. Os tubos de reação foram colocados em um termociclador Veriti® Thermal Cycler (Applied Biosystems) e incubados utilizando o ciclo padrão, com volume de reação de 15  $\mu$ L e as seguintes configurações na Tabela 4, abaixo:

Tabela 4 - Configurações do termociclador para síntese de cDNA.

Passo	Temperatura	Tempo
Transcrição reversa	16 °C	30 minutos
	42 °C	30 minutos
Reação de parada	85 °C	5 minutos
Espera	4 °C	Espera

O produto obtido foi armazenado a -20 °C até o momento do uso.

Para a análise de expressão dos alvos a nível de mRNA, realizou-se tratamento com DNase I (#AMPD1, Sigma-Aldrich) para evitar a interferência causada pela presença de DNA genômico nas amostras de RNA total. De forma breve, em um tubo de PCR sem RNase adicionaram-se 1  $\mu$ g RNA em 8  $\mu$ L de água sem RNase, 1  $\mu$ L de 10X Reaction Buffer, 1  $\mu$ L de DNase I, Amplification grade, 1 unit/ $\mu$ L. Misturou-se o conteúdo delicadamente com a pipeta e incubou-se por 15 minutos em temperatura ambiente. Decorrido o tempo adicionou-se 1  $\mu$ L de Stop Solution para ligar o cálcio e íons de magnésio e inativar a DNase I. Aqueceu-se a 70 °C por 10 minutos no termociclador para desnaturar a DNase I e o RNA.

A síntese de cDNA a partir de RNA total tratado com DNase I foi realizada por meio do *kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription*® (# 4368814, Applied Biosystems™), segundo orientações do fabricante. Previamente à síntese de cDNA, os componentes do *kit* de

transcrição reversa foram descongelados em gelo. Em um tubo de microcentrífuga de tamanho adequado, foi preparada a mistura de reação RT de acordo com a Tabela 5, a seguir:

Tabela 5 - Quantidades e concentrações dos reagentes utilizados na síntese de cDNA.

<b>Componente</b>	<b>Volume (1 reação)</b>
10X RT Buffer	2,00 µL
25X dNTP Mix (100 mM)	0,80 µL
10X Random Primers	2,00 µL
MultiScribe™ Reverse Transcriptase	1,00 µL
H <sub>2</sub> O Milli-Q®	4,20 µL
Volume total	10,00 µL

A relação mostrada na Tabela 5 foi escalonada conforme necessidade. Após preparada, a mistura de reação RT foi invertida para misturar e, em seguida, centrifugada brevemente para coletar o conteúdo na parte inferior do tubo. Em um tubo de reação, 10 µL de mistura de reação de RT foram pipetados, seguidos de 10 µL de RNA total tratado com DNase I. O conteúdo foi homogeneizado e depois centrifugou-se brevemente para coletar o conteúdo no fundo dos tubos de reação. Os tubos foram selados e centrifugados brevemente para coletar o conteúdo no fundo. Os tubos de reação foram colocados em um termociclador Veriti® Thermal Cycler (Applied Biosystems) e incubados usando o ciclo padrão, com volume de reação de 20 µL e as seguintes configurações de acordo com a Tabela 6, abaixo:

Tabela 6 - Configurações do termociclador para síntese de cDNA.

<b>Passo</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Tempo</b>
Passo 1	25 °C	10 minutos
Passo 2	37 °C	120 minutos
Passo 3	85 °C	5 minutos
Passo 4	4 °C	Espera

O produto obtido foi armazenado a -20 °C até o momento do uso.

#### 4.5 Quantificação de miRNAs e alvos por RT-qPCR

Para a quantificação da expressão dos miRNAs miR-145-5p e miR-1246 foram utilizadas sondas de hidrólise do sistema TaqMan® e o *mix TaqMan® Universal Master Mix II, no UNG* (#4440040, Applied Biosystems™). Como controle endógeno, foi utilizado o

pequeno RNA nuclear RNU6B, também quantificado com sondas do sistema TaqMan®. A Tabela 7 traz informações sobre os miRNAs, RNU6B e os ensaios.

Tabela 7 - Informações sobre miRNAs e controle endógeno.

miRNA	Sequência 5'-3'	Número de Acesso ao miRBase	Número de Acesso NCBI	ID do Ensaio
miR-145-5p	GUCCAGUUUUUCCCAGGAAUCCCU	MIMAT0000437	-	000467
miR-1246	AAUGGAUUUUUUGGAGCAGG	MIMAT0005898	-	4398987*
RNU6B	CGCAAGGATGACACGCAAATTCG TGAAGCGTTCCATATTTTT	-	NR_002752	001093

\*Ensaio customizado.

Previamente à reação de RT-qPCR, o *mix TaqMan® Universal Master Mix II, no UNG*, os ensaios TaqMan® e as amostras de cDNA foram descongelados em gelo, homogeneizados em vórtice e centrifugados brevemente para coletar o conteúdo no fundo dos tubos. Os componentes da reação, quantidades utilizadas e concentração final estão na Tabela 8, abaixo. A reação foi preparada em placa de 96 poços e escalonada conforme necessidade. Foi incluído um controle para verificar contaminação para cada ensaio na placa, que se constituiu de todos os reagentes utilizados, mas sem a presença cDNA, acrescentando-se igual volume de água Milli-Q® no lugar.

Tabela 8 - Componentes da reação de RT-qPCR.

Componente	Volume (µL) por reação	Concentração final
TaqMan® Universal Master Mix II (2X)	10,00	1 X
TaqMan® Small RNA Assay (20X)	1,00	1 X
cDNA	1,33	10 a 100 ng
H <sub>2</sub> O Milli-Q®	7,67	-
<b>Volume total</b>	<b>20,00</b>	<b>-</b>

A reação foi realizada no sistema de PCR em tempo real StepOnePlus™ (Applied Biosystems) em duplicata. A programação do termociclador está na Tabela 9, abaixo.

Tabela 9 - Parâmetros de ciclagem térmica.

<b>Passo</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Tempo</b>	<b>Ciclos</b>
Ativação da enzima	95 °C	10 minutos	1
Desnaturação	95 °C	15 segundos	40
Anelamento/extensão	60 °C	60 segundos	

Para a quantificação da expressão dos alvos possíveis ou confirmados dos miRNAs, foram utilizadas sondas de hidrólise do sistema TaqMan® e o *mix TaqMan® Universal Master Mix* (#4304437, Applied Biosystems™). Como controle endógeno, foi utilizado o gene gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), também quantificado com sondas do sistema TaqMan®. A Tabela 10 traz informações sobre os alvos, controle endógeno e os ensaios.

Tabela 10 - Informações sobre alvos e controle endógeno.

<b>Símbolo do Gene</b>	<b>Nome do Gene</b>	<b>Localização do Cromossomo</b>	<b>ID do Ensaio</b>
c-MYC	MYC proto-oncogene	8q24.21	Hs001153402_m1
OCT4	octamer-binding transcription factor 4	6p21.33	Hs01895061_u1
SOX2	SRY (sex determining region Y)-box 2	3q26.33	Hs01053049_m1
KLF4	krüppel-like factor 4	9q31.2	Hs00358836_m1
CCNG2	cyclin G2	4q21.1	Hs00171119_m1
CRADD	CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain	12q22	Hs01011159_g1
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	12p13.31	Hs02758991_g1

Previamente à reação de RT-qPCR, o *mix TaqMan® Universal Master Mix*, os ensaios TaqMan® e as amostras de cDNA foram descongelados em gelo, homogeneizados em vórtice e centrifugados brevemente para coletar o conteúdo no fundo dos tubos. Os componentes da reação, quantidades utilizadas e concentração final estão na Tabela 11, abaixo. A reação foi preparada em placa de 96 poços e escalonada conforme necessidade. Foi incluído um controle para verificar contaminação para cada ensaio na placa, que se constituiu de todos os reagentes utilizados, mas sem a presença cDNA, acrescentando-se igual volume de água Milli-Q® no lugar.

Tabela 11 - Componentes da reação de RT-qPCR para alvos.

<b>Componente</b>	<b>Volume (µL) por reação</b>	<b>Concentração final</b>
TaqMan® Universal Master Mix (2X)	5,00	1 X
TaqMan® Gene Expression Assay (20X)	0,50	1 X
cDNA	2,00	10 a 100 ng
H <sub>2</sub> O Milli-Q®	2,50	-
<b>Volume total</b>	10,00	-

A reação foi realizada no sistema de PCR em tempo real StepOnePlus™ (Applied Biosystems) em duplicata. A programação do termociclador está na Tabela 12, abaixo.

Tabela 12 - Parâmetros de ciclagem térmica para alvos.

<b>Passo</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Tempo</b>	<b>Ciclos</b>
Incubação da UNG	50°C	2 minutos	1
Ativação da enzima	95 °C	10 minutos	1
Desnaturação	95 °C	15 segundos	40
Anelamento/extensão	60 °C	60 segundos	

Os resultados de expressão por RT-qPCR foram determinados pelo método de expressão relativa (LIVAK; SCHMITTGEN, 2001). O ciclo de quantificação (do inglês *quantification cycle*, Cq) representa o ciclo da RT-q PCR em que a amplificação do produto entra na fase exponencial. O  $\Delta Cq$  representa a diferença entre o Cq para o gene de interesse comparado com o gene de referência ou controle endógeno. O  $\Delta\Delta Cq$  representa a diferença entre o  $\Delta Cq$  da amostra de interesse - normalizado pelo gene de referência ou controle endógeno - e o  $\Delta Cq$  da amostra controle também normalizado pelo seu respectivo gene de referência ou controle endógeno. Por fim, calcula-se a proporção da expressão  $2^{-\Delta\Delta Cq}$ .



#### 4.6 Curcumina

Adquiriu-se curcumina (#78246, Sigma Aldrich®) em forma liofilizada, com grau de pureza analítica (substância da matriz para MALDI-MS, pureza  $\geq 99,5\%$ , grau HPLC) e mantida estocada conforme as instruções do fabricante. Preparou-se uma solução estoque na concentração de 30 mM a partir de 10 mg de curcumina solubilizada em dimetilsulfóxido (DMSO). A partir dela, preparou-se uma solução de trabalho na concentração de 10 mM. Armazenaram-se ambas as soluções, protegidas da luz, a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento da utilização.

#### 4.7 Ensaio de viabilidade celular para curva dose-resposta e tratamento

Determinou-se a viabilidade celular através do método colorimétrico de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium). O método é baseado na redução do sal de tetrazólio, de cor amarela, a cristal de formazan, de cor púrpura, por meio da ação de desidrogenases mitocondriais de células viáveis e metabolicamente ativas. Sendo assim, a formação de formazan é diretamente proporcional à viabilidade celular.

As células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de  $4 \times 10^3$  células por poço em um volume total de 100  $\mu\text{L}$ , incubadas durante a noite e tratadas com concentrações de curcumina obtidas por meio de diluição seriada (100, 50, 25, 12,5 e 6,25  $\mu\text{M}$ ) durante 24h ou 48h. A escolha das concentrações utilizadas se deu pela busca na literatura de concentrações de curcumina que afetassem a viabilidade da linhagem PANC-1, a fim de permitir o cálculo de uma  $\text{IC}_{50}$  nos tempos escolhidos (FRIEDMAN et al., 2009; LEVARI et al., 2006; LIU et al., 2020; SCHWARZ et al., 2020; SU et al., 2016; YOSHIDA et al., 2017; ZHOU et al., 2016). Após cada tempo de tratamento, aspirou-se o meio e adicionaram-se 200  $\mu\text{L}$  de PBS 1X a cada poço para lavá-los. Adicionaram-se 100  $\mu\text{L}$  de meio RPMI-1640 contendo 10% de solução MTT (Sigma-Aldrich) na concentração final de 0,5 mg/mL, seguindo-se incubação em estufa durante 3h a  $37^{\circ}\text{C}$ . Decorrido o tempo, o meio foi aspirado e adicionaram-se 100  $\mu\text{L}$  de DMSO para dissolver os cristais de formazan. Recobriu-se a placa com papel alumínio, e agitou-se em agitador de placa à velocidade baixa por 5 minutos. A absorvância foi mensurada no comprimento de onda de 570 nm em um espectrofotômetro SpectraMax® Plus 384 (Molecular Devices, EUA). Utilizou-se um controle com poços contendo apenas DMSO (branco) para descartar a possibilidade de interferência desse reagente na análise. A concentração de DMSO utilizada no meio não foi superior a 0,015%. O ensaio foi feito em quadruplicata. Converteram-se os valores de absorvância dos grupos experimentais tratados com curcumina em porcentagem de viabilidade em relação ao valor obtido no grupo experimental tratado apenas com DMSO (veículo utilizado para solubilizar a

curcumina). Após a obtenção dos dados de viabilidade celular, construiu-se uma curva dose-resposta para se determinar o IC<sub>50</sub> (concentração necessária para inibir a viabilidade em 50%) dos tratamentos através da regressão não linear. A partir daí estabeleceu-se uma concentração fixa, próxima ao IC<sub>50</sub> para tratamento das células com curcumina e posterior quantificação de possíveis alterações de expressão gênica promovidas pelo tratamento.

Para o tratamento com a concentração fixa, próxima ao IC<sub>50</sub>, semearam-se as células em placas de cultura de tecidos de 60 mm a uma densidade de  $2,5 \times 10^5$  células por placa em um volume total de 2 mL, cultivadas durante a noite, e então tratadas com curcumina por 06h, 24h ou 48h. Após cada tempo de tratamento, aspirou-se o meio, lavaram-se as células três vezes com PBS 1X frio e procedeu-se à coleta para extração de RNA conforme item 4.3. Utilizaram-se células tratadas apenas com DMSO (veículo) a 0,015% como grupo de controle. O experimento foi realizado apenas uma vez, em triplicata.

#### 4.8 Análise Estatística

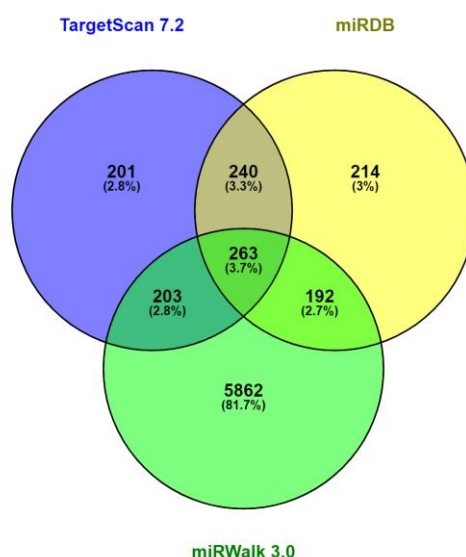
Utilizou-se o software GraphPad Prism® 9, versão 9.0.0 (121), para obtenção dos dados estatísticos. Avaliaram-se previamente os dados quanto à sua distribuição de normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Considerando a distribuição normal dos dados, utilizou-se o teste ANOVA de uma via, com pós-teste de Tukey; ou teste t de *Student* não pareado. Expressaram-se os dados como média ( $\pm$  erro padrão da média). Considerando a distribuição não normal dos dados, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Análise de Bioinformática

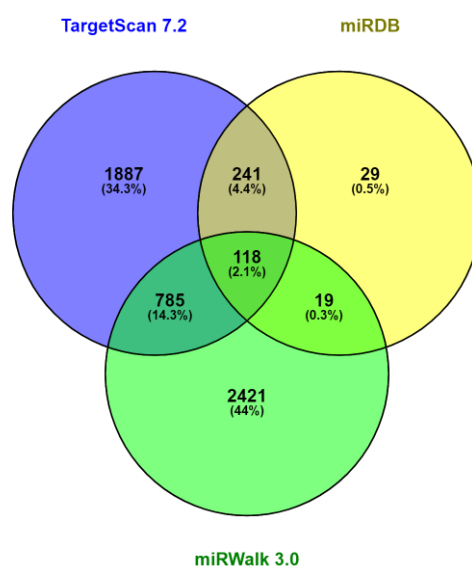
#### 5.1.1 Elaboração de lista de possíveis alvos regulados por miRNAs

Para o miR-145-5p, a pesquisa na base de dados TargetScan 7.2 retornou 907 possíveis alvos, miRDB retornou 909 possíveis alvos e miRWalk 3.0 retornou 6520 possíveis alvos (após a exclusão de transcritos diferentes de um mesmo gene para essa base) (ANEXO A). A ferramenta VENNY 2.1 mostrou que 263 genes compõem a sobreposição dos resultados em comum às três bases de predição de alvos (Figura 6). A lista com os 263 genes se encontra no ANEXO A.



**Figura 6. Diagrama de Venn mostrando possíveis 263 genes alvos do miR-145-5p em comum às três ferramentas de predição de alvos.**

Para o miR-1246, a pesquisa na base de dados TargetScan 7.2 retornou 3032 possíveis alvos, miRDB retornou 407 possíveis alvos e miRWalk 3.0 retornou 3343 possíveis alvos (uma vez que se fez a exclusão de transcritos diferentes de um mesmo gene para essa base) (ANEXO B). A ferramenta VENNY 2.1 mostrou que 118 genes compõem a sobreposição dos resultados em comum às três bases de predição de alvos (Figura 7). A lista com os 118 genes se encontra no ANEXO B.



**Figura 7. Diagrama de Venn mostrando possíveis 118 genes alvos do miR-1246 em comum às três ferramentas de predição de alvos.**

A sequência 3'-UTR dos alvos já confirmados na literatura do miR-145-5p avaliados (OCT4, SOX2, KLF4 e c-MYC) foram retiradas da literatura (XU et al., 2009; ZHANG et al., 2014), e estão representados na Figura 8. Em relação aos alvos do miR-1246, com base na pesquisa nas bases de predição de alvos, bem como na literatura, o gene CRADD foi selecionado para se determinar o nível de expressão nas linhagens. O gene aparece como resultado das bases de predição TargetScan 7.2 e miRDB (ANEXO B), e está relacionado ao processo de apoptose. Sua expressão se encontra desregulada em câncer gástrico (SHEN et al., 2014) e pode ter papel na sensibilidade à quimioterápicos (YANG et al., 2009). O gene CCNG2, alvo já confirmado na literatura do miR-1246 (HASEGAWA et al., 2014; LIN et al., 2018) também foi escolhido dada à natureza do presente trabalho. A sequência 3'-UTR dos alvos do miR-1246 avaliados foram retiradas da ferramenta TargetScan 7.2, e estão representados na Figura 8.



**Figura 8. Sequências 3'-UTR de alvos de miRNAs.** A. Sequências dos alvos do miR-145-5p. B. Sequências dos alvos do miR-1246.

### 5.1.2 Análise de enriquecimento funcional da sobreposição de possíveis genes alvos

Para investigar a função biológica dos genes alvo, foi realizado o enriquecimento de vias de sinalização KEGG e termos GO. Apenas os 10 primeiros itens enriquecidos de forma estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) são mostrados.

A Tabela 13 e Tabela 14 a seguir trazem os resultados das análises para o miR-145-5p e miR-1246 respectivamente, contendo os termos do enriquecimento, ID do termo, genes da lista pertencente a cada termo e valor p.

Tabela 13 - Enriquecimento da via KEGG e anotação funcional GO de possíveis genes alvo de miR-145-5p.

<b>Vias de sinalização KEGG</b>		
<b>Termo</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
Endocitose	SMAD2; RAB5C; SMAD3; CAV2; NEDD4L; STAM; AP2B1; ARPC5; IGF1R; TGFB2; PSD3; RAB11FIP4; GIT1; ARF6	0,00000436
Junção aderente	SMAD2; SMAD4; FER; SMAD3; ACTB; ACTG1; IGF1R; TGFB2	0,00000465
Via de sinalização Hippo	SMAD2; SMAD4; RASSF2; SMAD3; FZD4; DLG4; SERPINE1; ACTB; YWHAG; ACTG1; TGFB2	0,00000910
Via de sinalização MAPK	MAP4K2; FLT1; DUSP6; CRKL; IGF1R; TGFB2; ELK4; CACNB2; ERBB4; TAOK1; AKT3; RASA2; RAPGEF2; MAP4K4	0,0000389
Senescência celular	SMAD2; SMAD3; CDK6; RASSF5; SERPINE1; AKT3; ETS1; HIPK3; TGFB2; HIPK2	0,0000530
Carcinoma hepatocelular	SMAD2; SMAD4; SMAD3; CDK6; FZD4; AKT3; ACTB; ACTG1; IGF1R; TGFB2	0,0000793
Via de sinalização TGF-beta	SMAD2; SMAD4; SMAD3; ACVR1B; ACVR2A; SKP1; TGFB2	0,000200
Invasão bacteriana de células epiteliais	CAV2; ELMO1; ARPC5; ACTB; CRKL; ACTG1	0,000428
Câncer de pâncreas	SMAD2; SMAD4; SMAD3; CDK6; AKT3; TGFB2	0,000460
Leucemia mieloide crônica	SMAD4; SMAD3; CDK6; AKT3; CRKL; TGFB2	0,000494
<b>Anotação funcional GO</b>		
<b>Termos GO BP (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
regulação positiva da via de sinalização da proteína serina /	SMAD2; BMP3; ADAM17; SMAD4; SMAD3; RBPMS; SOX11; ACVR1B; ACVR2A; HIPK2	0,000000121

treonina quinase do receptor transmembrana (GO: 0090100)		
regulação positiva da transcrição, modelada por DNA (GO: 0045893)	CASZ1; CSRNP2; MYRF; ONECUT2; SERPINE1; IKZF2; ETS1; ELK4; ERBB4; MYO6; RREB1; TRIM44; DDX17; SMAD2; SMAD4; SMAD3; FZD4; TET2; RFX3; ATP1B4; SOX11; VEZF1; RUNX3; FLI1; ACVR2A; HIPK2; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; ZNF516; TBPL1; ERG; LPIN2; SSBP3; CREB5	0,0000006360
regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento transformador beta (GO: 0017015)	SMAD2; ZNF451; ADAM17; SMAD4; SMAD3; SOX11; VASN; TGFBR2; HIPK2	0,0000009460
regulação positiva da transcrição do promotor de RNA polimerase II (GO: 0045944)	CSRNP2; PLXND1; ONECUT2; SERPINE1; IKZF2; ETS1; ELK4; MYO6; RREB1; DDX17; SMAD2; SMAD4; SMAD3; ERLIN1; TET2; RFX3; ATP1B4; SOX11; VEZF1; ACVR2A; HIPK2; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; LPIN2; SSBP3	0,00000264
fosforilação de proteína (GO: 0006468)	SMAD2; MAP4K2; CAMK2D; FLT1; CAMK1D; DYRK1A; ACVR1B; RUNX3; HIPK3; UHMK1; HIPK2; IGF1R; TGFBR2; FER; CDK6; ERBB4; TAOK1; AKT3; ERG; MAP4K4	0,00000450
Via de sinalização da proteína tirosina quinase do receptor transmembrana (GO: 0007169)	FLT1; CAV2; NEDD9; AP2B1; ARPC5; ACTB; ACTG1; IGF1R; FER; RAB14; ERBB4; ELMO1; RAPGEF2; AP3S1; GIT1; MPZL1; APPL1	0,0000212
modificação de peptidil-treonina (GO: 0018210)	CAMK2D; CAMK1D; GALNT1; DYRK1A; ACVR1B; HIPK3; TGFBR2; HIPK2	0,0000226
fosforilação de peptidil-treonina (GO: 0018107)	CAMK2D; CAMK1D; DYRK1A; ACVR1B; HIPK3; TGFBR2; HIPK2	0,0000307

regulação positiva da transcrição modelada com ácido nucleico (GO: 1903508)	DDX17; SMAD2; CASZ1; SMAD4; SMAD3; MYRF; FZD4; RFX3; SOX11; RUNX3; ETS1; FLI1; HIPK2; MYCN; ERBB4; ZNF516; RREB1; TRIM44; CREB5	0,0000396
regulação positiva da via de sinalização do receptor de ativina (GO: 0032927)	SMAD2; ACVR1B; ACVR2A	0,0000437

<b>Termos GO CC (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
citoesqueleto de actina (GO: 0015629)	TMOD1; FLT1; TPM4; ONECUT2; TPM3; TMOD3; ABRACL; ARPC5; PPP1R9A; ACTB; ACTG1; ARHGAP21; ADAM17; FER; LASP1; FSCN1; TLN2	0,000000392
citoesqueleto (GO: 0005856)	KANK2; TMOD1; FLT1; TPM4; ONECUT2; TPM3; TMOD3; DYRK1A; ABRACL; ARPC5; PPP1R9A; ACTB; ACTG1; EPB41L5; ARHGAP21; ADAM17; CLIP1; FER; KIF3A; DLG4; AKAP9; FSCN1; TLN2	0,000000434
vesícula endocítica (GO: 0030139)	RAB5C; RAB14; MYO6; RAPGEF2; AP2B1; CLCN3; RAB11FIP4; ARF6	0,0000911
adesão focal (GO: 0005925)	FLT1; TPM4; CAV2; ARPC5; ACTB; ACTG1; ADAM17; LASP1; TLN2; GIT1; MPZL1; YWHAG; ARF6	0,000918
grânulo de estresse citoplasmático (GO: 0010494)	NUFIP2; RBPMS; CAPRIN1; LARP4B	0,002019346
Complexo de ubiquitina ligase SCF (GO: 0019005)	SPOP; KLHL11; SKP1; SPSB4	0,005521005



componente integral da membrana plasmática (GO: 0005887)	PTGFR; FLT1; PLXND1; SLC1A2; HTR2A; CELSR1; ACVR1B; CLCN3; HS6ST1; SLC7A1; IGF1R; PODXL; ERBB4; TSPAN6; PLXNA2; SLC16A2; SLC38A2; SEMA6A; FZD4; CAV2; ATP1B4; ADRA2B; ACVR2A; TGFBR2; SLC8A3; CACNB2; ADAM17; SLC7A8; DLG4; CAPRIN1; RAPGEF2	0,005834268
filamento de actina (GO: 0005884)	TMOD1; TPM4; TPM3; ACTG1	0,005893631
cromatina (GO: 0000785)	SMAD2; SMAD4; FER; MYCN; SMAD3; RFX3; SMCR8; ESCO2; RUNX3; ACTB	0,006006311
Complexo de proteína acetiltransferase N-terminal (GO: 0031414)	NAA50; NAA25	0,007230648

<b>Termos GO MF (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
atividade ativadora transcricional, ligação específica da sequência da região proximal do promotor do núcleo da RNA polimerase II (GO: 0001077)	SMAD2; SMAD4; ONECUT2; SOX11; ETS1; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; SSBP3	0,000000579
ligação de DNA específica da sequência da região proximal do promotor do núcleo (GO: 0000987)	SMAD2; SMAD4; SMAD3; ONECUT2; RFX3; ETS1; ACTB; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; ZNF516; TBPL1; ERG; SSBP3	0,000000922
Ligação de DNA específica da sequência da região proximal do	SMAD2; SMAD4; SMAD3; ONECUT2; RFX3; ETS1; ACTB; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; SSBP3	0,00000217

<p>promotor principal da RNA polimerase II (GO: 0000978)          atividade ativadora da transcrição, ligação específica da sequência da região reguladora da transcrição da RNA polimerase II (GO: 0001228)</p>	<p>SMAD2; SMAD4; ONECUT2; SOX11; VEZF1; ETS1; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; RREB1; SSBP3</p>	<p>0,00000580</p>
<p>Ligação ao DNA específica da sequência da região regulatória de RNA polimerase II (GO: 0000977)</p>	<p>SMAD2; SMAD4; SMAD3; ONECUT2; RFX3; SOX11; VEZF1; RUNX3; ETS1; ACTB; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; RREB1; SSBP3</p>	<p>0,0000119</p>
<p>Atividade reguladora de GTPase (GO: 0030695)</p>	<p>RTKN; ARHGAP28; IPO7; ABR; RIMS1; ARHGAP21; RASA2; RAPGEF2; SRGAP3; SRGAP1; GIT1; TBC1D15; AGFG1; APPL1</p>	<p>0,0000180</p>
<p>atividade do fator de transcrição, ligação específica da sequência da região proximal do promotor do núcleo da RNA polimerase II (GO: 0000982)</p>	<p>SMAD2; SMAD4; ONECUT2; SOX11; ETS1; ELK4; NR4A2; MYCN; NFIA; MTF1; TBPL1; ERG; SSBP3</p>	<p>0,0000917</p>
<p>ligação de actina (GO: 0003779)</p>	<p>TMOD1; CACNB2; BLOC1S6; TPM4; TPM3; MYO6; FSCN1; ABRACL; TLN2; ARPC5; PPP1R9A; PHACTR4</p>	<p>0,000145</p>
<p>atividade da proteína quinase do receptor transmembrana (GO: 0019199)</p>	<p>FLT1; ERBB4; ACVR1B; ACVR2A; IGF1R; TGFBR2</p>	<p>0,000160</p>

ligação de filamento de actina  
(GO: 0051015)

CACNB2; BLOC1S6; TPM4; TPM3; MYO6; FSCN1; ARPC5; PPP1R9A

0,000280

---

Tabela 14 - Enriquecimento da via KEGG e anotação funcional GO de possíveis genes alvo de miR-1246.

<b>Vias de sinalização KEGG</b>		
<b>Termo</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
Processamento de proteínas no retículo endoplasmático	MARCH6; ATF6; UGGT1; SEC63	0,016578842
<b>Anotação funcional GO</b>		
<b>Termos GO BP (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
desenvolvimento do sistema nervoso (GO: 0007399)	NHLH2; DLG1; RPS6KA6; SEMA6A; FZD5; GLRB; ERBB4; CRIM1; DCX; PCDHA9	0,000367
lactação (GO: 0007595)	ERBB4; PRLR	0,001209371
especificação do eixo dorsal / ventral (GO: 0009950)	FZD5; LRP6	0,001505888
regulação negativa da cascata ERK1 e ERK2 (GO: 0070373)	RPS6KA6; DLG1; DUSP3	0,001686973
regulação positiva da resposta da proteína desdobrada do retículo endoplasmático (GO: 1900103)	TMEM33; ATF6	0,002191657
regulação positiva da produção de citocinas de células T (GO: 0002726)	FZD5; MALT1	0,002191657
desmontagem do complexo de proteínas (GO: 0043241)	FZD5; LAMP2; LRP6	0,002526238
regulação da produção de citocinas de células T (GO: 0002724)	FZD5; MALT1	0,002580171
modificação de mRNA (GO: 0016556)	DKC1; METTL3	0,002580171
regulação da diferenciação de linfócitos (GO: 0045619)	METTL3; ZFP36L1	0,002998619
<b>Termos GO CC (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
centro fibrilar (GO: 0001650)	RPS6KA6; DKC1; IP6K1; MALT1	0,00759322
parte nucleolar (GO: 0044452)	RPS6KA6; DKC1; IP6K1; MALT1	0,012892389
Complexo nuclear de ubiquitina ligase (GO: 0000152)	ANAPC16; PHC3	0,024365839

região perinuclear do citoplasma (GO: 0048471)	SCEL; DLG1; NDFIP1; OSBPL6; VPS53; DYNC111	0,024685205
membrana granular densa de plaquetas (GO: 0031088)	LAMP2	0,034886036
componente integral da membrana do retículo endoplasmático (GO: 0030176)	TMEM33; MARCH6; ATF6	0,040170351
Complexo de holoenzima de quinase de ativação de proteína quinase dependente de ciclina (GO: 0019907)	KDM5A	0,040581901
autolisossomo (GO: 0044754)	LAMP2	0,046244434
retículo endoplasmático perinuclear (GO: 0097038)	OSBPL6	0,046244434
componente integral da membrana plasmática (GO: 0005887)	MSR1; SEMA6A; CADM1; FZD5; KCNH8; PTGER3; XG; ATRN; DLG1; GLRB; IYD; ERBB4; TNFRSF8; PCDHA9	0,049379312
<b>Termos GO MF (GO ID)</b>	<b>Genes</b>	<b>Valor de p</b>
Atividade de fator de troca Rho guanil-nucleotídeo (GO: 0005089)	PREX2; PLEKHG2; ARHGEF26	0,005118134
Ligação de domínio PDZ (GO: 0030165)	CADM1; CRIM1; ARHGAP29	0,005878699
Atividade do receptor ativado por Wnt (GO: 0042813)	FZD5; LRP6	0,007381193
ligação específica de domínio desordenada (GO: 0097718)	CALM2; BCL2L2	0,008053188
Atividade do ativador GTPase (GO: 0005096)	PREX2; STARD13; ELMOD2; ARHGAP29; RASAL2	0,016130819
atividade de proteína tirosina / serina / treonina fosfatase (GO: 0008138)	DUSP3; DUSP18	0,017120661
Ligação ao DNA específica da sequência da região regulatória de RNA polimerase II (GO: 0000977)	KLF8; NHLH2; HLF; THRB; ATF6; SKIL; BACH2	0,01934994
Atividade reguladora de GTPase (GO: 0030695)	PREX2; STARD13; ELMOD2; ARHGAP29; RASAL2	0,023618278

atividade de fosfatase (GO: 0016791)	DLG1; DUSP3; DUSP18	0,023696577
atividade de fosfotransferase, grupo fosfato como aceitador (GO: 0016776)	DLG1; IP6K1	0,024365839

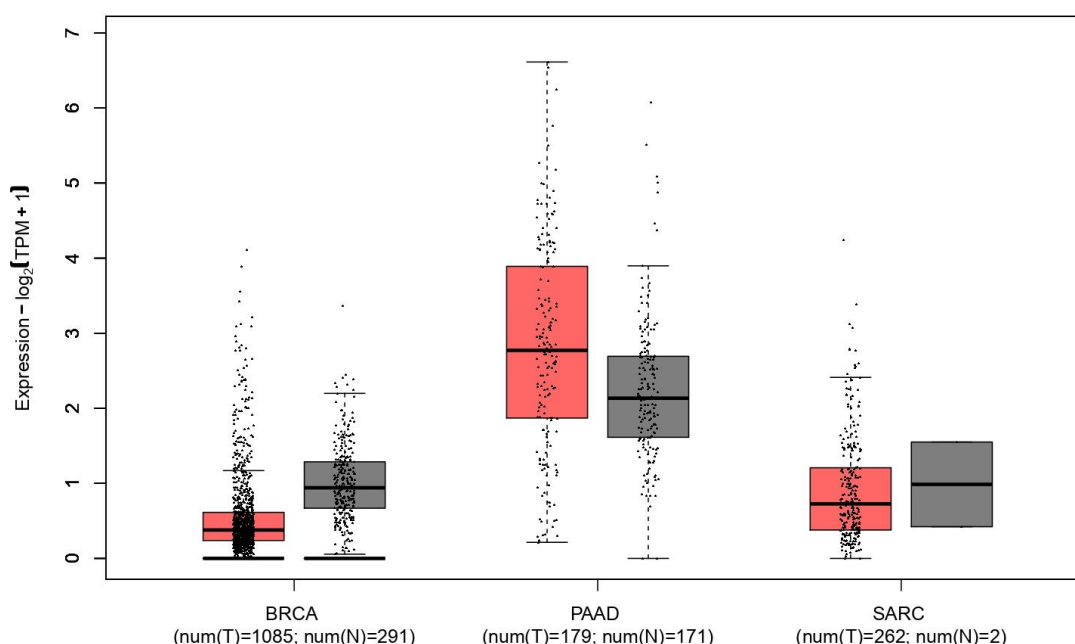
---

### 5.1.3 Análise *in silico* de perfil de expressão de alvos

De acordo com o programa de análise GEPIA2, não houve diferença significativa na expressão de OCT4 nas amostras do grupo de câncer de mama (BRCA) (n = 1085) em comparação com o grupo controle (n = 291), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 9).

Não houve diferença significativa na expressão de OCT4 nas amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) (n = 179) em comparação com o grupo de tecido controle (n = 171), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 9).

Não houve diferença significativa na expressão de OCT4 nas amostras de tecido de sarcoma (SARC) (n = 262) em comparação com o grupo de tecido controle (n = 2), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 9).

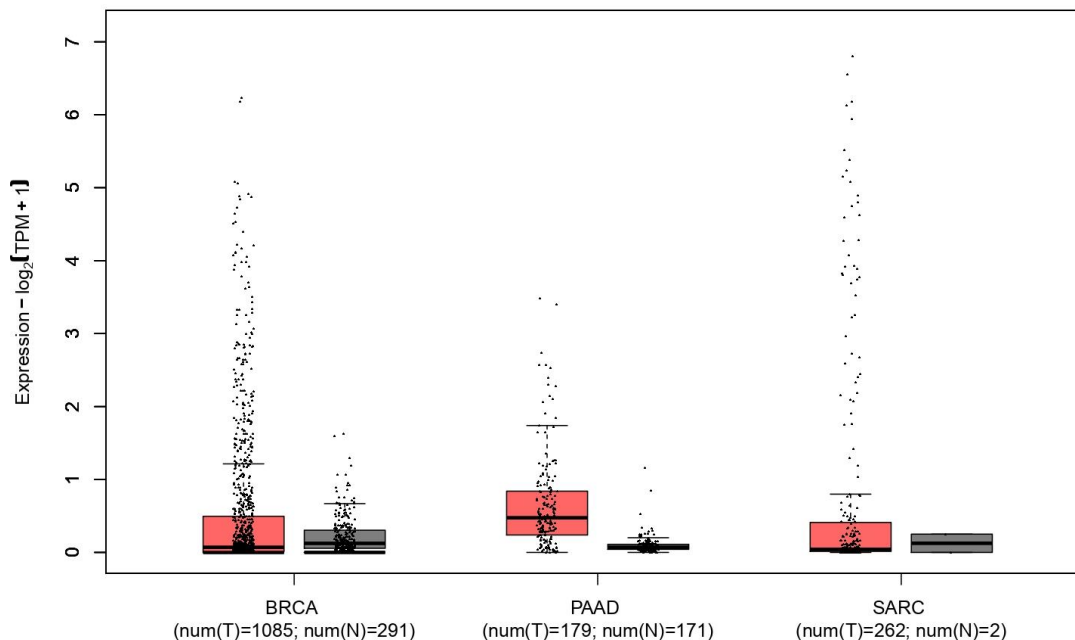


**Figura 9. A expressão de OCT4 analisada no banco de dados GEPIA2.** Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza) BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais.

De acordo com o programa de análise GEPIA2, não houve diferença significativa na expressão de SOX2 nas amostras do grupo de câncer de mama (BRCA) (n = 1085) em comparação com o grupo controle (n = 291), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 10).

Não houve diferença significativa na expressão de SOX2 nas amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) (n = 179) em comparação com o grupo de tecido controle (n = 171), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 10).

Não houve diferença significativa na expressão de SOX2 nas amostras de tecido de sarcoma (SARC) (n = 262) em comparação com o grupo de tecido controle (n = 2), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 10).



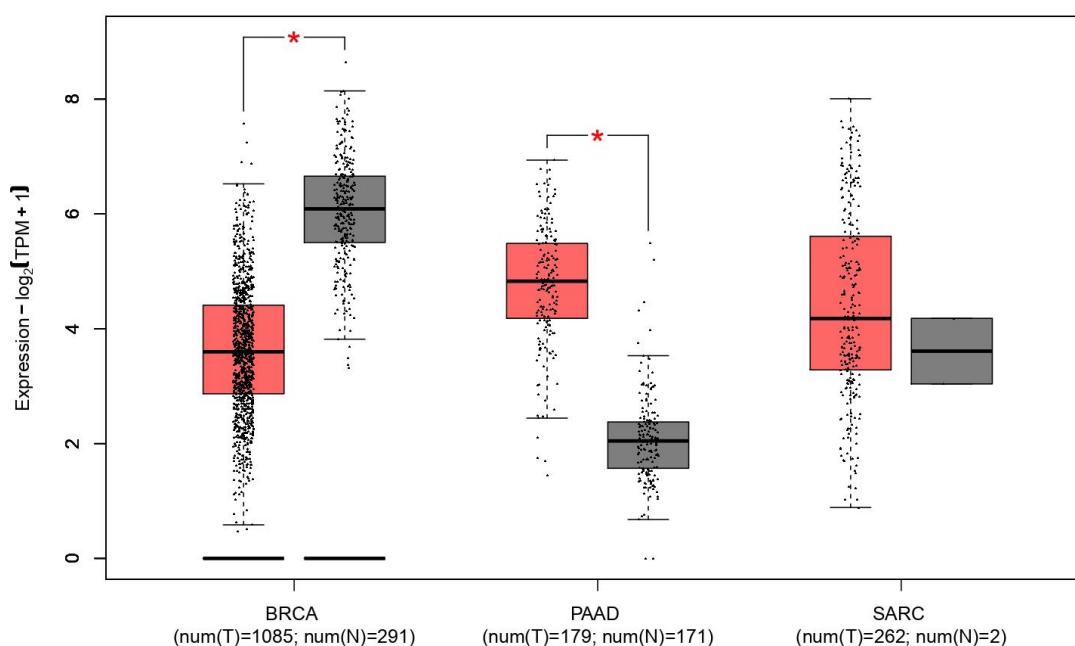
**Figura 10. A expressão de SOX2 analisada no banco de dados GEPIA2.** Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza). BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais.

De acordo com o programa de análise via GEPIA2, a expressão de KLF4 foi significativamente regulado para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama (BRCA) (n = 1085) em comparação com o grupo de controle (n = 291), com um valor de  $p < 0,01$  (Figura 11).

A expressão de KLF4 foi significativamente regulado para cima no grupo de amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) (n = 179) em comparação com o grupo de controle (n = 171), com um valor de  $p < 0,01$  (Figura 11).

No entanto, a expressão de KLF4 não exibiu diferença significativa expressão entre os grupos de amostras de tecido de sarcoma (SARC) (n = 262) em comparação com o grupo de controle (n = 2), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 11).



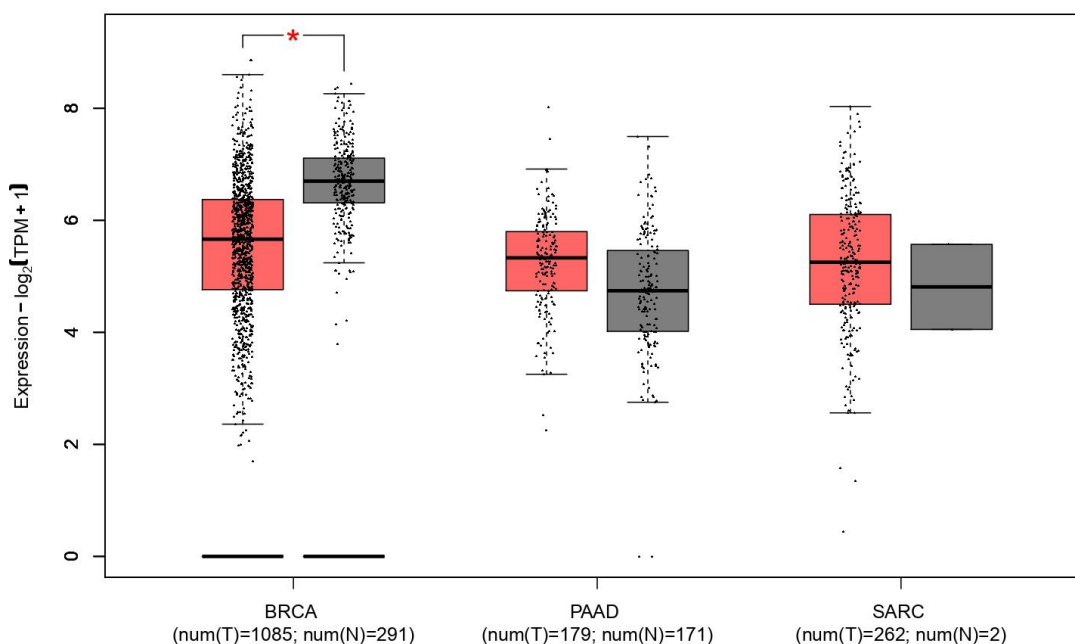


**Figura 11. A expressão de KLF4 analisada no banco de dados GEPIA2.** A expressão de KLF4 foi significativamente regulada para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama, e para cima no grupo de amostras de câncer de pâncreas. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de sarcoma e controle. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; \* $p < 0,01$ .

De acordo com o banco de dados GEPIA2, a expressão de c-MYC foi significativamente regulado para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama (BRCA) ( $n = 1085$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 291$ ), com um valor de  $p < 0,01$  (Figura 12).

A expressão de c-MYC não exibiu diferença significativa expressão entre os grupos de amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) ( $n = 179$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 171$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 12).

A expressão de c-MYC não exibiu diferença significativa expressão entre os grupos de amostras de tecido de sarcoma (SARC) ( $n = 262$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 2$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 12).

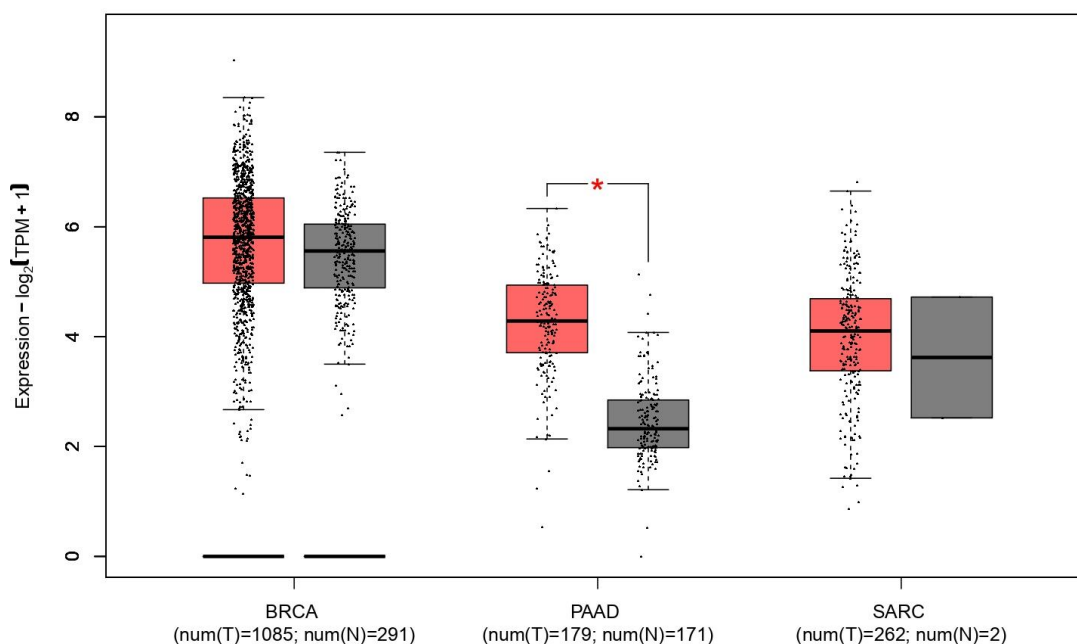


**Figura 12. A expressão de c-MYC analisada no banco de dados GEPIA2.** A expressão de c-MYC foi significativamente regulado para baixo no grupo de amostras de tecido de câncer de mama. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de câncer de pâncreas e de sarcoma com seus respectivos controles. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; \* $p < 0,01$ .

De acordo com o banco de dados GEPIA2, a expressão de CCNG2 não exibiu diferença significativa expressão grupo de amostras de tecido de câncer de mama (BRCA) ( $n = 1085$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 291$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 13).

A expressão de CCNG2 foi significativamente regulada para cima no grupo de amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) ( $n = 179$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 171$ ), com um valor de  $p < 0,01$  (Figura 13).

A expressão de CCNG2 não exibiu diferença significativa expressão entre o grupo de amostras de tecido de sarcoma (SARC) ( $n = 262$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 2$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 13).

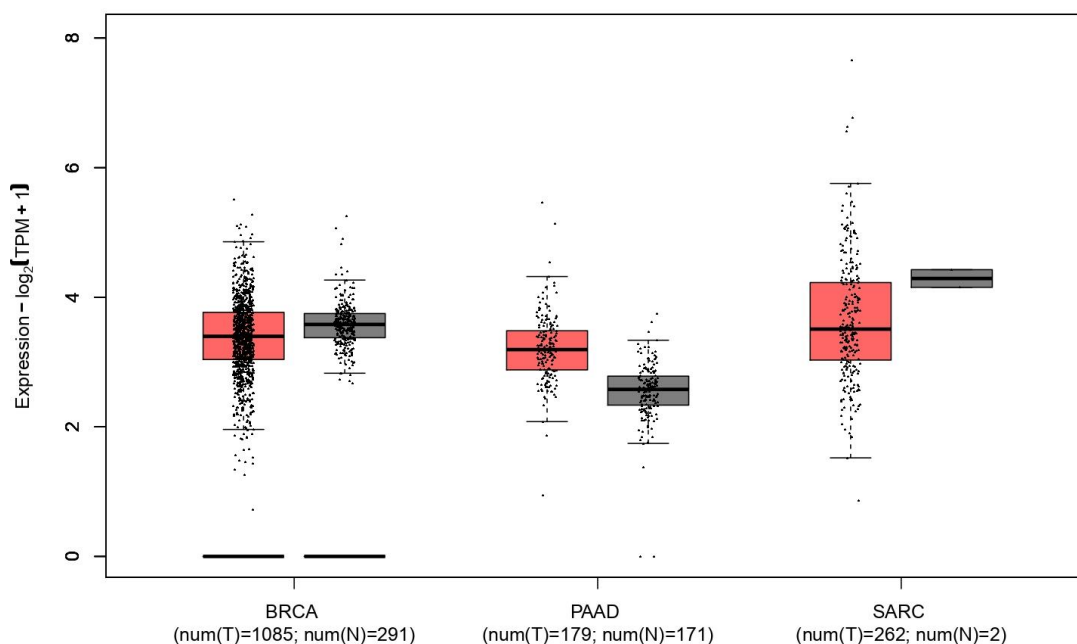


**Figura 13. A expressão de CCNG2 analisada no banco de dados GEPIA2.** A expressão de CCNG2 foi significativamente regulado para cima no grupo de amostras de tecido de câncer de pâncreas. Não houve diferença significativa na expressão entre os grupos de amostras de tecido de câncer de mama e de sarcoma com seus respectivos controles. Amostras de câncer em vermelho, e amostras controle normais em cinza. BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais; \* $p < 0,01$ .

De acordo com o banco de dados GEPIA2, a expressão de CRADD não exibiu diferença significativa expressão grupo de amostras de tecido de câncer de mama (BRCA) ( $n = 1085$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 291$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 14).

A expressão de CRADD não exibiu diferença significativa expressão grupo de amostras de tecido de câncer de pâncreas (PAAD) ( $n = 179$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 171$ ), com um valor de  $p < 0,01$  (Figura 14).

A expressão de CRADD não exibiu diferença significativa expressão entre o grupo de amostras de tecido de sarcoma (SARC) ( $n = 262$ ) em comparação com o grupo de controle ( $n = 2$ ), com um valor de  $p > 0,01$  (Figura 14).

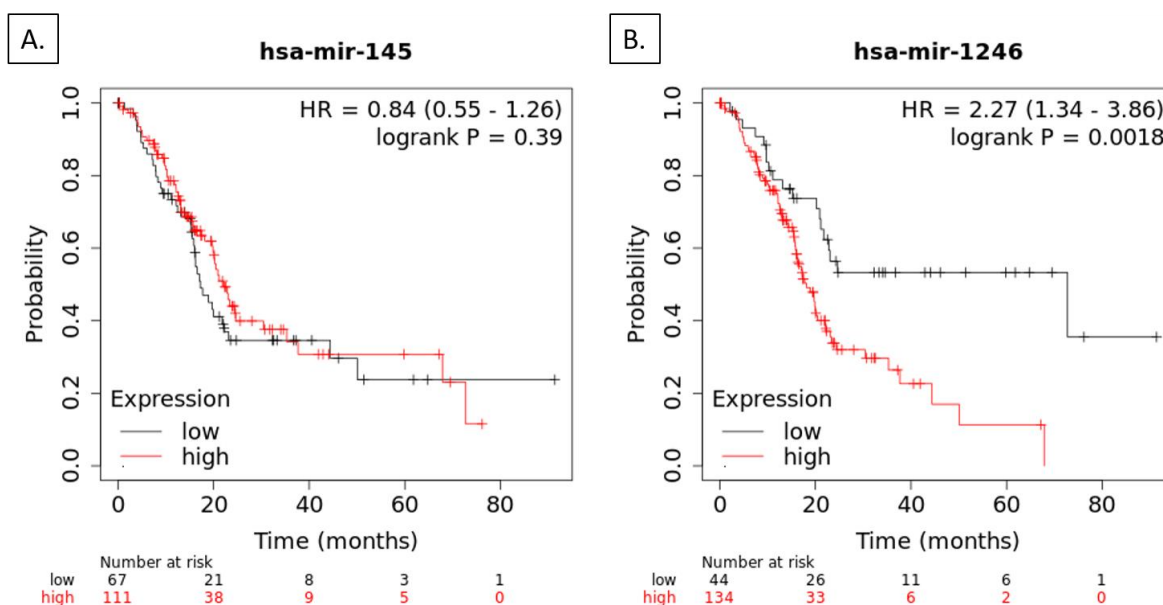


**Figura 14. A expressão de CRADD analisada no banco de dados GEPIA2.** Não houve diferença estatística na expressão entre as amostras para os tipos de câncer analisados (em vermelho) em comparação com seus respectivos controles (em cinza). BRCA: câncer de mama; PAAD: câncer de pâncreas; SARC: sarcoma; num(T): número de amostras tumorais; num(N): número de amostras normais.

#### 5.1.4 Análise de sobrevida Kaplan-Meier

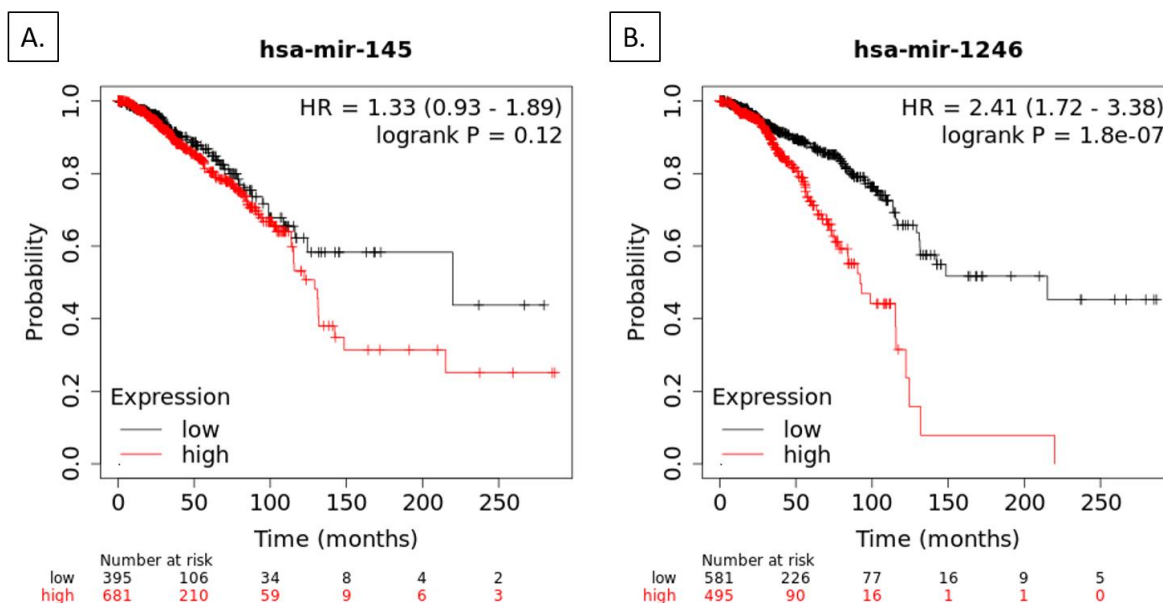
O valor prognóstico e a significância clínica da expressão de miR-145-5p e miR-1246, bem como dos alvos selecionados, em câncer de pâncreas, câncer de mama e sarcoma foram avaliados utilizando o banco de dados TCGA com o *software* disponível *online* Kaplan-Meier (KM) plotter.

De acordo com os resultados, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na OS entre pacientes com câncer de pâncreas com baixa e alta expressão de miR-145 (HR = 0,84, IC de 95% = 0,55-1,26,  $p = 0,39$ ) (Figura 15A). Entretanto a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes de câncer de pâncreas com alta expressão de miR-1246 (HR = 2,27, IC de 95% = 1,34-3,86,  $p = 0,0018$ ) em comparação ao grupo de pacientes com expressão baixa (Figura 15B).



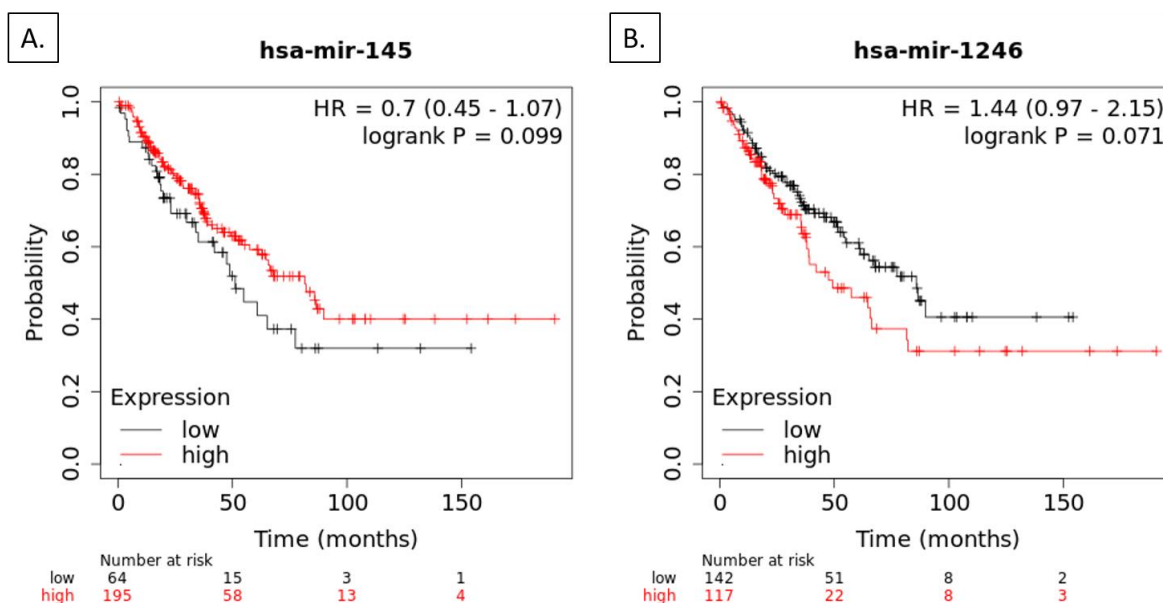
**Figura 15. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na OS entre pacientes com câncer de mama com baixa e alta expressão de miR-145 (HR = 1,33, IC de 95% = 0,93-1,89,  $p = 0,12$ ) (Figura 16A). A OS foi significativamente menor no grupo de pacientes de câncer de mama com alta expressão de miR-1246 (HR = 2,41, IC de 95% = 1,72-3,38,  $p = 0,0000018$ ) em comparação ao grupo de pacientes com expressão baixa (Figura 16B).



**Figura 16. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

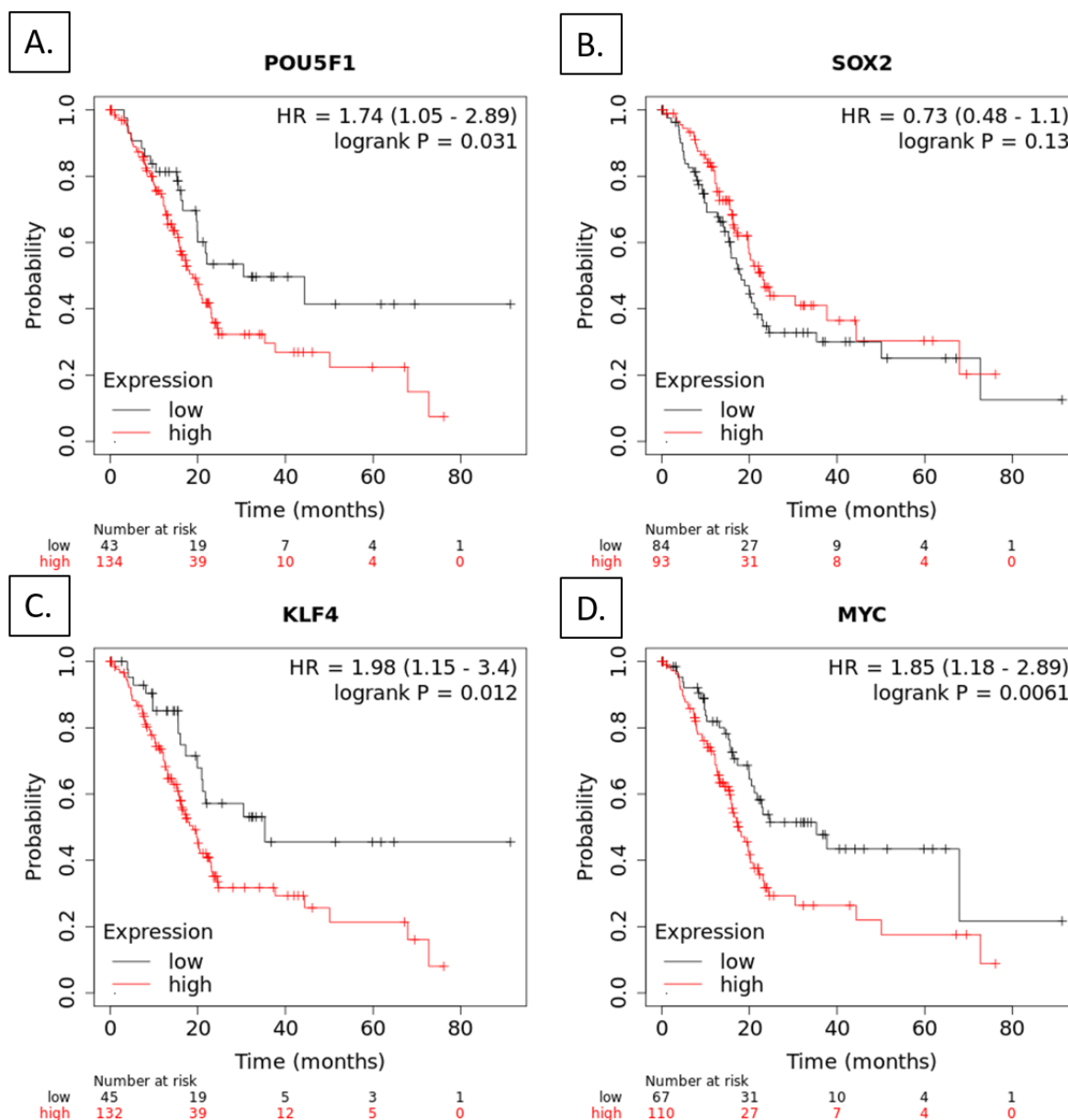
Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na OS entre pacientes com sarcoma com baixa e alta expressão de miR-145 (HR = 0,7, IC de 95% = 0,45-1,07,  $p = 0,099$ ) (Figura 17A). Observação similar ocorreu para a expressão de miR-1246 (HR = 1,44, IC de 95% = 0,97-2,15,  $p = 0,071$ ) (Figura 17B).



**Figura 17. Valor prognóstico da expressão de miR-145 e de miR-1246 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-145. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de miR-1246. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão.

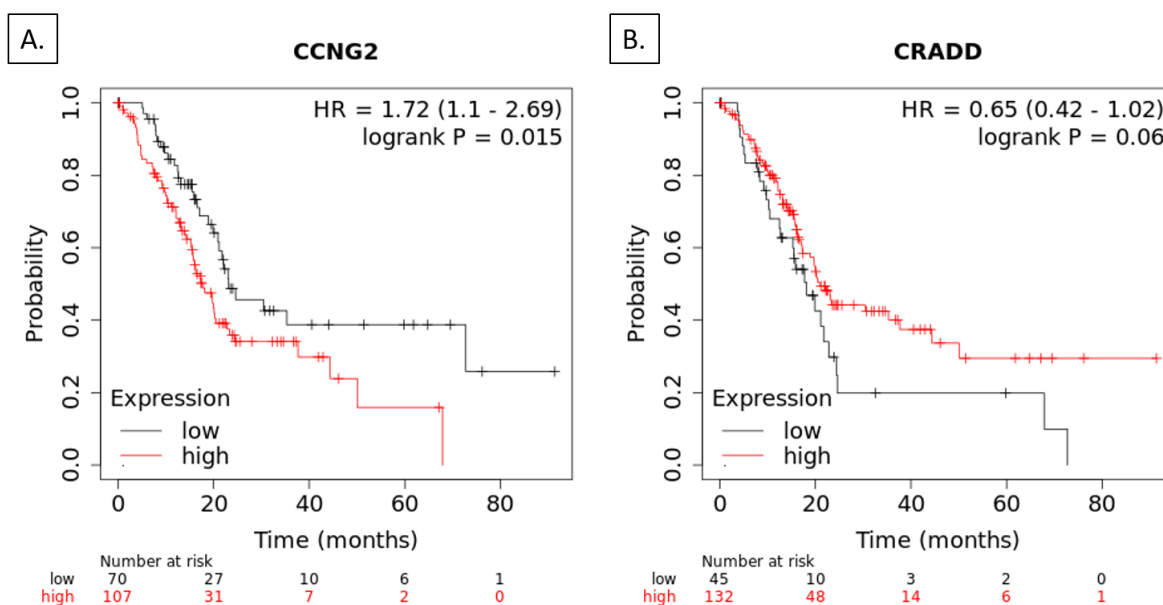
Não houve diferença estatisticamente significativa na OS entre pacientes com baixa e alta expressão de miR-145 e de miR-1246. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para os alvos selecionados em câncer de pâncreas, a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de OCT4 (POU5F1) (HR = 1,74, IC de 95% = 1,05-2,89,  $p = 0,031$ ) em comparação ao grupo de pacientes com expressão baixa (Figura 18A). Observação similar ocorreu para KLF4 (HR = 1,98, IC de 95% = 1,15-3,40,  $p = 0,012$ ) (Figura 18C), MYC (HR = 1,85, IC de 95% = 1,18-2,89,  $p = 0,0061$ ) (Figura 18D) e CCNG2 (HR = 1,72, IC de 95% = 1,10-2,69,  $p = 0,015$ ) (Figura 19A). Entretanto nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada no tempo de OS entre pacientes com câncer de pâncreas com baixa e alta expressão de SOX2 (HR = 0,73, IC de 95% = 0,48-1,10,  $p = 0,13$ ) (Figura 18B) e CRADD (HR = 0,65, IC de 95% = 0,42-1,02,  $p = 0,06$ ) (Figura 19B).



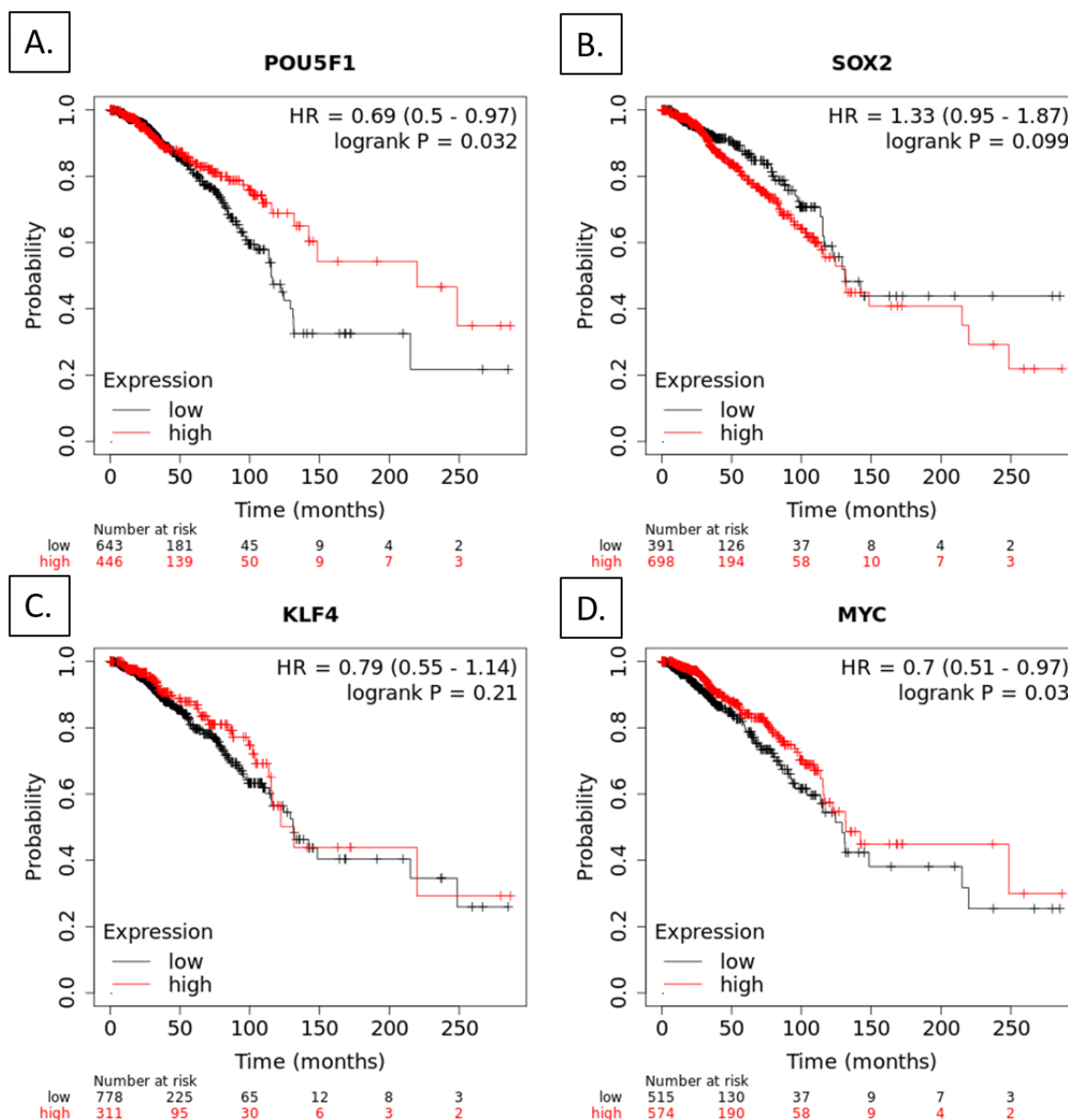
**Figura 18. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de express Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de OCT4 (POU5F1), KLF4, MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.



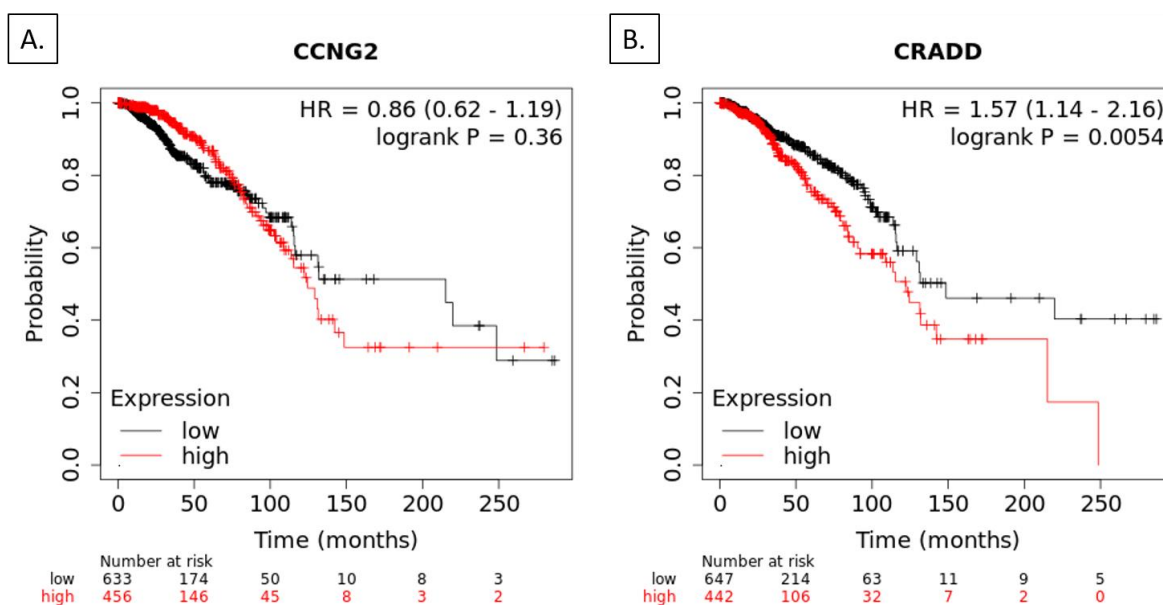


**Figura 19. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de câncer de pâncreas.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de CCNG2. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para os mesmos alvos selecionados, mas em pacientes com câncer de mama, a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de OCT4 (POU5F1) (HR = 0,69, IC de 95% = 0,50-0,97,  $p = 0,032$ ) em comparação ao grupo de pacientes com expressão baixa (Figura 20A). Observação similar foi realizada para MYC (HR = 0,70, IC de 95% = 0,51-0,97,  $p = 0,03$ ) (Figura 20D). Foi observada que a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de CRADD (HR = 1,57, IC de 95% = 1,14-2,16,  $p = 0,0054$ ) (Figura 21B). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada no tempo de OS entre pacientes com câncer de mama com baixa e alta expressão de SOX2 (HR = 1,33, IC de 95% = 0,95-1,87,  $p = 0,099$ ) (Figura 20B), KLF4 (HR = 0,79, IC de 95% = 0,55-1,14,  $p = 0,21$ ) (Figura 20C) e CCNG2 (HR = 0,86, IC de 95% = 0,69-1,19,  $p = 0,36$ ) (Figura 21A).

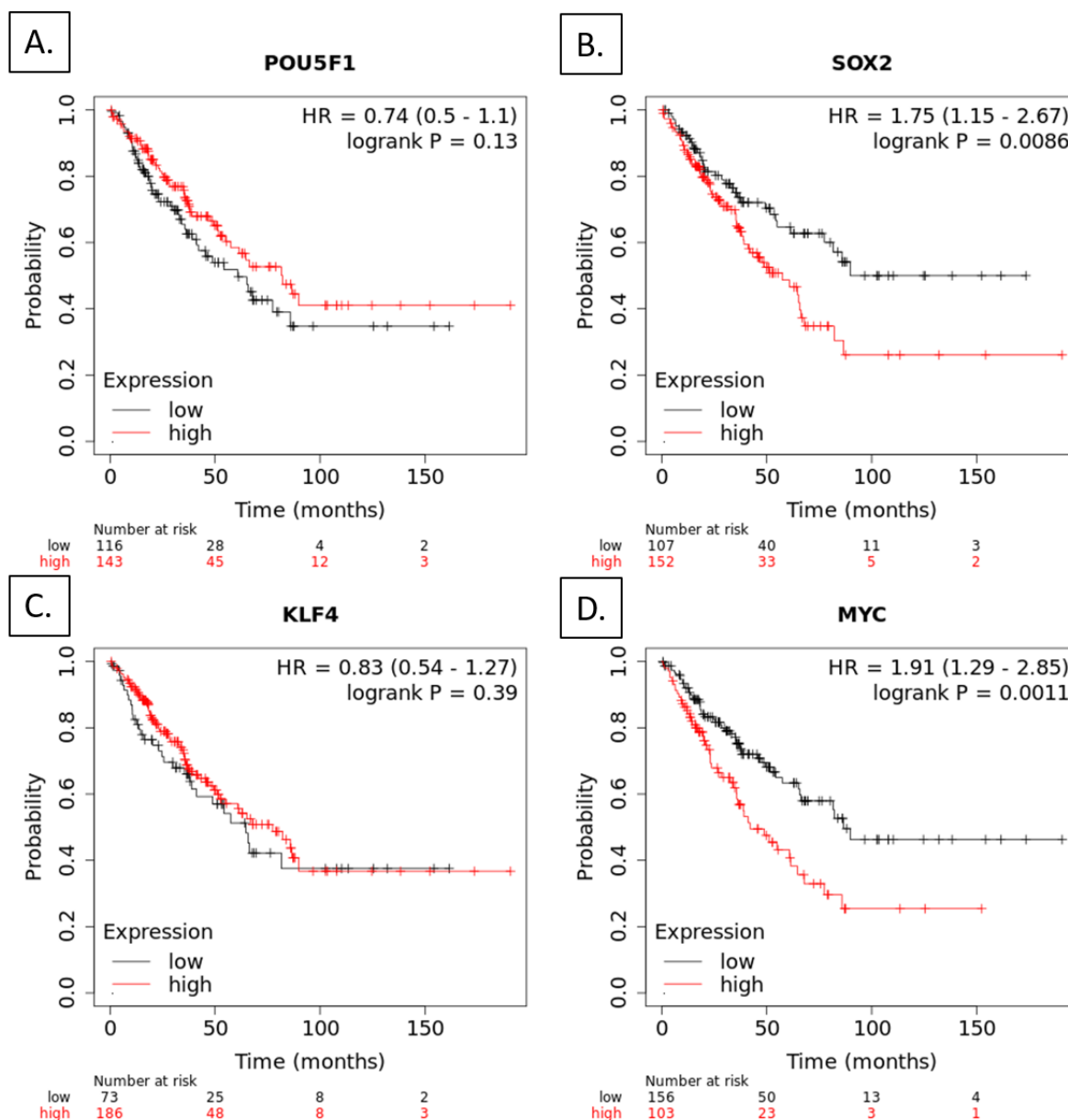


**Figura 20. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de express Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de OCT4 (POU5F1) e MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

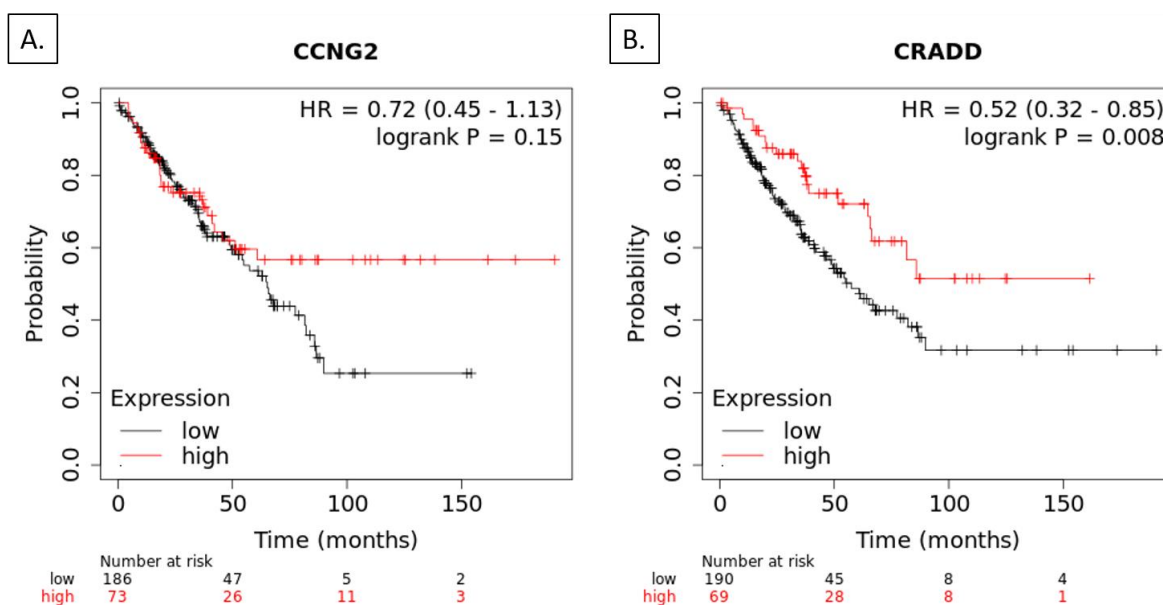


**Figura 21. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de câncer de mama.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de CRADD. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para os mesmos alvos selecionados, mas em pacientes com sarcoma, a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de SOX2 (HR = 1,75, IC de 95% = 1,15-2,67,  $p = 0,0086$ ) em comparação ao grupo de pacientes com expressão baixa (Figura 22B). Observação similar foi feita para MYC (HR = 1,91, IC de 95% = 1,29-2,85,  $p = 0,0011$ ) (Figura 22D). Foi observada que a OS foi significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de CRADD (HR = 0,52, IC de 95% = 0,32-0,85,  $p = 0,008$ ) (Figura 23B). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada no tempo de OS entre pacientes com baixa e alta expressão de OCT4 (POU5F1) (HR = 0,74, IC de 95% = 0,50-1,10,  $p = 0,13$ ) (Figura 22A), KLF4 (HR = 0,83, IC de 95% = 0,54-1,27,  $p = 0,39$ ) (Figura 22C) e CCNG2 (HR = 0,72, IC de 95% = 0,45-1,13,  $p = 0,15$ ) (Figura 23A).



**Figura 22. Valor prognóstico de genes alvo de miR-145 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de OCT4. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de SOX2. C. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de KLF4. D. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global de acordo com níveis de expressão de MYC. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com alta expressão de SOX2 e MYC. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

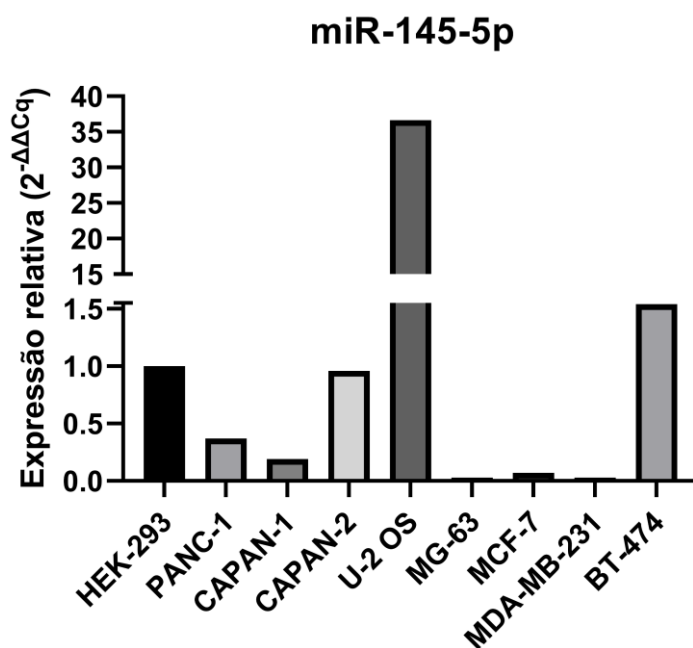


**Figura 23. Valor prognóstico de genes alvo de miR-1246 na coorte de sarcoma.** A. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CCNG2. B. Kaplan-Meier com curva de sobrevida global para CRADD. Linha preta representa o grupo com baixa expressão e linha vermelha representa o grupo com alta expressão. A OS é significativamente menor no grupo de pacientes com baixa expressão de CRADD. Logrank  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 5.2 Expressão endógena de miRNAs em linhagens de câncer

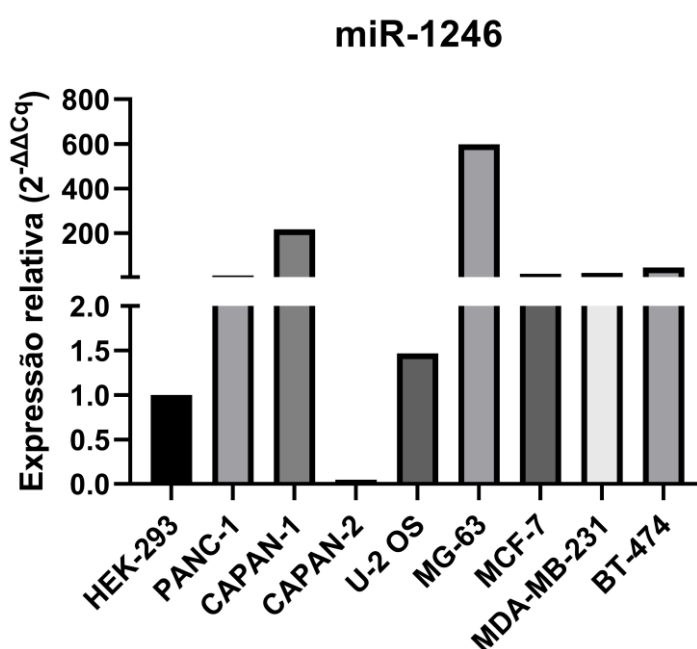
A expressão de miRNA-145-5p na linhagem PANC-1 estava 0,37 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens CAPAN-1 e CAPAN-2, a expressão se encontrava respectivamente 0,19 e 0,96 vezes menor que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Na linhagem U-2-OS, miRNA-145-5p se encontrava 36,63 vezes mais expresso em comparação à linhagem utilizada com o controle. A linhagem MG-63 expressou 0,03 vezes menos mir145-5p do que a linhagem controle. As linhagens de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231 apresentaram expressões de miR-145-5p, respectivamente 0,07 e 0,03 vezes menor que a expressão da linhagem utilizada como controle. Na linhagem BT-474, miRNA-145-5p estava 1,54 vezes mais expresso.

A Figura 24 abaixo mostra a expressão relativa de miR-145-5p nas diferentes linhagens.



**Figura 24. Expressão relativa de miR-145-5p nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

Nas linhagens de câncer de pâncreas PANC-1 e CAPAN-1, a expressão de miRNA-1246 estava, respectivamente, 10,08 e 217,31 vezes maior do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Já na linhagem CAPAN-2 a expressão de miR-1246 se encontrava 0,05 vezes menor que a expressão na linhagem controle. Nas linhagens de osteossarcoma U2-OS e MG-63, o miRNA-1246 se encontrava 1,47 e 597,61 vezes, respectivamente, mais expresso em comparação à linhagem controle. Nas linhagens de câncer de mama, MCF-7, BT-474 e MDA-MB213, miRNA-1246 estava, respectivamente, 46,98, 17,21 e 22,07 vezes mais expresso que na linhagem controle. A Figura 22 abaixo mostra a expressão relativa de miR-1246 nas diferentes linhagens.

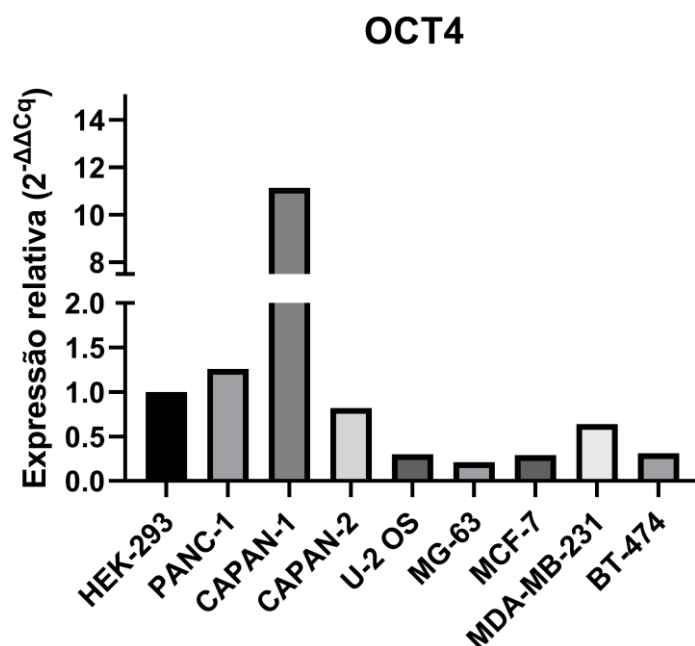


**Figura 25. Expressão relativa de miR-1246 nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

### 5.3 Expressão endógena de mRNAs alvos em linhagens de câncer

Levando em consideração os resultados de expressão e de valor prognóstico dos alvos, o nível de expressão endógena basal do mRNA dos alvos nas linhagens utilizadas foi quantificado através de RT-qPCR, e para posterior comparação após o tratamento com curcumina.

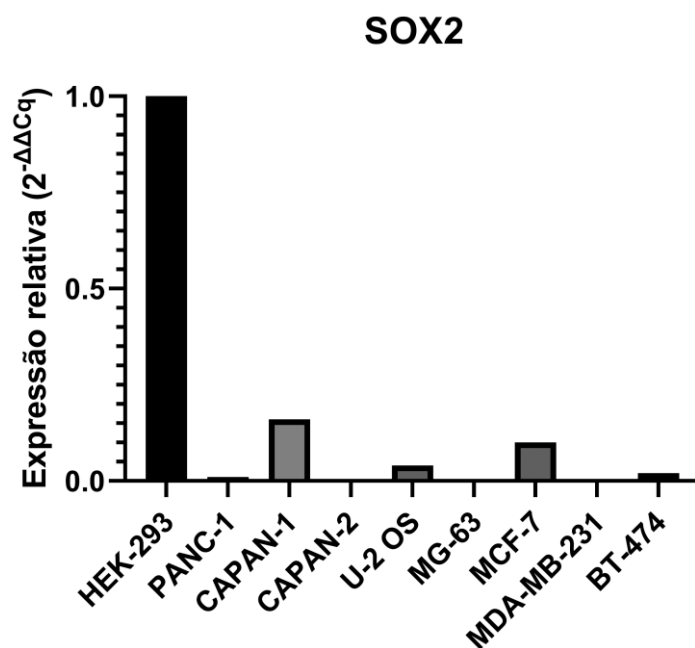
Nas linhagens de câncer de pâncreas PANC-1 e CAPAN-1, a expressão de Oct4 estava, respectivamente 1,26 e 11,14 vezes maior do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Na linhagem CAPAN-2 a expressão se encontra 0,82 vezes menor que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens de osteossarcoma U2-OS e MG-63, OCT4 se encontrava, respectivamente 0,30 e 0,21 vezes menos expresso em comparação à linhagem controle. Nas linhagens de câncer de mama BT-474, MCF-7 e MDA-MB231, OCT4 estava, respectivamente, 0,31, 0,29 e 0,64 vezes menos expresso que na linhagem controle HEK-293. A Figura 26 abaixo mostra a expressão relativa de OCT4 nas diferentes linhagens.



**Figura 26. Expressão relativa de OCT4 nas diferentes linhagens. N=1.**

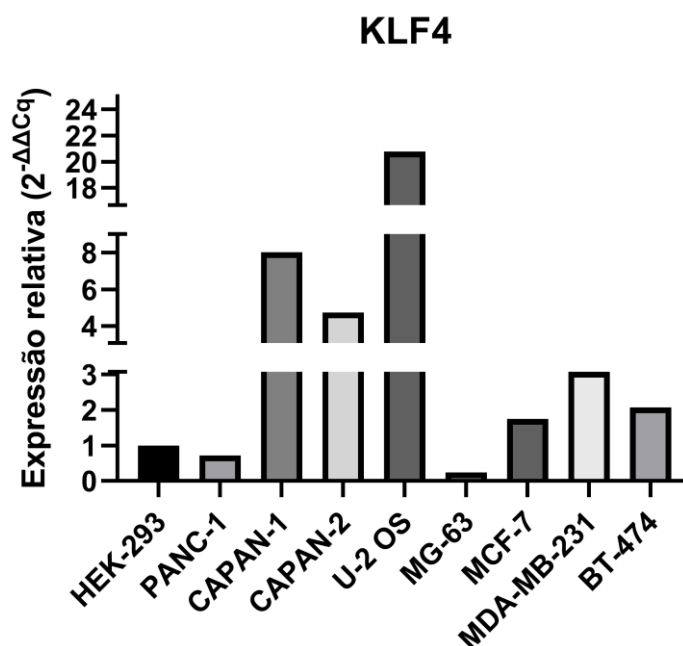
Nas linhagens PANC-1, CAPAN-1 e CAPAN-2 a expressão de SOX2 estava, respectivamente, 0,01, 0,16 e 0,0029 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens U2-OS e MG-63, SOX2 se encontrava, respectivamente 0,04 e 0,00009 vezes menos expresso em comparação à linhagem utilizada com o controle. Nas linhagens de câncer de mama, o SOX2 estava, respectivamente 0,02, 0,10 e 0,00094 vezes menos expresso BT-474, MCF-7 e MDA-MB-231, respectivamente, em relação à linhagem controle. A Figura 27 abaixo mostra a expressão relativa de SOX2 nas diferentes linhagens.





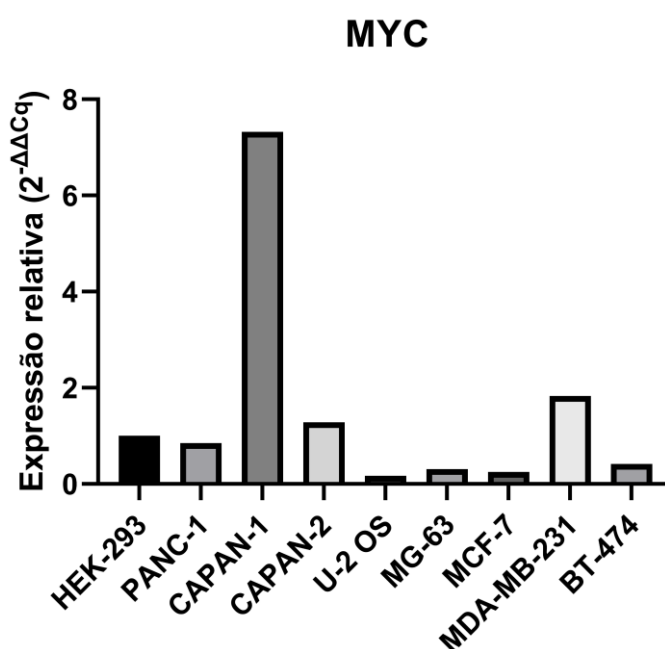
**Figura 27. Expressão relativa de SOX2 nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

A expressão KLF4 na linhagem PANC-1 estava 0,72 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens CAPAN-1 e CAPAN-2 a expressão de KLF4 se encontrava, respectivamente 8,01 e 4,74 vezes maior que a expressão encontrada na linhagem controle. Nas linhagens U2-OS e MG-63 de osteossarcoma, a expressão de KLF4 se encontrava respectivamente, 20,78 vezes maior e 0,24 vezes menor, do que a expressão na linhagem controle. Nas linhagens de câncer de mama, BT-474, MCF-7 e MDA-MB-231, KLF4 estava, respectivamente, 2,07, 1,75 e 3,07 vezes mais expresso que na linhagem controle. A Figura 28 abaixo mostra a expressão relativa de KLF4 nas diferentes linhagens.



**Figura 28. Expressão relativa de KLF4 nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

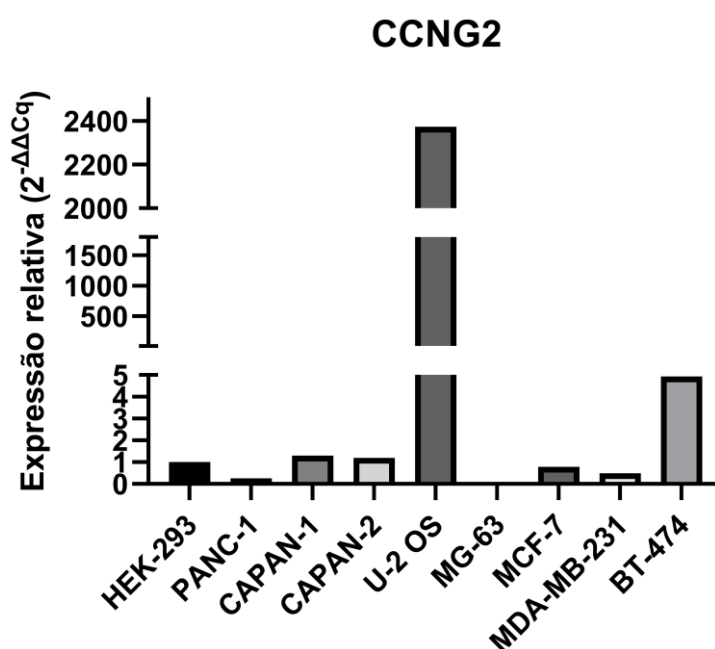
A expressão C-MYC na linhagem PANC-1 estava 0,85 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens CAPAN-1 e CAPAN-2, a expressão se encontrava, respectivamente, 7,32 e 1,28 vezes maior que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens U2-OS e MG-63, a expressão de C-MYC se encontrava, respectivamente 0,17 e 0,31 vezes menor em comparação à expressão na linhagem controle. Nas linhagens de câncer de mama BT-474 e MCF-7, C-MYC estava, respectivamente 0,42 e 0,25 vezes menos expresso que na linhagem HEK-293. A linhagem MDA-MB-apresentou uma expressão de c-MYC 1,83 vezes maior que a expressão da linhagem utilizada como controle A Figura 29 abaixo mostra a expressão relativa de MYC nas diferentes linhagens.



**Figura 29. Expressão relativa de MYC nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

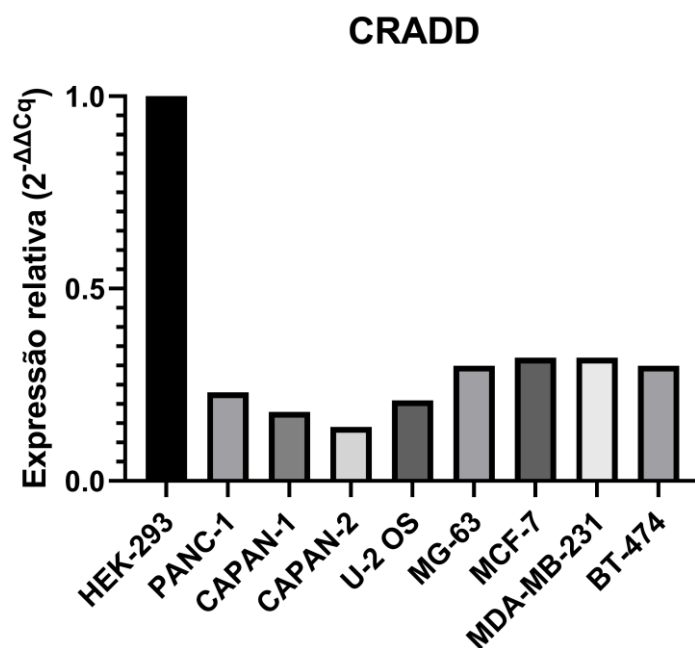
Determinou-se também o nível endógeno de expressão por RT-qPCR de um alvo confirmado do miR-1246, o inibidor de ciclina CCNG2. Com base em buscas em dados de bancos online de alvos putativos de miRNAs (TargetScan 7.2, miRDB e miRWalk 3.0), determinou-se também o nível de expressão endógeno do gene CRADD, envolvido no processo de apoptose.

A expressão CCNG2 na linhagem PANC-1 estava 0,25 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens CAPAN-1 e CAPAN-2 a expressão de CCNG2 se encontrava, respectivamente, 1,30 e 1,20 vezes maior que a expressão encontrada na linhagem controle. Nas linhagens U2-OS e MG-63, CCNG2 se encontrava, respectivamente, 2374,90 vezes mais expresso e 0,08 menos expresso que na linhagem controle. CCNG2 estava 4,93 vezes mais expresso na linhagem BT-474 que na linhagem controle. Nas linhagens MCF-7 e MDA-MB231, CCNG2 estava, respectivamente 0,78 e 0,49 vezes menos expresso que na linhagem controle. A Figura 30 abaixo mostra a expressão relativa de CCNG2 nas diferentes linhagens.



**Figura 30. Expressão relativa de CCNG2 nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

A expressão CRADD nas linhagens PANC-1, CAPAN-1 e CAPAN-2 estava, respectivamente 0,23, 0,18 e 0,14 vezes menor do que a expressão encontrada na linhagem controle HEK-293. Nas linhagens U2-OS e MG-63, CRADD se encontrava, respectivamente 0,21 e 0,30 vezes menos expresso em comparação à linhagem utilizada com o controle. Na linhagem BT474 de câncer de mama, CRADD estava 4,93 vezes mais expresso, enquanto que nas linhagens MCF-7 e MDA-MB-231, CRADD era expresso em níveis 0,32 vezes menor (em ambas) do que na linhagem utilizada como controle. A Figura 31 abaixo mostra a expressão relativa de CRADD nas diferentes linhagens.

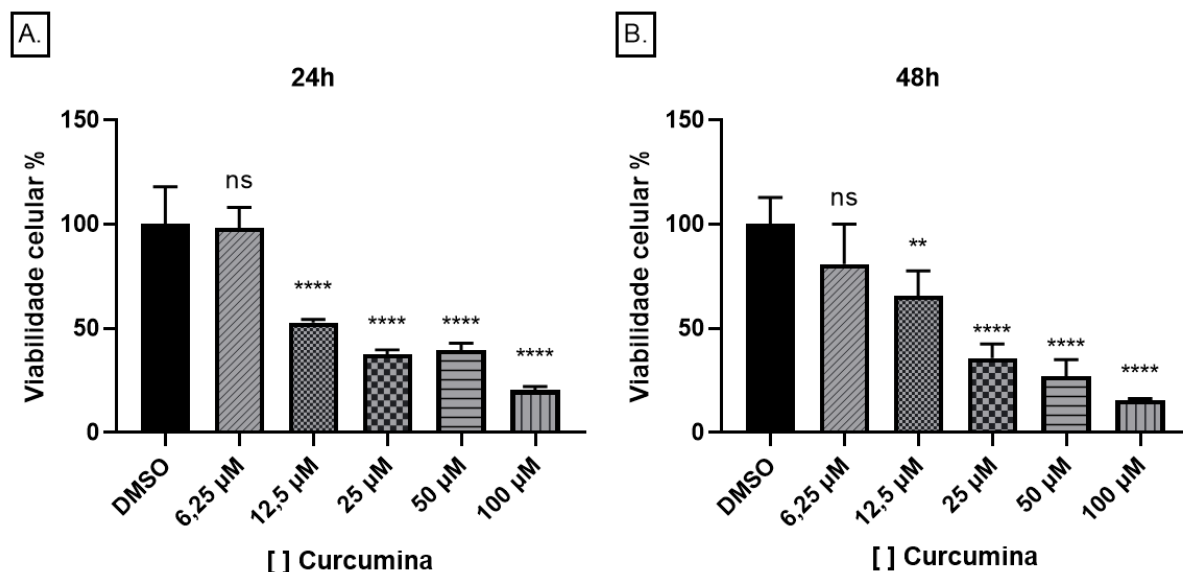


**Figura 31. Expressão relativa de CRADD nas diferentes linhagens utilizadas. N=1.**

#### 5.4 Efeito da curcumina na viabilidade celular

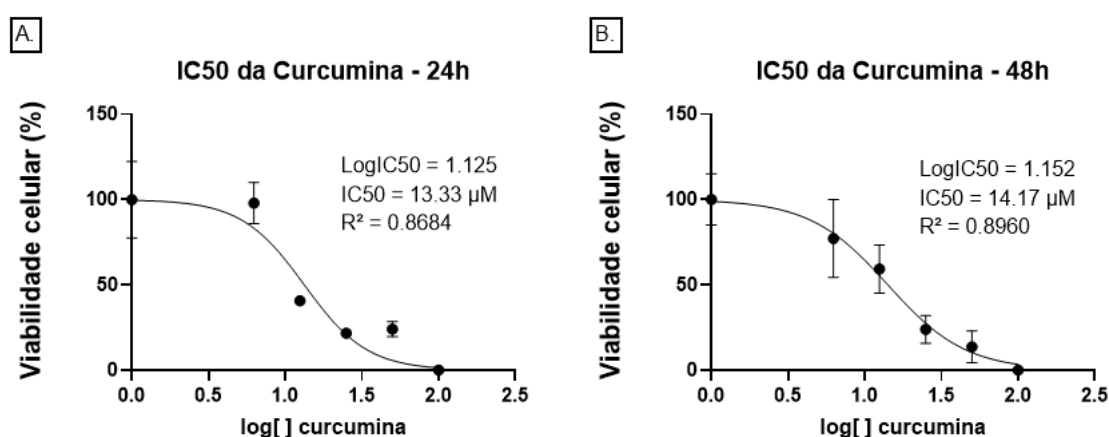
Primeiramente avaliou-se o efeito da exposição das células PANC-1 a várias concentrações de curcumina na viabilidade celular por meio do ensaio de MTT. O ensaio teve o intuito de se estabelecer uma concentração tóxica de curcumina para posterior tratamento das células a fim de se avaliar a expressão gênica após tal tratamento. A curcumina reduziu de forma significativa da viabilidade celular quando comparado ao grupo controle de veículo utilizado - DMSO - em quase todas as concentrações testadas tanto em 24 horas quanto em 48 horas de tratamento, exceto na concentração de 6,25  $\mu\text{M}$  em ambos os tempos (Figura 32A e Figura 32B).

Para o tempo de 24h, as viabilidades celulares foram de 98,37% ( $\pm 9,64$ ), 52,77% ( $\pm 1,60$ ), 37,55% ( $\pm 2,08$ ), 39,51% ( $\pm 3,48$ ) e 20,29% ( $\pm 1,73$ ) nas concentrações de curcumina de 6,25  $\mu\text{M}$ , 12,5  $\mu\text{M}$ , 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente. (Figura 32A). Para o tempo de 48h de tratamento, as viabilidades celulares foram de 80,75% ( $\pm 19,28$ ), 65,23% ( $\pm 11,95$ ), 37,73% ( $\pm 6,85$ ), 27,12% ( $\pm 7,88$ ), 15,52% ( $\pm 0,76$ ) nas concentrações de curcumina de 6,25  $\mu\text{M}$ , 12,5  $\mu\text{M}$ , 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente (Figura 32B).



**Figura 32. Efeitos da curcumina na viabilidade celular da linhagem PANC-1.** A. Viabilidade celular após 24h de tratamento. B. Viabilidade Celular após 48h de tratamento. Curcumina reduziu viabilidade celular de forma estatisticamente significativa em relação ao controle em quase todas as concentrações utilizadas, nos dois tempos. Dados em percentual e normalizados em relação ao controle DMSO. Experimento realizado única vez em quadruplicata. Dados expressos como média ( $\pm$  erro padrão da média) e analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Tukey (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

A partir desses dados foi possível calcular o  $IC_{50}$  para cada um dos tempos. Para o tempo de 24h, o  $IC_{50}$  foi de 13,33  $\mu M$  (Figura 30A) e para 48h, o  $IC_{50}$  foi de 14,17  $\mu M$  (Figura 30B).

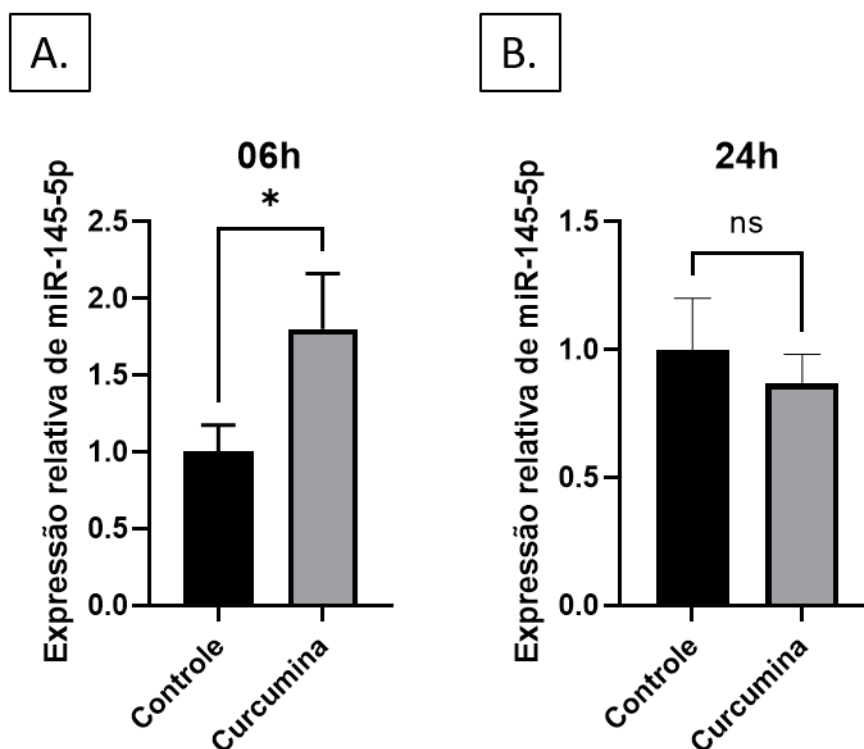


**Figura 33. Curva dose-resposta da curcumina e  $IC_{50}$ .** A. Curva dose-resposta da curcumina e  $IC_{50}$  no tempo de 24h. B. Curva dose-resposta da curcumina e  $IC_{50}$  no tempo de 48h. Gráfico em função logarítmica da concentração em relação à viabilidade celular. Os respectivos valores de  $IC_{50}$  foram calculados após análise de regressão não linear das respectivas curvas de dose-resposta. Dados normalizados com o controle DMSO. Experimento realizado única vez em quadruplicata.

Tendo em vista estes resultados, e resultados prévios publicados na literatura (discutidos mais adiante), a concentração de curcumina escolhida para o tratamento das células nos experimentos subsequentes foi de 15  $\mu\text{M}$ .

### 5.5 Efeito da curcumina na expressão de miRNAs

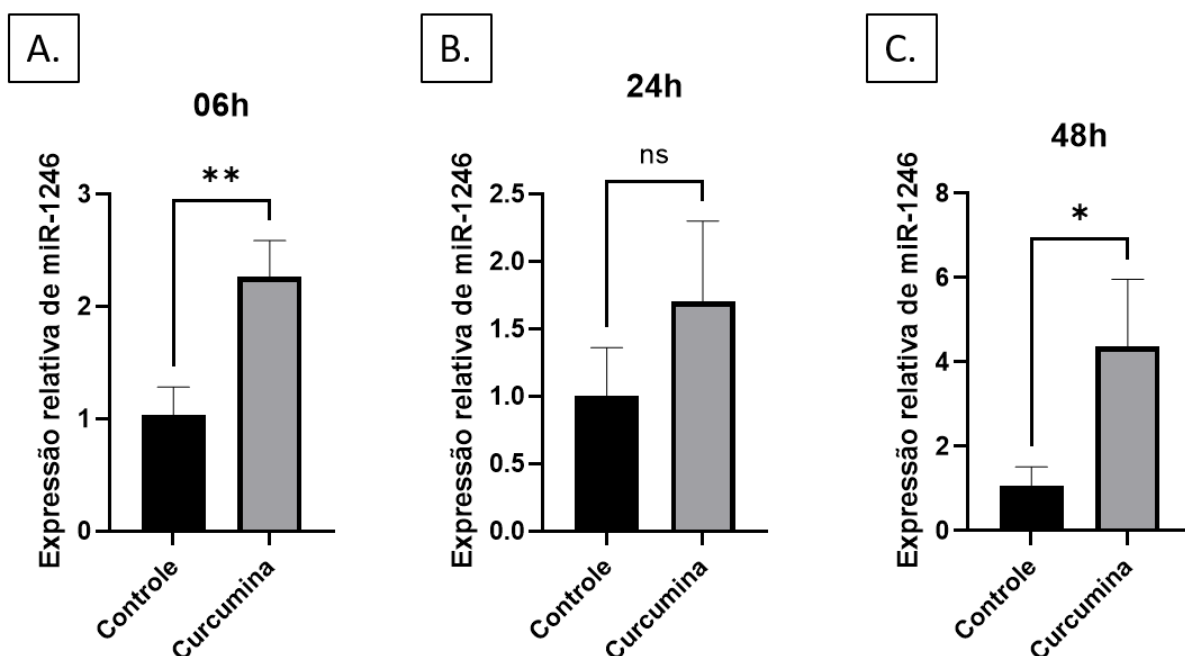
A seguir, procurou-se avaliar se a curcumina na concentração de 15  $\mu\text{M}$ , poderia causar mudanças na expressão de miR-145-5p e miR-1246 na linhagem tumoral PANC-1 nos tempos de 06h e 24h de tratamento. Células PANC-1 tratadas com curcumina mostraram aumento de 1,80 ( $\pm 0,36$ ) vezes na expressão de miR-145-5p e diminuição de 0,86 ( $\pm 0,11$ ) vezes em relação às células tratadas com veículo nos tempos de 06h e 24h após tratamento, respectivamente (Figura 34). Essas variações não foram estatisticamente significantes.



**Figura 34. Expressão relativa de miR-145-5p após tratamento com curcumina 15  $\mu\text{M}$ .** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,80 ( $\pm 0,36$ ) vezes na expressão de miR-145-5p. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,86 ( $\pm 0,11$ ) vezes na expressão de miR-145-5p. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

No tempo de 06h de tratamento com curcumina, houve um aumento estatisticamente significativo de 2,26 ( $\pm 0,32$ ) vezes na expressão de miR-1246, em relação às células tratadas com veículo (Figura 35). No tempo de 24h, a expressão de miR-1246 aumentou 1,70 ( $\pm 0,60$ ) vezes em relação às células tratadas com veículo; porém de forma estatisticamente não

significativa (Figura 35B). No tempo de 48h verificou-se aumento estatisticamente significativo de 4,36 ( $\pm 1,59$ ) vezes na expressão de miR-1246- nas células tratadas com curcumina em relação às tratadas com veículo. (Figura 35C).



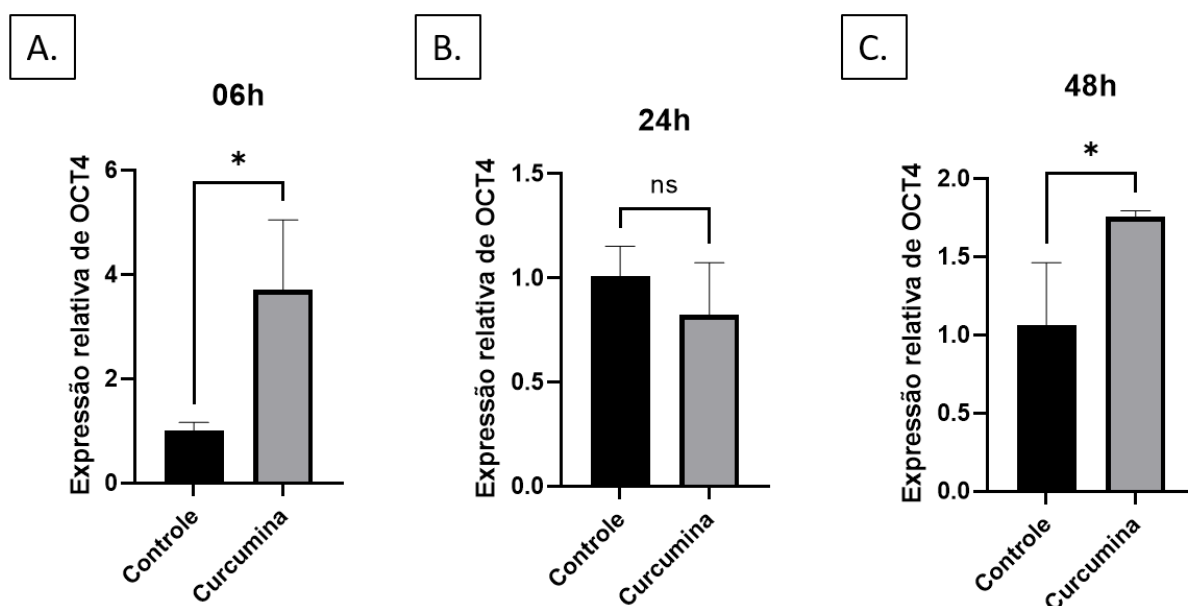
**Figura 35. Expressão relativa de miR-1246 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 2,26 ( $\pm 0,32$ ) vezes na expressão de miR-1246. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram aumento de 1,70 ( $\pm 0,60$ ) vezes na expressão de miR-1246. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 4,36 ( $\pm 1,59$ ) vezes na expressão de miR-1246. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

## 5.6 Efeito da curcumina na expressão de mRNAs

Levando em conta os resultados anteriores, para se entender melhor a possível dinâmica entre a expressão dos miRNAs estudados e de seus alvos, mediada pela curcumina no contexto de câncer de pâncreas, realizou-se análise da expressão de alvos putativos dos miRNAs nos tempos de 06h, 24h e 48h.

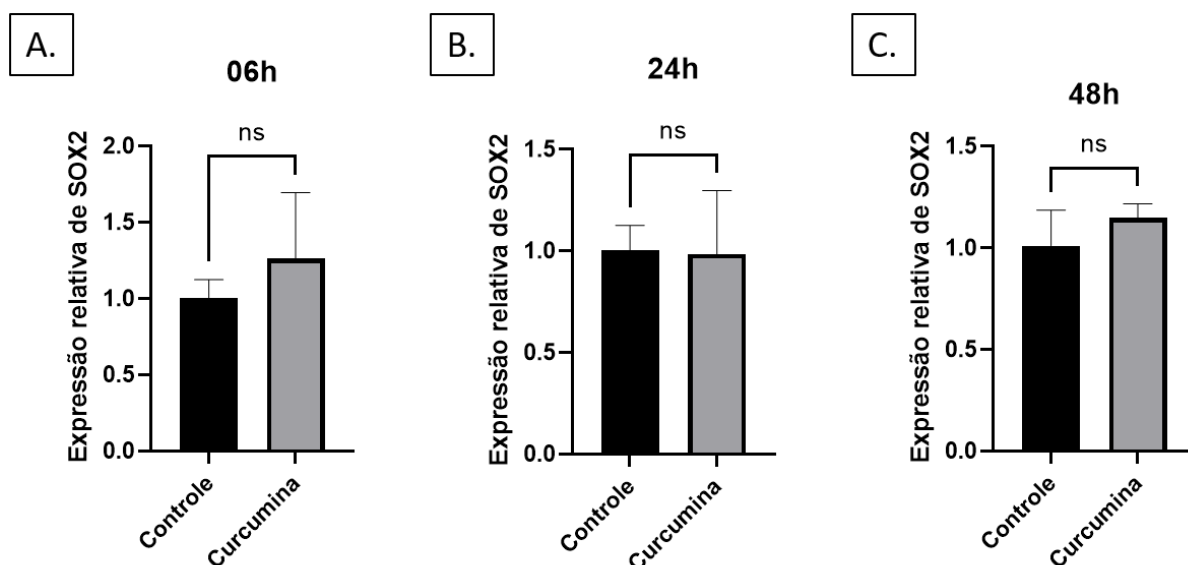
Células PANC-1 tratadas com curcumina mostraram aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) de 3,70 ( $\pm 1,34$ ) vezes na expressão de OCT4 em relação às células tratadas com veículo no tempo de 06h após tratamento (Figura 36A). Esse aumento. No tempo de 24h, a expressão de OCT4 diminui 0,82 ( $\pm 0,24$ ) vezes em relação às células tratadas com veículo, resultado estatisticamente não significativo ( $p > 0,05$ ) (Figura 36B). No tempo de 48h, a expressão de OCT4 aumentou 1,75 ( $\pm 0,04$ ) vezes em relação às células tratadas com veículo, resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (Figura 36C).





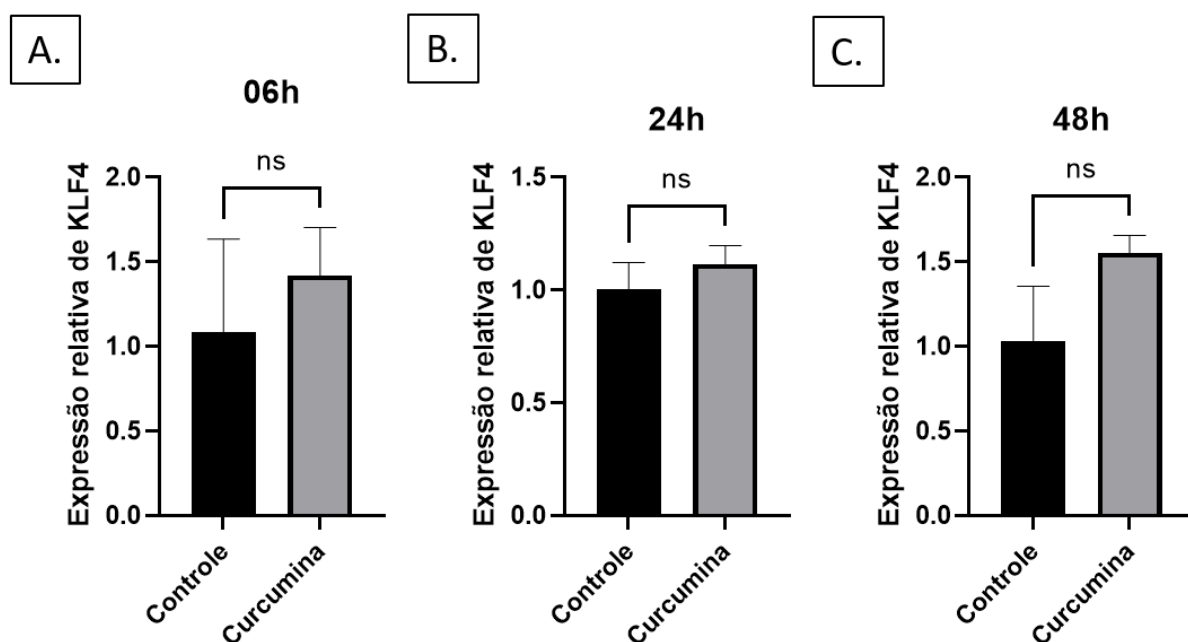
**Figura 36. Expressão relativa de OCT4 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 3,70 ( $\pm$ 1,34) vezes na expressão de OCT4. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,82 ( $\pm$ 0,24) vezes na expressão de OCT4. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,75 ( $\pm$ 0,04) vezes na expressão de OCT4. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p$ <0,05; \*\* $p$ <0,01; \*\*\* $p$ <0,001; \*\*\*\* $p$ <0,0001; ns = não significativo).

O gene SOX2 apresentou discretas variações nos tempos observados, porém estatisticamente não significativas ( $p$ > 0,05). As expressões foram de 1,26 ( $\pm$ 0,43), 0,98 ( $\pm$ 0,24) e 1,14 ( $\pm$ 0,06) vezes aquela das células tratadas com veículo, nos tempos de 06h, 24h, e 48h, respectivamente (Figura 37).



**Figura 37. Expressão relativa de SOX2 após tratamento com curcumina 15 µM.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,26 (±0,43) vezes na expressão de SOX2. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,98 (±0,24) vezes na expressão de SOX2. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,14 (±0,06) vezes na expressão de SOX2. N = 3. Ensaios de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (A) ou teste de Mann-Whitney (B e C) (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

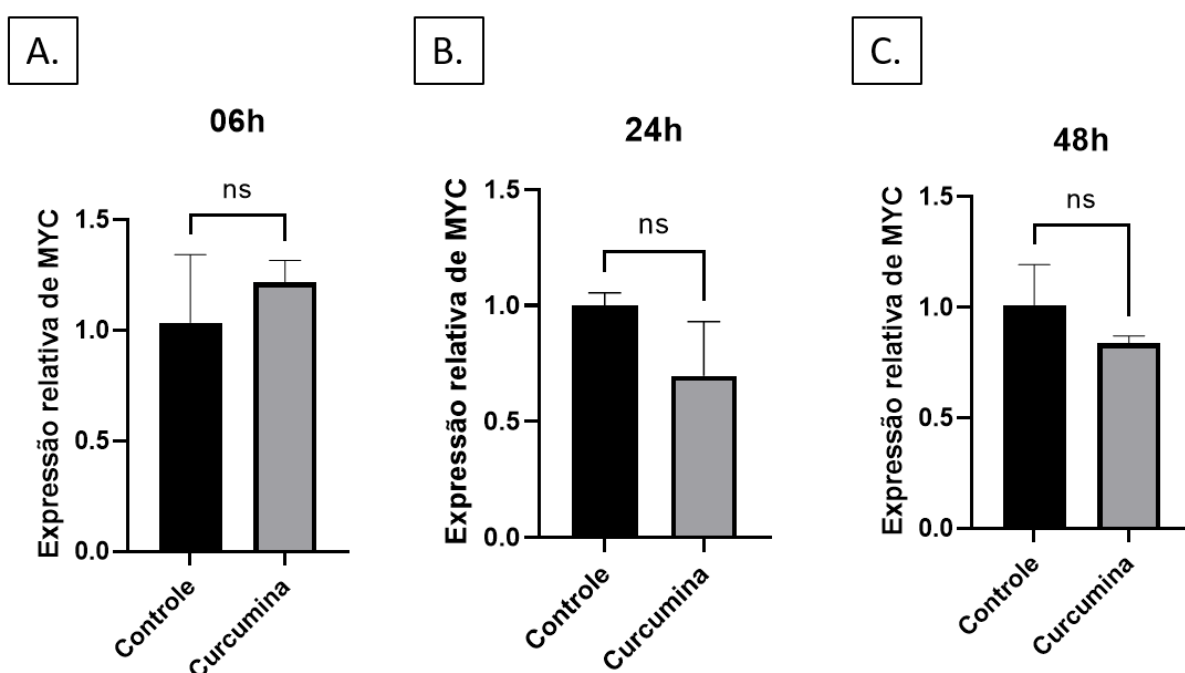
O gene KLF4 apresentou discretas variações nos tempos observados, porém estatisticamente não significativas ( $p > 0,05$ ). As expressões foram de 1,41 (±0,28), 1,11 (±0,08) e 1,55 (±0,10) vezes aquela das células tratadas com veículo, nos tempos de 06h, 24h, e 48h, respectivamente (Figura 38).



**Figura 38. Expressão relativa de KLF4 após tratamento com curcumina 15 µM.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,41 (±0,28) vezes na expressão de KLF4.

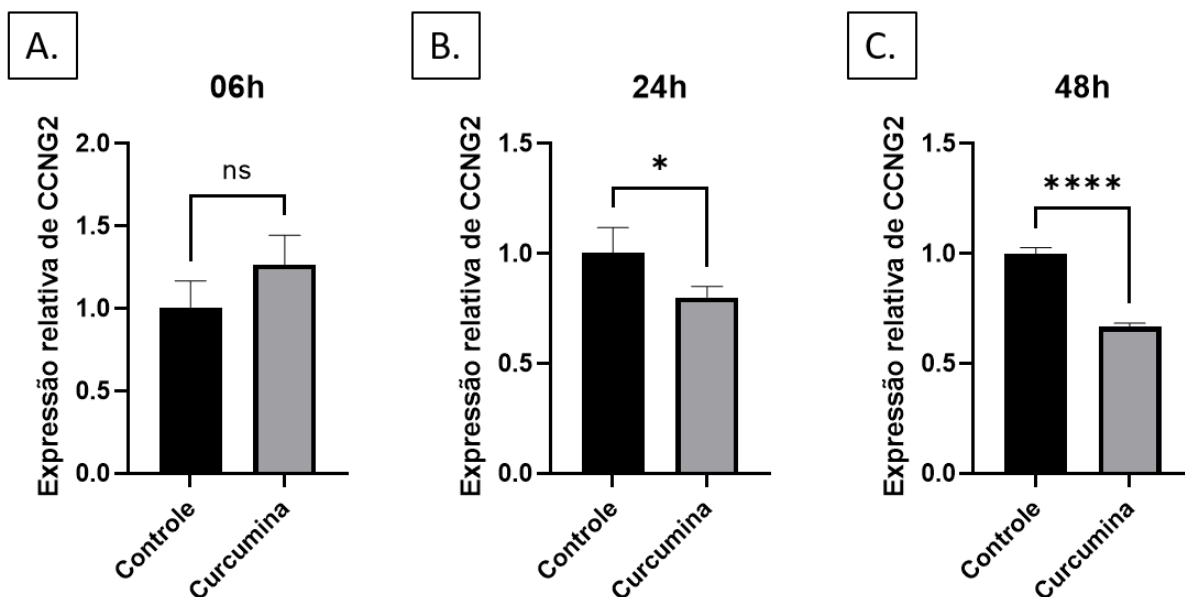
B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram aumento de 1,11 ( $\pm 0,08$ ) vezes na expressão de KLF4. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram aumento de 1,55 ( $\pm 0,10$ ) vezes na expressão de KLF4. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta C_q}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

O gene MYC apresentou discretas variações nos tempos observados, porém estatisticamente não significativas ( $p > 0,05$ ). As expressões foram de 1,21 ( $\pm 0,10$ ), 0,69 ( $\pm 0,23$ ) e 0,83 ( $\pm 0,03$ ) vezes aquela das células tratadas com veículo, nos tempos de 06h, 24h, e 48h, respectivamente (Figura 39).



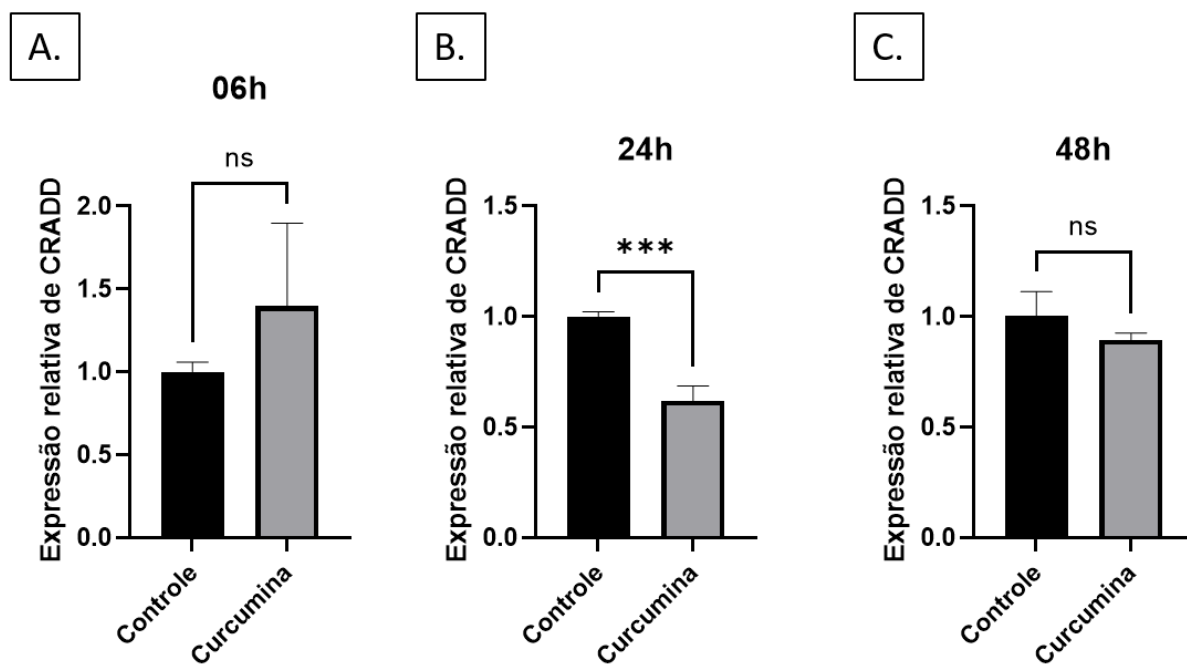
**Figura 39. Expressão relativa de MYC após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,21 ( $\pm 0,10$ ) vezes na expressão de MYC. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,69 ( $\pm 0,23$ ) vezes na expressão de MYC. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,83 ( $\pm 0,03$ ) vezes na expressão de MYC. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta C_q}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ ; ns = não significativo).

O gene CCNG2 mostrou um aumento de 1,26 ( $\pm 0,17$ ) vezes na expressão em relação às células tratadas com veículo no tempo de 06h após tratamento (Figura 40A). Esse aumento não foi estatisticamente significativo ( $p > 0,05$ ). Nos tempos de 24h e 48h, a expressão de CCNG2 diminuiu, de forma estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), 0,80 ( $\pm 0,05$ ) e 0,66 ( $\pm 0,01$ ) vezes em relação às células tratadas com veículo, respectivamente (Figura 40).



**Figura 40. Expressão relativa de CCNG2 após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,26 ( $\pm$ 0,17) vezes na expressão de CCNG2. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,80( $\pm$ 0,05) vezes na expressão de CCNG2. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,66 ( $\pm$ 0,01) vezes na expressão de CCNG2. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (\* $p$ <0,05; \*\* $p$ <0,01; \*\*\* $p$ <0,001; \*\*\*\* $p$ <0,0001; ns = não significativo).

A expressão do gene CRADD aumentou 1,39 ( $\pm$ 0,49) vezes na em relação à das células tratadas com veículo no tempo de 06h após tratamento (Figura 41A). Esse aumento não foi estatisticamente significativo ( $p$ >0,05). No tempo de 24h, a expressão diminui 0,61 ( $\pm$ 0,06) vezes em relação às células tratadas com veículo, resultado estatisticamente significativo ( $p$ <0,001) (Figura 41B). No tempo de 48h, a expressão diminuiu 0,89 ( $\pm$ 0,03) vezes em relação às células tratadas com veículo, resultado não estatisticamente significativo ( $p$ >0,05) (Figura 41C).



**Figura 41. Expressão relativa de CRADD após tratamento com curcumina 15  $\mu$ M.** A. Células PANC-1 expostas à curcumina após 06h mostraram aumento de 1,39 ( $\pm$ 0,49) vezes na expressão de CRADD. B. Células PANC-1 expostas à curcumina após 24h mostraram diminuição de 0,61( $\pm$ 0,06) vezes na expressão de CRADD. C. Células PANC-1 expostas à curcumina após 48h mostraram diminuição de 0,89 ( $\pm$ 0,03) vezes na expressão de CRADD. N = 3. Ensaio de RT-qPCR realizados em duplicata, normalizados pelo gene de referência RNU6B. Expressão relativa calculada pelo método  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  e analisada pelo teste t de Student (B e C) ou teste de Mann-Whitney (A) (\* $p$ <0,05; \*\* $p$ <0,01; \*\*\* $p$ <0,001; \*\*\*\* $p$ <0,0001; ns = não significativo).

## 6. DISCUSSÃO

Neste trabalho, buscou-se *in silico* possíveis alvos de miR-145-5p e miR-1246, tendo sido encontrados vários genes, dentre comprovados e putativos. Ainda, por análise *in silico* e utilizando bancos de dados livres, avaliou-se a relação entre expressão endógena de miRNAs e genes-alvos e sobrevida total de pacientes com câncer de pâncreas, mama e osteossarcoma. Por fim, considerando as propriedades citotóxicas da curcumina e a agressividade de tumores de pâncreas, investigou-se a expressão de micro-RNAs miR-145-5p e miR-1246 e de seus alvos (tais como OCT4, KLF4, SOX-2, C-MYC, para o primeiro, e CRADD e CCNG2 para o segundo), tanto basal quanto induzida por curcumina, na linhagem celular humana PANC-1 daquele tipo tumoral.

A curcumina foi capaz de reduzir a viabilidade de células PANC-1 de maneira estatisticamente significativa em relação ao controle nas concentrações entre 12,5  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$ , resultando em valores de IC<sub>50</sub> de 13,33  $\mu\text{M}$  e 14,17  $\mu\text{M}$  às 24h e 48h de tratamento, respectivamente. Esses resultados estão de acordo com os valores de IC<sub>50</sub> da curcumina para a linhagem PANC-1 relatados na literatura, que variam entre 9,0  $\mu\text{M}$  a 25  $\mu\text{M}$  (FRIEDMAN et al., 2009; LEV-ARI et al., 2006; LIU et al., 2020; SCHWARZ et al., 2020; SU et al., 2016; YOSHIDA et al., 2017; ZHOU et al., 2016). Entretanto o resultado encontrado neste trabalho não foi tempo-dependente, sendo o valor de IC<sub>50</sub> no tempo de 48h ligeiramente superior ao de 24h.

Ainda pouco se sabe acerca dos efeitos da curcumina na modulação da expressão de miRNAs no contexto de câncer de pâncreas. Neste trabalho relata-se que a curcumina causa aumentos na expressão de dois miRNAs que vem sendo bem estudados no contexto de câncer, miR-145-5p e miR-1246.

A curcumina, nanoencapsulada em um dendrossomo, foi capaz de aumentar a expressão de miR-145-5p em células de glioma *in vitro*. Por sua vez, esse aumento de miR-145-5p acarretou na diminuição dos alvos confirmados OCT4 e SOX2. O tratamento dessas células com a curcumina dendrossomal suprimiu o crescimento das células de glioma, provocou parada do ciclo celular e desencadeou o processo de apoptose das mesmas (MIRGANI et al., 2014).

A expressão de miR-145-5p se encontra regulada para baixo em células de carcinoma de células escamosas da laringe. A restauração de sua expressão por meio de transfecção com mimético sintético nessas células foi capaz de reduzir sua viabilidade. O tratamento dessas células com curcumina também foi capaz de suprimir a sua viabilidade, além de aumentar a expressão de miR-145-5p nas células tratadas, com diminuição da ativação da via PI3K/AKT/mTOR (ZHU; ZHU, 2018). Dessa forma, a curcumina parece exercer efeitos

inibitórios sobre a via pró-sobrevivência de PI3K através do aumento da expressão de miR-145-5p.

A curcumina suprimiu a proliferação e a invasão *in vitro* da subpopulação de células CD44<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup> isoladas de linhagem de câncer próstata. Ademais, o tratamento aumentou a expressão de miR-145-5p nessas células, com conseqüente diminuição de seu alvo OCT4 e do RNA longo não-codante ROR (lncRNA-ROR, do inglês *long non-coding RNA-ROR*), que compete com o OCT4 pelo sítio de ligação de miR-145-5p. Dessa forma há evidência de que a curcumina interfere com o mecanismo conhecido como RNAs endógenos competitivos (ceRNAs, do inglês *competitive endogenous RNAs*) (LIU et al., 2017).

No presente trabalho observou-se que o tratamento das células PANC-1 com curcumina aumentou a expressão de miR-1246 nos tempos de 06h e 48h após tratamento – ainda que esse aumento não tenha sido tempo-dependente. Diversos trabalhos tem mostrado o papel de miR-1246 como oncomiR nos contextos de câncer de mama e pâncreas. O aumento da expressão de miR-1246 após tratamento com curcumina foi relatado na linhagem HUVEC (BAI et al., 2016). Ao contrário, o tratamento com curcumina diminuiu os níveis de expressão de miR-1246 em linhagens de câncer de bexiga humano. Experimentos *in vitro* mostraram que o silenciamento desse miRNA com antiligonucleotídeo sintético diminuiu a viabilidade celular e a capacidade de formação de colônias de células. Ademais, P53 foi confirmado com alvo direto de miR-1246 (XU et al., 2019). É possível especular que o miR-1246 funcione como um gene de resistência. Quando há um sinal indutor de morte celular como a curcumina, sua expressão é elevada no sentido de manter as células vivas. No entanto, algumas morrem no primeiro dia, e, as que sobrevivem no segundo dia, novamente expressão altos níveis de miR-1246. De qualquer maneira, mais experimentos são necessários para comprovar o efeito de sobrevivência/inibição da apoptose, bem como seus prováveis mecanismos.

Uma maneira de se investigar o mecanismo de ação de miRNAs, bem como sua função celular é a análise de expressão de seus alvos (conhecidos ou putativos). Nesse sentido, aqui foram investigadas as expressões de ciclina G2 (CCNG2), uma ciclina inibitória do ciclo celular e alvo bem descrito de miR-1246 e de CRADD, uma proteína envolvida na apoptose, e alvo postulado de miR-1246.

A expressão de CCNG2 foi diminuída nos tempos de 24h e 48h, em resposta ao tratamento com curcumina. Por outro lado, a expressão de CRADD apresentou diminuição somente às 24h, diferença que não foi mantida às 48h de tratamento com curcumina. Essa observação é interessante uma vez que CCNG2 e CRADD exercem funções distintas na célula.

CRADD é uma proteína adaptadora, que atua na formação do complexo de transdução de sinal de morte celular por apoptose (BERUBE et al., 2005). Sua expressão se encontrou

baixa, tanto a nível de mRNA quanto de proteína, em tecidos de pacientes com câncer gástrico quando comparados com tecido não-tumoral adjacente. Sua expressão também estava regulada para baixo em linhagens de câncer gástrico humano e a restauração de sua expressão diminuiu a viabilidade dessas células. A expressão de CRADD parece estar sujeita a controle epigénico, já que foi induzida por tricostatina A, um inibidor de HDAC, para ativar a apoptose. Após a transfecção de células com o siRNA de HDAC1 observou-se o aumento da expressão de CRADD. Além disso, mostrou-se que HDAC1 se liga diretamente à região promotora de CRADD para inibir sua expressão (SHEN et al., 2014).

Já CCNG2 parece fornecer capacidade de resistência a drogas e compostos citotóxicos em geral. Hasegawa e colaboradores (2014), por exemplo, demonstraram que a expressão de CCNG2 era capaz de conferir resistência a gemcitabina e a 5-fluorouracil (dois quimioterápicos antitumorais) em células PANC1. Além do mais, a ciclina G2 (codificada por CCNG2) parece exercer papel de regulador negativo da proliferação celular (Hasegawa et al. 2014) por supressão da via de Wnt/beta-catenina e inibir a metástase e crescimento celular no câncer gástrico (Gao et al 2018).

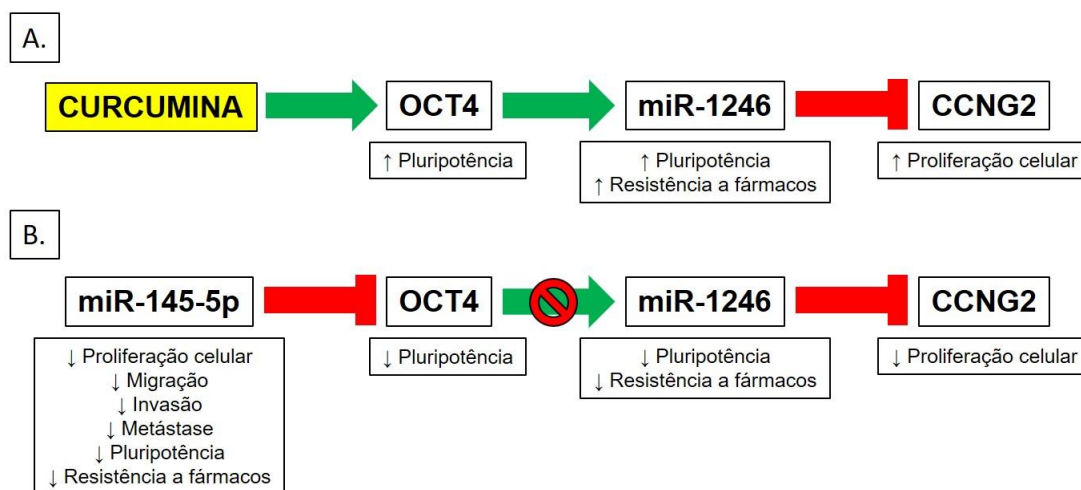
CCNG2 pode ser regulado por mais de um miRNA. Hasegawa e colaboradores (2014) demonstraram que miR-1246 controla negativamente os níveis de CCNG2, o que está associada à resistência a drogas. Já em carcinoma de células escamosas, níveis de CCNG2, são regulados negativamente por miR-1290 (Qin et al. 2019).

A regulação de CCNG2 por miR-1246 também está associada a um fenótipo mais estaminal, com propriedades mais similaridades àquelas de células-tronco (Hasegawa et al. 2014). Tendo isso em vista, o presente trabalho investigou a expressão de genes relacionados à pluripotência: OCT4/POU5F1, KLF4, SOX2, e c-Myc. Neste trabalho observou-se um aumento de OCT4 após o tratamento com curcumina.

OCT4 é um fator de transcrição e, quando expresso em conjunto com outros três fatores de transcrição, é capaz de conferir pluripotência a uma célula já completamente diferenciada (TAKAHASHI et al., 2007). Em modelo de câncer de fígado, *in vitro*, demonstrou-se que ele está envolvido na transcrição do miR-1246. O aumento da expressão de miR-1246, mediada por OCT4, promoveu características de pluripotência ao tumor, incluindo auto-renovação, resistência a fármacos e metástase *in vivo*. Isto ocorreu por meio da ativação da via Wnt/ $\beta$ -catenina pelo miR-1246 (CHAI et al., 2016). Sendo assim, o aumento da expressão de miR-1246 observado neste trabalho pode ser explicado, uma vez que OCT4 está envolvido na regulação positiva de miR-1246. De fato, a via de resposta a curcumina: ativação de OCT4 → transcrição de miR-1246 → repressão de CCNG2 é aqui relatada de forma inédita. Essa via pode ser responsável pela aquisição de característica de pluripotência capaz de mediar a resistência a fármacos. Levando ainda em conta que OCT4 é negativamente regulado por miR-145-5p, que se encontra hipoexpresso no câncer, a via pode ser complementada pela



participação de miR-145-5p. Dessa maneira, é possível que a via completa seja: expressão de miR-145-5p → regulação negativa de OCT4 → diminuição da transcrição de miR-1246 → aumento da expressão de CCNG2. A Figura 42 traz a representação esquemática da via proposta.



**Figura 42. Representação esquemática de via proposta.** A. curcumina pode ativar a transcrição de OCT4, que por sua vez ativa a transcrição de miR-1246. Este então inibe a tradução de CCNG2. B. MiR-145-5p pode regular negativamente a tradução de OCT4, não transcrevendo miR-1246, que por sua vez não inibiria a transcrição de CCNG2. Setas verdes indicam ativação/transcrição; bloco vermelho indica repressão; o efeito da ativação/transcrição ou repressão está indicado na caixa branca abaixo de cada componente da via proposta.

A análise exploratória na ferramenta KM-plotter mostrou que a OS é significativamente menor no grupo de pacientes de câncer de pâncreas e de mama com alta expressão de miR-1246. De fato, há relato na literatura de que a expressão mais baixa de miR-1246 em pacientes com câncer de pâncreas levou tanto a uma sobrevida livre de doença, quanto a uma sobrevida global significativamente mais longa em comparação com aqueles cuja expressão de miR-1246 estava mais alta (HASEGAWA et al., 2014). Em pacientes com câncer de mama, um estudo mostrou que pacientes em estágio inicial e metastático com alta expressão de miR-1246 exossômico circulante tiveram pior sobrevida livre de eventos ou sobrevida livre de progressão do que aquelas com baixa expressão, mas não houve associação com OS (ZHANG et al., 2020). Entretanto não há estudo ainda que faça tal associação entre expressão de miR-1246, a partir de amostra tecidual, e prognóstico, como OS.

A partir da base KM-plotter nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na OS entre pacientes com câncer de mama ou com osteossarcoma com baixa e alta expressão de miR-145. Entretanto um estudo publicado com pacientes de câncer de mama que mostra OS mais longa no grupo com alta expressão de miR-145-5p em comparação ao grupo com baixa expressão de miR-145-5p (TANG et al., 2019a). Tal

resultado também foi obtido em um acompanhamento de três anos em pacientes de osteossarcoma (QUAN; HUANG; QUAN, 2018). A alta expressão de miR-145-5p em pacientes de osteossarcoma também já foi relatada na literatura como fator de prognóstico favorável nesses pacientes: a expressão mais baixa de miR-145-5p em pacientes com osteossarcoma levou a uma sobrevida global significativamente mais curta dos pacientes em comparação com aqueles que com expressão mais alta (LI et al., 2016). Dessa forma é importante validar o resultado obtido *in silico* em uma coorte de pacientes, a partir de amostras de tecido, utilizando outras técnicas como RT-qPCR.

A análise exploratória na base KM-plotter mostrou que a OS é significativamente menor no grupo de pacientes de câncer de pâncreas com alta expressão de OCT4. De fato, resultado semelhante já foi relatado na literatura (LU et al., 2013), reforçando o papel da expressão desse gene como possível biomarcador no câncer.

Sendo assim, ainda vale notar que a análise prévia *in silico* e bases *online* de bioinformática são interessantes para se iniciar estudos para busca e proposição de novos biomarcadores para os diferentes tipos de câncer.

Pouco ainda se sabe sobre o efeito de curcumina sobre a expressão de SOX2 no contexto de câncer de pâncreas. A utilização de curcumina encapsulada em nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas e co-tratamento com gemcitabina em células-tronco de câncer, resultou na diminuição de formação de esferas (KHAN et al., 2019). A expressão a nível de proteína dos fatores Nanog, Sox2, c-Myc e Oct4 diminuiu, podendo explicar a diminuição da formação de esferas tumorais. No modelo *in vivo* ortotópico, observou-se redução do crescimento tumoral e metástase em relação ao controle. Também se observou um maior acúmulo da nanoformulação no pâncreas, o que potencializou o efeito da gemcitabina para reduzir o crescimento tumoral e metástase (KHAN et al., 2019). Vale notar que uma vez que a curcumina se encontra nanoencapsulada, sua internalização pelas células de câncer é maior, podendo explicar os resultados relacionados à alteração de níveis de expressão de SOX2 e outros genes. Isso também poderia explicar a discrepância dos resultados obtidos com o presente estudo, uma vez que o tratamento com curcumina não alterou o nível de expressão de SOX2 de maneira significativa em relação ao controle.

O papel de KLF4, que também é um fator de transcrição envolvido com a promoção de pluripotência, ainda precisa ser melhor estudado, sobretudo no contexto de câncer de pâncreas, e a perda da expressão de KLF4, tanto a nível de mRNA quanto a nível de proteína, já foi observada em amostras de tecido de câncer de pâncreas. A superexpressão de KLF4 *in vitro* em células de carcinoma pancreático humano induziu uma diminuição significativa na proliferação celular. Esta diminuição estava associada com a regulação na expressão dos alvos de KLF4: positiva de p21, e negativa de ciclina D1 (ZAMMARCHI et al., 2011), estando eles próprios envolvidos na regulação do ciclo celular. A expressão baixa de KLF4 também

parece ter significância clinicopatológica: a expressão de KLF4 foi significativamente menor em amostras de tecido de câncer de pâncreas quando comparada com tecido peritumoral, lesões pancreáticas benignas e tecido pancreático normal, respectivamente. No grupo de pacientes de câncer de pâncreas, a expressão de KLF4 foi significativamente menor nas amostras de pacientes com tumores bem diferenciados do que nas de pacientes com tumor pouco diferenciado. A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou também que a baixa expressão de KLF4 estava significativamente associada com a curta sobrevida de pacientes com câncer de pâncreas. A expressão de KLF4 também se correlacionou positivamente com a sobrevida pós-operatória e negativamente com a mortalidade (YANG et al., 2017). KLF4 também regulou as propriedades de pluripotência de forma negativa através da inibição CD44, um importante marcador de pluripotência (YAN et al., 2016). Tais evidências sugerem que KLF4 possa ser um supressor de tumor. Essa observação difere dos resultados aqui descritos relativos às análises de bioinformática. Utilizando a coleção PAAD, essas análises estabeleceram que a hiperexpressão de KLF4 representava pior prognóstico (sobrevida mais curta), ao passo que a expressão diminuída se correlacionava ao melhor prognóstico. Entretanto já foi relatada a expressão aumentada de KLF4 em lesões pré-malignas do pâncreas humano em comparação às células normais adjacentes (WEI et al., 2016a). No presente trabalho observou-se um leve aumento na expressão de KLF4 em resposta ao tratamento com curcumina, entretanto de maneira não significativa. Sendo assim, mais experimentos funcionais de ganho e perda de função são necessários para entender o papel de KLF4 no câncer de pâncreas, em resposta ao tratamento com curcumina, e seu provável valor prognóstico.

Neste trabalho determinou-se a expressão intracelular endógena de miR-1246 nas linhagens de câncer de mama humano MDA-MB-231, MCF-7 e BT-474. O nível de expressão intracelular nas linhagens MDA-MB-231 e MCF-7 seguiu o mesmo padrão do exossomal relatado na literatura, sendo maior na primeira do que segunda. miR-1246 encontra-se em abundância em exossomos isolados das linhagens de câncer de mama MDA-MB-231 e MCF-7 em comparação às linhagens controle MCF-10A e HMLE (linhagens não tumorais). O nível de expressão exossomal na linhagem MDA-MB-231 foi maior do que o da MCF-7. Observou-se o mesmo resultado no nível de expressão no tecido tumoral e em exossomos de pacientes com câncer de mama em relação aos de doadoras normais (LI et al., 2018b). Comparativamente, a expressão de miR-1246 na linhagem BT-474, foi maior do que nas duas outras linhagens de câncer de mama. Dessa forma, mais estudos com experimentos funcionais de ganho e perda de função são necessários a fim de se elucidar o papel no miR-1246 e de seus alvos no câncer de mama.

Quanto à expressão de miR-1246 nas linhagens de osteossarcoma, ela foi bastante elevada em MG-63, porém não detectada em U-2 OS. Ainda não se sabe qual o papel desse

miRNA no osteossarcoma, uma vez que até o momento, ele ainda não foi descrito nessa patologia. É possível, contudo, lançar a hipótese de que a diferença na expressão endógena de miR-1246 entre as linhagens de osteossarcoma se deva ao fato de que MG-63 expressa receptores de TGF-beta na superfície, o que já poderia conferir-lhe características mais indiferenciadas e sobreponentes ao possível papel de miR-1246 na pluripotência.

## 7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem concluir que:

- miR-145-5p estava hipoexpresso na maioria das linhagens celulares de câncer utilizadas;
- miR-1246 estava hiperexpresso na maioria das linhagens celulares de câncer utilizadas;
- levando em conta os resultados de RT-qPCR nas linhagens de osteossarcoma e câncer de mama, e de bioinformática para estes tipos de câncer, são necessários mais estudos funcionais sobre o papel do miR-1246 e de seus alvos CCNG2 e CRADD nesses tipos de câncer;
- a curcumina diminuiu a viabilidade celular da linhagem de câncer de pâncreas humano PANC-1, o que ocorreu em concentrações a partir de 6,25  $\mu$ M;
- não houve alteração da expressão, de maneira significativa, da maioria dos genes alvos do miR-145-5p após o tratamento com a curcumina, exceto por OCT4 (POU5F1);
- o tratamento com curcumina aumentou de maneira significativa a expressão de miR-1246;
- houve alteração da expressão, de maneira significativa, de genes alvos putativos do miR-1246 após tratamento com a curcumina;
- é possível, então que a curcumina ative uma via de sobrevivência relacionada às características de células-tronco: OCT4  $\rightarrow$  aumento de miR-1246  $\rightarrow$  diminuição de CCNG2;
- pelo descrito na literatura, é possível que exista uma via de sobrevivência relacionada às características de células-tronco: miR-145-5p  $\rightarrow$  diminuição de OCT4  $\rightarrow$  diminuição de miR-1246  $\rightarrow$  aumento de CCNG2.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADNAN, A.; IGCI, A.; SORAN, A. **Breast Cancer: A Guide to Clinical Practice**. 1. ed. Cham: Springer, 2019.
- AGARWAL, V. et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. **eLife**, v. 4, n. AUGUST2015, p. 1–38, 2015.
- ARDITO, C. M. et al. EGF Receptor Is Required for KRAS-Induced Pancreatic Tumorigenesis. **Cancer Cell**, v. 22, n. 3, p. 304–317, 11 set. 2012.
- BACHET, J. B. et al. Nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma (AFUGEM GERCOR): a non-comparative, multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 5, p. 337–346, 2017.
- BAI, Y. et al. Curcumin inhibits angiogenesis by up-regulation of microRNA-1275 and microRNA-1246: a promising therapy for treatment of corneal neovascularization. **Cell Proliferation**, v. 49, n. 6, p. 751–762, 1 dez. 2016.
- BALSANO, R.; TOMMASI, C.; GARAJOVA, I. State of the art for metastatic pancreatic cancer treatment: Where are we now?\*. **Anticancer Research**, v. 39, n. 7, p. 3405–3412, 2019.
- BEGER, H. G. **The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery**. 3. ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2018.
- BERUBE, C. et al. Apoptosis caused by p53-induced protein with death domain (PIDD) depends on the death adapter protein RAIDD. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 40, p. 14314–14319, 4 out. 2005.
- BI, Y. et al. MicroRNA-7 functions as a tumor-suppressor gene by regulating ILF2 in pancreatic carcinoma. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 39, n. 4, p. 900–906, 2017.
- CARBON, S. et al. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D330–D338, 2019.
- CHAI, S. et al. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ $\beta$ -catenin activation in liver cancer stem cells. **Hepatology**, v. 64, n. 6, p. 2062–2076, 2016.
- CHEN, E. Y. et al. Enrichr: Interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. **BMC Bioinformatics**, v. 14, 15 abr. 2013.
- CHEN, S. et al. MicroRNA-145 suppresses epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells by inhibiting TGF- $\beta$  signaling pathway. **Journal of Cancer**, v. 11, n. 9, p. 2716–2723, 2020.
- CHOONG, P. F. M. **Sarcoma: A Practical Guide to Multidisciplinary Management**. 1. ed. Singapore: Springer, 2021.
- CONG, L. et al. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior

- to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.
- DING, J.; SUN, D.; XIE, P. Elevated microRNA-145 inhibits the development of oral squamous cell carcinoma through inactivating ERK/MAPK signaling pathway by down-regulating HOXA1. **Bioscience reports**, v. 39, n. 6, jun. 2019.
- FRIEDMAN, L. et al. Curcumin analogues exhibit enhanced growth suppressive activity in human pancreatic cancer cells. **Anti-Cancer Drugs**, v. 20, n. 6, p. 444–449, jul. 2009.
- GAO, S. et al. ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 2, p. 1608–1618, jan. 2016.
- GAO, Y. et al. Linc-DYNC2H1-4 promotes EMT and CSC phenotypes by acting as a sponge of miR-145 in pancreatic cancer cells. **Cell death & disease**, v. 8, n. 7, p. e2924, jul. 2017.
- GARCÍA-GARCÍA, F. et al. MiR-145-5p is associated with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy and impairs cell proliferation by targeting TGF $\beta$ R2 in breast cancer. **Oncology Reports**, v. 41, n. 6, p. 3527–3534, 2019.
- GLOBOCAN. **Cancer Today**. Disponível em: <[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=1)>. Acesso em: 3 jan. 2021.
- GRASSI, E. et al. Mutational burden of resectable pancreatic cancer, as determined by whole transcriptome and whole exome sequencing, predicts a poor prognosis. **International Journal of Oncology**, v. 52, n. 6, p. 1972–1980, 1 jun. 2018.
- HAN, T. et al. MicroRNA-145 suppresses cell proliferation, invasion and migration in pancreatic cancer cells by targeting NEDD9. **Molecular medicine reports**, v. 11, n. 6, p. 4115–4120, jun. 2015.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Leading Edge Review Hallmarks of Cancer: The Next Generation. 2011.
- HASEGAWA, S. et al. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. **British Journal of Cancer**, v. 111, n. 8, p. 1572–1580, 14 out. 2014.
- HAYASHI, H. et al. Utility of assessing the number of mutated KRAS, CDKN2A, TP53, and SMAD4 genes using a targeted deep sequencing assay as a prognostic biomarker for pancreatic cancer. **Pancreas**, v. 46, n. 3, p. 335–340, 2017.
- HERMAN, J. M. et al. Smad4 Loss Correlates with Higher Rates of Local and Distant Failure in Pancreatic Adenocarcinoma Patients Receiving Adjuvant Chemoradiation. **Pancreas**, v. 47, n. 2, p. 208–212, 2018.
- ISHIWATA, T. et al. **Pancreatic cancer stem cells: features and detection**

- methodsPathology and Oncology Research**Springer Netherlands, , 1 out. 2018.
- JI, Q. et al. MicroRNA miR-34 inhibits human pancreatic cancer tumor-initiating cells. **PLoS ONE**, v. 4, n. 8, 28 ago. 2009.
- KAMISAWA, T. et al. Pancreatic cancer. **The Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 73–85, 2016.
- KANEHISA, M. et al. New approach for understanding genome variations in KEGG. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D590–D595, 2019.
- KEANE, M. G. et al. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. **BMJ Open**, v. 4, n. 11, p. 1–8, 2014.
- KHAN, S. et al. MicroRNA-145 targets MUC13 and suppresses growth and invasion of pancreatic cancer. **Oncotarget**, v. 5, n. 17, p. 7599, 2014.
- KHAN, S. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles of curcumin enhance gemcitabine therapeutic response in pancreatic cancer. **Biomaterials**, v. 208, p. 83–97, 1 jul. 2019.
- KLEEFF, J. et al. Pancreatic cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 16022, 2016.
- KULESHOV, M. V. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. W1, p. W90–W97, 2016.
- KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B-regulated gene products. **Cancer Research**, v. 67, n. 8, p. 3853–3861, 15 abr. 2007.
- KUNNUMAKKARA, A. B. et al. **Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways****Clinical Science**Portland Press Ltd, , 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679846/>>. Acesso em: 7 jun. 2021
- LEE, R. C.; FEINBAUM, R. L.; AMBROST, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. **Cell**, v. 75, p. 843–854, 1993.
- LEV-ARI, S. et al. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. **Anticancer Research**, v. 26, n. 6 B, p. 4423–4430, 2006.
- LEV-ARI, S. et al. Curcumin augments gemcitabine cytotoxic effect on pancreatic adenocarcinoma cell lines. **Cancer Investigation**, v. 25, n. 6, p. 411–418, set. 2007.
- LI, C. et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. **Cancer Research**, v. 67, n. 3, p. 1030–1037, 1 fev. 2007.
- LI, D. et al. KRT17 Functions as a Tumor Promoter and Regulates Proliferation, Migration and Invasion in Pancreatic Cancer via mTOR/S6k1 Pathway. **Cancer Management and Research**, v. Volume 12, p. 2087–2095, 19 mar. 2020.
- LI, W. et al. Curcumin inhibits superoxide dismutase-induced epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway in pancreatic cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 52, n. 5, p. 1593–1602, 1 maio 2018a.



- LI, W. et al. Curcumin attenuates hyperglycemia-driven EGF-induced invasive and migratory abilities of pancreatic cancer via suppression of the ERK and AKT pathways. **Oncology Reports**, v. 41, n. 1, p. 650–658, 1 jan. 2019.
- LI, X. J. et al. Exosomal MicroRNA MiR-1246 Promotes Cell Proliferation, Invasion and Drug Resistance by Targeting CCNG2 in Breast Cancer. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 44, n. 5, p. 1741–1748, 1 jan. 2018b.
- LI, Y. et al. Modulatory effects of curcumin on multi-drug resistance-associated protein 5 in pancreatic cancer cells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 68, n. 3, p. 603–610, set. 2011.
- LI, Y. et al. MicroRNA-145 inhibits tumour growth and metastasis in osteosarcoma by targeting cyclin-dependent kinase, CDK6. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 20, n. 24, p. 5117–5125, dez. 2016.
- LIN, S.; GREGORY, R. I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 6, p. 321–333, 2015.
- LIN, S. S. et al. miR-1246 targets CCNG2 to enhance cancer stemness and chemoresistance in oral carcinomas. **Cancers**, v. 10, n. 8, 16 ago. 2018.
- LIN, Y. et al. MiRNA-145 increases therapeutic sensibility to gemcitabine treatment of pancreatic adenocarcinoma cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 43, p. 70857–70868, out. 2016.
- LIU, P. et al. Curcumin enhances anti-cancer efficacy of either gemcitabine or docetaxel on pancreatic cancer cells. **Oncology Reports**, v. 44, n. 4, p. 1393–1402, 1 out. 2020.
- LIU, T. et al. Curcumin suppresses proliferation and in vitro invasion of human prostate cancer stem cells by ceRNA effect of miR-145 and lncRNA-ROR. **Gene**, v. 631, p. 29–38, 5 out. 2017.
- LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402–408, 1 dez. 2001.
- LU, Y. et al. Knockdown of Oct4 and Nanog expression inhibits the stemness of pancreatic cancer cells. **Cancer Letters**, v. 340, n. 1, p. 113–123, 28 out. 2013.
- MA, J. et al. Curcumin inhibits cell growth and invasion through up-regulation of miR-7 in pancreatic cancer cells. **Toxicology Letters**, v. 231, n. 1, p. 82–91, 8 nov. 2014.
- MA, Y. et al. DNA methyltransferase mediates the hypermethylation of the microRNA 34a promoter and enhances the resistance of patient-derived pancreatic cancer cells to molecular targeting agents. **Pharmacological Research**, v. 160, p. 105071, 1 out. 2020.
- MADHAVAN, B. et al. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 11, p. 2616–2627, 2015.
- MICHAEL, A. et al. Gene Ontology: tool for the unification of biology. **Nature genetics**, v. 25, n. May, p. 25–29, 2000.
- MIRGANI, M. T. et al. Dendrosomal curcumin nanoformulation downregulates pluripotency

- genes via miR-145 activation in U87MG glioblastoma cells. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p. 403–417, 13 jan. 2014.
- MORTEZAEI, K. et al. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 8, p. 12537–12550, 2019.
- NAGY, Á. et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.
- NALLS, D. et al. Targeting Epigenetic Regulation of miR-34a for Treatment of Pancreatic Cancer by Inhibition of Pancreatic Cancer Stem Cells. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011.
- NAVAS, C. et al. EGF Receptor Signaling Is Essential for K-Ras Oncogene-Driven Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Cancer Cell**, v. 22, n. 3, p. 318–330, 11 set. 2012.
- NEOPTOLEMOS, J. P. et al. **Pancreatic Cancer**. 2. ed. New York: Springer, 2018.
- PECORINO, L. **Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- QUAN, Y.; HUANG, X.; QUAN, X. Expression of miRNA-206 and miRNA-145 in breast cancer and correlation with prognosis. **Oncology letters**, v. 16, n. 5, p. 6638–6642, nov. 2018.
- RAWLA, P.; SUNKARA, T.; GADUPUTI, V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. **World Journal of Oncology**, v. 10, n. 1, p. 10–27, 2019.
- REINHART, B. J. et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, v. 403, n. 6772, p. 901–906, 2000.
- REN, B.; LIU, X.; SURIAWINATA, A. A. **Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology** **American Journal of Pathology** Elsevier Inc., , 1 jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.10.004>>. Acesso em: 31 dez. 2020
- SCHWARZ, K. et al. Modification of radiosensitivity by Curcumin in human pancreatic cancer cell lines. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- SHEN, Q. et al. Regulation of CRADD-caspase 2 cascade by histone deacetylase 1 in gastric cancer. **American Journal of Translational Research**, v. 6, n. 5, p. 538–547, 2014.
- SMOLLE, M. A. et al. MicroRNAs in different histologies of soft tissue sarcoma: A comprehensive review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, 2017.
- STICHT, C. et al. miRWalk: An online resource for prediction of microRNA binding sites. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, p. 1–6, 2018.
- STOICA, A. F.; CHANG, C. H.; PAUKLIN, S. **Molecular Therapeutics of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Targeted Pathways and the Role of Cancer Stem Cells** **Trends in Pharmacological Sciences** Elsevier Ltd, , 1 dez. 2020.
- SU, J. et al. Curcumin inhibits cell growth and invasion and induces apoptosis through down-regulation of Skp2 in pancreatic cancer cells. **American Journal of Cancer Research**, v. 6, n. 9, p. 1949–1962, 2016.

- SUN, J. et al. Downregulation of miR-21 inhibits the malignant phenotype of pancreatic cancer cells by targeting VHL. **OncoTargets and Therapy**, v. 12, p. 7215–7226, 3 set. 2019.
- TAKAHASHI, K. et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. **Cell**, v. 131, n. 5, p. 861–872, 2007.
- TANG, M. et al. MicroRNA-145 downregulation associates with advanced tumor progression and poor prognosis in patients suffering osteosarcoma. **OncoTargets and therapy**, v. 6, p. 833–838, 2013.
- TANG, W. et al. miR-145-5p Suppresses Breast Cancer Progression by Inhibiting SOX2. **The Journal of surgical research**, v. 236, p. 278–287, 1 abr. 2019a.
- TANG, Y.; TANG, Y.; CHENG, Y. S. miR-34a inhibits pancreatic cancer progression through Snail1-mediated epithelial-mesenchymal transition and the Notch signaling pathway. **Scientific Reports**, v. 7, 1 fev. 2017.
- TANG, Z. et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. W1, p. W556–W560, 1 jul. 2019b.
- WANG, H. et al. MiR-145 functions as a tumor suppressor via regulating angiopoietin-2 in pancreatic cancer cells. **Cancer cell international**, v. 16, n. 1, p. 65, 2016.
- WANG, L. et al. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. **Genome Research**, v. 22, n. 2, p. 208–219, 2012.
- WANG, S. et al. CircZNF609 promotes breast cancer cell growth, migration, and invasion by elevating p70S6K1 via sponging miR-145-5p. **Cancer management and research**, v. 10, p. 3881–3890, 2018.
- WEI, D. et al. KLF4 Is Essential for Induction of Cellular Identity Change and Acinar-to-Ductal Reprogramming during Early Pancreatic Carcinogenesis. **Cancer Cell**, v. 29, n. 3, p. 324–338, 14 mar. 2016a.
- WEI, X. et al. MicroRNA-21 induces 5-fluorouracil resistance in human pancreatic cancer cells by regulating PTEN and PDCD4. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 4, p. 693–702, 10 abr. 2016b.
- WEINBERG, R. **The Biology of Cancer**. 2. ed. New York: Garland Publishing, 2013.
- WIGHTMAN, B.; HA, I.; RUVKUN, G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. **Cell**, v. 75, n. 5, p. 855–862, 1993.
- WITKIEWICZ, A. K. et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. **Nature Communications**, v. 6, 10 abr. 2015.
- WONG, N.; WANG, X. miRDB: An online resource for microRNA target prediction and functional annotations. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. D1, p. D146–D152, 2015.
- XIA, J. et al. miR-7 Suppresses Tumor Progression by Directly Targeting MAP3K9 in Pancreatic Cancer. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 13, p. 121–132, 7 dez. 2018.

- XU, N. et al. MicroRNA-145 Regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and Represses Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells. **Cell**, v. 137, n. 4, p. 647–658, 15 maio 2009.
- XU, Q. et al. MiR-145 directly targets p70S6K1 in cancer cells to inhibit tumor growth and angiogenesis. **Nucleic acids research**, v. 40, n. 2, p. 761–774, 2011.
- XU, R. et al. MicroRNA-1246 regulates the radio-sensitizing effect of curcumin in bladder cancer cells via activating P53. **International Urology and Nephrology**, 2019.
- XU, Y.-F. et al. Plasma exosome miR-196a and miR-1246 are potential indicators of localized pancreatic cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 44, p. 77028–77040, 2017.
- YAN, Y. et al. KLF4-mediated suppression of CD44 signaling negatively impacts pancreatic cancer stemness and metastasis. **Cancer Research**, v. 76, n. 8, p. 2419–2431, 15 abr. 2016.
- YANG, C. et al. RAIDD expression is impaired in multidrug resistant osteosarcoma cell lines. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 64, n. 3, p. 607–614, 2009.
- YANG, D.; LI, Y.; ZHAO, D. Curcumin induces apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells via the miR-340/XIAP signaling pathway. **Oncology Letters**, v. 14, n. 2, p. 1811–1816, 2017.
- YANG, Z. et al. BIRC7 and KLF4 expression in benign and malignant lesions of pancreas and their clinicopathological significance. **Cancer Biomarkers**, v. 17, n. 4, p. 437–444, 2017.
- YOSHIDA, K. et al. Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression. **Carcinogenesis**, v. 38, n. 10, p. 1036–1046, 2017.
- ZAMMARCI, F. et al. KLF4 is a novel candidate tumor suppressor gene in pancreatic ductal carcinoma. **American Journal of Pathology**, v. 178, n. 1, p. 361–372, 2011.
- ZHANG, W. et al. MicroRNA-145 function as a cell growth repressor by directly targeting c-Myc in human ovarian cancer. **Technology in cancer research & treatment**, v. 13, n. 2, p. 161–168, 2014.
- ZHANG, Z. et al. Exosomal miR-1246 and miR-155 as predictive and prognostic biomarkers for trastuzumab-based therapy resistance in HER2-positive breast cancer. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 86, n. 6, p. 761–772, 1 dez. 2020.
- ZHOU, S. et al. Curcumin inhibits cancer progression through regulating expression of microRNAs. **Tumor Biology**, v. 39, n. 2, p. 1–12, 2017.
- ZHOU, X. et al. Antitumor activity of curcumin is involved in down-regulation of YAP/TAZ expression in pancreatic cancer cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 48, p. 79076–79088, 2016.
- ZHU, W. et al. MiR-7-5p functions as a tumor suppressor by targeting SOX18 in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 497, n. 4, p. 963–970, 2018.
- ZHU, X.; ZHU, R. Curcumin suppresses the progression of laryngeal squamous cell carcinoma through the upregulation of miR-145 and inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway.

**OncoTargets and therapy**, v. 11, p. 3521–3531, 19 jun. 2018.

## 9. ANEXOS

ANEXO A - Lista gerada dos possíveis alvos para cada ferramenta de predição para o miR-145-5p e interseção dos 263 genes alvos em comum às três ferramentas de predição de alvos.

<b>TargetScan 7.2</b>	<b>miRDB</b>	<b>miRWalk 3.0</b>	<b>Interseção</b>
CSRNP2	FSCN1	ACTG1	CSRNP2
FSCN1	SRGAP2	ENSA	FSCN1
ABHD17C	FLI1	SPRYD3	FLI1
MYO5A	MRTFB	HOXC5	ABRACL
FLI1	ABHD17C	SMARCC2	MBTD1
ABRACL	SRGAP1	WWC1	BLOC1S6
MBTD1	DAB2	RASGEF1C	TPT1
BLOC1S6	ADD3	PSMG4	SKP1
SWAP70	CLCN3	ELOVL2	ACTG1
ATP6V0B	TRIM2	BICDL1	SNX24
TPT1	FAM135A	GALNT9	AKAP9
HHEX	ABCE1	PAN3	OTOR
KCNA4	MBTD1	RPS20	RTKN
GLIS1	KCNA4	ZNF706	ADD3
ITGB8	ITGB8	OXR1	SPSB4
GMFB	SMAD3	ZBTB20	CAMK1D
DAW1	ELK4	NAT6	CASZ1
PPP3CA	MYO6	KCTD6	GALNT1
FKBP3	MPZL2	FOXP1	ACTB
YTHDF2	AP1G1	METTLL16	AGFG1
SKP1	CAMSAP2	SLC25A11	EXOC8
C13orf35	NAA40	TVP23C-CDRT4	GRB10
ACTG1	PPP3CA	LGALS9C	ERG
PGM3	NUAK1	RBFOX2	DUSP6
SNX24	MYO5A	RTL6	DERL2
DST	DLGAP1	CELSR1	SCAMP3
TFRC	SEMA3A	UTS2	VASN
RNF170	MYRF	KAZN	PRPSAP2
AKAP9	SLC38A11	SRSF10	CTNNBIP1
OTOR	IVNS1ABP	GPR3	NEDD9
MPLKIP	SSH2	KAT5	SPOP
RTKN	PPP4R2	P2RY8	CCDC107
BIRC2	MDFIC	MAGEB16	STAM
ADD3	SPSB4	NDP	SOCS7
MKL2	ERBB4	PGAP3	ARF6
MDFIC	ADAM19	HOXB6	UBASH3A
MAP3K1	CBFB	SCN4A	SRGAP1
UXS1	PLCE1	EMC3	PLCL2
SPSB4	BACH2	MKRN2	ANKRD28
ABCE1	AP2B1	RBSN	AP2B1
FAM135A	DOCK9	LCE2B	CRKL
ENHO	HIC2	S100A5	LOX

SRGAP2	YTHDF2	SLC39A1	SEMA6A
SEMA3A	TMEM9B	TDRD10	GPR137C
CAMK1D	RC3H1	AP4E1	LDLRAD3
PLCE1	DNAL1	TMOD2	ERLIN1
CASZ1	NUFIP2	LCTL	RASA2
GALNT1	CACHD1	TLE3	KLHL18
ACTB	UBA6	ULK3	ELMO1
TMEM178A	ZBTB33	MFGE8	ESCO2
FGF5	CHAC2	GSK3A	APPL1
AGFG1	EBF3	ZNF180	PTGFR
UBXN4	TPR	KCNJ14	NSUN4
EXOC8	ABCA1	TXNL4A	RLIM
GRB10	COMMD9	EVI5L	CCDC25
ERG	GLIS1	DEFB125	SRSF10
PPP4R2	GMFB	RNF24	CAMK2D
DUSP6	SOX9	CST3	TPM4
DAB2	LOX	NANP	HTR2A
DERL2	ZNF543	EIF6	ZBTB33
GABARAPL2	ZFHX4	MRPL43	MRGBP
ABHD17B	SEMA6A	UTP15	ADAM17
SCAMP3	RREB1	EGR1	EYA4
PAPD4	TDRD6	VAMP1	NDFIP2
SERGEF	REV3L	MFAP5	CRISPLD2
VASN	TRIO	ASB8	SLITRK4
PRPSAP2	ELMO1	NCF2	ARL11
CITED2	DDC	RBBP5	PAN2
CTNNBIP1	RNF170	ESRRG	SLC7A8
KLF5	PRDM1	TMEM253	DLG4
SOX9	ABHD17B	RPS29	BTG1
MPZL2	MED13	ODF2L	UNC119B
DACH1	LAMP2	FAM212B	GCLM
RGS7	SMAD5	TRIM33	CBFB
NEDD9	RIN2	LOC100996763	SLC25A30
ST6GALNAC3	IPMK	LOC100996717	LPIN2
ADPGK	BICC1	ANXA9	NAA50
SPOP	CACNA1D	ST8SIA5	CHP1
CCDC107	MTF1	MTRF1L	YTHDC1
STAM	SLC30A9	PRKAR1B	C5orf15
PDCD4	LDLRAD3	CMPK2	TMOD3
ARL5B	TPM3	ROCK2	FBXO28
SOCS7	ADAMTS5	MYCN	TBPL1
ARF6	ASAP2	B3GNT2	SERPINE1
BRCC3	ERLIN1	AKR1C2	CAV2
HELLS	NDFIP2	IL15RA	PCSK5
UBASH3A	HNRNPH2	NRP1	NR4A2
NTN4	ANKRD28	MARCH8	PODXL
MPP5	NAV3	VSTM4	ZNF451
IGSF5	TENT2	FITM2	JPH1

CC2D2B	MPP5	ZBP1	SMAD3
MEST	ADPGK	SIM2	EPB41L5
SRGAP1	SERINC5	ERG	TGFBR2
OSBPL1A	CASZ1	TECRL	TSPAN6
PCBP2	GABARAPL1	CSN1S1	TMOD1
PLCL2	TMEM178A	NPNT	DENND4B
ANKRD28	KLF5	USP35	TAGLN2
AP2B1	CCDC148	SLC35F2	DYRK1A
NUAK1	ERG	KDELC2	KIF3A
NUDT4	DENND5B	SCN4B	ACVR1B
EBF3	ZBTB10	CD3E	MTF1
KCNJ6	BCR	TMEM218	TBC1D15
TTC4	UNC119B	SLC6A13	SSBP3
TNFRSF11B	PLA2R1	MYLIP	EIF4EBP2
TCTEX1D1	EBF1	BTN2A2	AP3S1
BTF3L4	ANGPT2	DDR1	ARPC5
MOCS2	ZFYVE9	CLIC1	HS6ST1
CRKL	NAA30	PACSIN1	TPM3
LOX	NECTIN3	STX17	RAB5C
KLF14	RIMS1	EPB41L4B	SNX27
H2AFX	SNX8	UGCG	MTX3
SEMA6A	CAMK1D	ST6GALNAC6	ZNF436
GPR137C	RASA1	ST6GALNAC4	ZNF521
EPB41L4A	PCBP4	TMEM203	SLC25A25
CAMSAP2	STAM	SPATA6	SNX8
ALKBH1	ARHGAP6	AGBL4	RBM3
LDLRAD3	HTR2A	COA7	TRIM44
ERLIN1	EPB41L5	SLC1A7	TULP4
RASA2	GLIS3	UBE2U	ZHX2
KLHL18	PRDM2	NXNL1	KIAA0930
HTR1F	RTKN	ZNF682	FLT1
ARHGAP6	TENT4B	LYPD6B	TTC14
ELMO1	RGS7	SCN7A	FBXO34
ESCO2	BNIP3	METTL8	SLC1A2
CCDC149	USP46	CYBRD1	MPZL1
INO80	SLC7A8	GPR155	MYO6
APPL1	HEY1	TMEFF2	RIMS1
PTGFR	CORO2B	LANCL1	USP46
KATNBL1	RAB11FIP4	TMEM9B	VEZF1
CLINT1	AGFG1	CD59	YWHAG
UBA6	IKZF2	TP53I11	MAP4K2
YES1	RPL36A- HNRNPH2	ARHGAP1	GPBP1
CDCA3	NRAS	PTPMT1	RAPGEF2
PGD	KCNK1	TMEM265	PMP22
NSUN4	ABR	ZNF423	FAM214A
HECW2	MAP4K4	NUDT21	KLHL28
RLIM	ATXN2	USB1	AP1G1



GJB7	ARF6	CTCF	SIRPA
SNTB2	EPS15	THAP11	LARP4B
CFTR	PRKD3	WWP2	ELK4
CCDC25	PLCL2	EFHC1	SEL1L3
POTEM	NAA15	USP45	MYRF
KCNMB4	ADI1	LIN28B	SOX11
SRSF10	UXS1	AMD1	CDK6
PSAT1	UBR7	ABCF2	RASSF5
CABP1	LRRC8B	MFHAS1	ANKFY1
POTEG	DACH1	DNAJC19	SENP2
CAMK2D	NR4A2	UNKL	TLL1
AL354993.1	FAM45A	PGP	FAM174B
PXN	DLC1	FAM57B	ARHGAP21
TPM4	MAGI2	ALKBH4	RUNX3
HTR2A	OTOR	CDHR3	DOCK9
FBXL3	POTEM	DOCK4	LRRC8B
ADAMTS5	EIF4EBP2	TCEAL9	ATP1B4
SP9	QKI	MORC4	MAP4K4
ZBTB33	ABRACL	MAGEA12	ONECUT2
ZFYVE9	RASA2	SPRY3	IKZF2
MRGBP	ACTG1	C4orf51	RBPMS
ADAM17	EPHA4	IRX4	PPP1R9A
NET1	USP31	CDH9	GCC2
FUT9	HECW2	FUT8	SUN1
EYA4	TPM4	BCL11B	FBXO40
ANGPT2	YES1	ANKRD63	AREL1
NDFIP2	SENP2	CCDC32	RFX3
CRISPLD2	RAB14	PLA2G4E	ZNF704
ATF1	LRAT	CNTLN	PAFAH1B2
SLITRK4	MYSM1	HAUS6	ABR
GLIS3	NTN4	MYORG	NFIA
ARL11	KIF21A	PTAR1	KLHL15
SMIM15	TBC1D15	SEMA4D	TMEM135
PAN2	UBE2W	NEDD4	APPBP2
SLC7A8	TGFB2	PRKAA1	FAM107B
STK38L	OSBPL1A	HDAC8	MYCN
TGFB2	ARHGAP21	CRLS1	ANO6
DLG4	SNTB2	KCNIP2	SERINC5
BTG1	ST6GALNAC3	LGALS8	LASP1
GGT7	YTHDC1	LRRC32	DDX17
UNC119B	NSUN4	C1orf216	CELSR1
GCLM	HECTD1	MRV11	SMAD4
MRPL17	CREB5	ARFGAP2	UBE2W
SMAD5	SNX27	ARHGAP10	FZD4
CBFB	FOXO1	TLDC2	ACVR2A
SPATS2	PMP22	PYM1	PHACTR4
UBE2V1	ATP8A1	MYOZ3	HIPK2
XRN1	NEDD9	CCNJL	RREB1

PLA2G4A	TMEM139	RASAL1	TAOK1
BRI3BP	GRB10	TMEM233	PSD3
SLC25A30	CAMK2D	RAB35	SLC7A1
OS9	PDCD4	TRIAP1	KIAA0355
LPIN2	KLHL18	KATNAL1	UBN2
NAA50	PXN	KAT6A	RAB14
CHP1	ZBTB20	RAD54B	NAA40
ECHDC1	UBN2	CACNA2D2	PHACTR2
YTHDC1	TTC26	ACTR8	ARHGAP28
C5orf15	PTPN12	TSR1	ZC2HC1C
KIF21A	PSD3	DHX33	RAB11FIP4
IPMK	SPATS2	ALDOC	ZNF516
TMOD3	PCSK5	MLC1	CLIP1
MBD2	C2CD5	CASZ1	TET2
FBXO28	MOSMO	PDPN	SLC16A2
DRG1	MEST	ASAP3	BMP3
BCR	COMMD5	PATL1	TRIO
EFNA1	HS6ST1	STX5	SET
HTATSF1	FLRT3	CPT1A	RASSF2
CISD2	TNFRSF11B	FCHSD2	DENND5B
TBPL1	SAP30L	MIEN1	NUDT3
CABLES1	EXOC8	SP6	CACNB2
GATSL2	G3BP1	IHH	IPO7
CCZ1	VWA5A	CCDC174	SMCR8
AARS	COL6A5	DPT	SAP30L
CCDC62	AKAP9	CTXN2	ATXN7L1
UBALD2	TGFBR2	SNX1	TM9SF4
SERPINE1	PURA	PIF1	ERBB4
CAV2	CTNND1	EDC3	RNF216
SAMD5	CARMIL1	SIN3A	GABARAPL1
PCSK5	NET1	NTRK3	SH3BGRL2
DRGX	GFRA1	GPR4	UHMK1
HLTF	MYCN	TMX3	ETS1
NR4A2	RAD51B	MYDGF	ADAM19
GTPBP8	OGT	HSD11B1L	PLXNA2
CD40	QSER1	RFX2	ZBTB6
PODXL	PSAT1	RSPO4	SLC8A3
ZNF451	NDUFA4	TTLL9	USP31
CCZ1B	ZNF521	NDRG3	ZFHX4
MYL12A	CSRNP2	CCNJ	PTPN3
PHRF1	ATP1A2	GOLGA7B	NEDD4L
EPS15	SLC25A36	EFNA5	TMEM246
CYR61	SOX11	TM7SF3	NUFIP2
EPT1	CRKL	FCMR	FREM1
PBX3	TMOD2	ABCD3	KLHL11
JPH1	UMODL1	HIST2H2BF	CAPRIN1
SMAD3	CCDC25	PSMD12	HIPK3
CCNL1	ETNK1	IMPACT	SPTLC2

BACH2	RPS6KB1	DTNA	KCNN3
SLITRK6	TAGLN2	HOXA3	DNAL1
HOMER2	XRN1	SEPHS1	SRGAP3
CACNA1D	CLCN2	C10orf53	SLC38A2
EPB41L5	ARL6IP5	ADNP	ZRANB3
BLOC1S2	NAP1L1	CTCFL	IGF1R
ATXN2	DYRK1A	FAM47E-STBD1	TLN2
TGFBR2	INO80	SLC10A6	KANK2
TSPAN6	KCNK9	AIMP1	ATP1A2
TMOD1	ZMYM5	PDE5A	LENG8
MAGI2	HELB	CWC15	CLCN3
GFRA1	COL11A1	USP2	HIC2
SNX15	RASSF2	FKBP15	ADRA2B
RPS6KA6	SET	CRB2	ASPHD2
ARL6IP5	JPH1	FNBP1	NRARP
DENND4B	CITED2	VAV2	CLMN
CACHD1	TMEM184A	EPHA10	NAA25
TAGLN2	TRPC6	TMEM59	GIT1
DYRK1A	ADAM17	LMO1	FER
STC1	KATNBL1	NUTF2	MTDH
THUMPD3	ZNF626	CHST6	SMAD2
CIRBP	PLXNA2	KCNG4	PLXND1
KIF3A	CNTN4	PITPNA	SLC35E1
AC023590.1	DUSP6	PPP2R2C	ZNF512B
ACVR1B	CSMD3	ADCY9	CREB5
MTF1	USP37	RRN3	ORC4
EXOC2	TAT	STX1A	AKT3
ERMP1	APLF	RBM48	NUDT21
PAQR9	GALNT1	POLR2J3	ZBTB20
TBC1D15	DAW1	POLR2J2	RGPD3
C7orf73	ZBTB6	VMA21	
SSBP3	ALS2	CFAP97	
G3BP1	TMEM167A	EVL	
PVRL3	AKAP12	PTPRD	
TRIM2	RCBTB1	MTAP	
ACTR3	VASN	ACSS3	
EIF4EBP2	PHACTR2	GTF2H3	
HSPBAP1	BTG1	LRRC2	
RASA1	NEGR1	KAT2A	
FNDC3B	FLNB	LIMD2	
PRKX	MKX	CD79B	
REV3L	CACNB2	OSBPL10	
AP3S1	UHRF1BP1	ISG20	
ARPC5	PAN2	ZNF426	
CSTF3	CPNE8	CRTAC1	
DAGLA	ITPR2	WDR89	
HS6ST1	USP32	PDCD2	
TPM3	H2AFX	LFNG	

RAB5C	VPS26A	TLR4
ERF	ACTB	COMP
CASC4	GABARAPL2	CHID1
ERN1	CHP1	RRP8
SNX27	RANBP2	RCAN2
MTX3	HTATSF1	GUCY1A1
ELF2	TFEC	GPBP1
U2AF2	ADCYAP1	DDX58
POTEF	GJA3	SUN2
ZNF436	EAPP	AAGAB
ZNF521	CAMKK1	PRSS36
ABCA1	TULP4	MASP1
SLC25A25	KIF3A	GSG1L
FOXO1	KLHL11	NPY1R
SNX8	RNF186	TMEM63C
RBM3	DLX6	GPR68
APH1A	FKBP3	CHRNA7
ARHGAP24	SLC5A6	DDI1
TRIM44	RNF207	POM121
HOXA5	CCN1	KCNK9
TVP23C-CDRT4	NINL	BDNF
SMCHD1	PTGFR	CDH18
CDC37L1	ZRANB3	BIN2
TULP4	PAK1	KRT78
CNTN4	ARL5B	ZNF740
ZHX2	DTYMK	RARG
ZBTB46	FAM174B	ATF7
ORC2	RBM20	ATP5MC2
KIAA0930	DDX21	HOXC11
FLT1	KDM7A	HOXC10
RAD18	TAOK1	HOXC4
TTC14	ATF1	SMUG1
FBXO34	TMOD1	ZNF385A
SCARB1	CLK4	CDK2
SLC1A2	SCN2A	IKZF4
DLX6	CUL5	ERBB3
ATRX	RAPH1	IL23A
MPZL1	DARS	GLS2
KIFAP3	FARP1	STAT6
MMP16	ARHGAP28	NDUFA4L2
ELAVL4	TTC14	INHBE
GSDMA	ONECUT2	B4GALNT1
AGPAT3	ATP8B4	AGAP2
MYO6	ATP1B4	METTL1
RIMS1	MAP3K13	TSFM
CORO2B	PLXNA4	SLC16A7
DYRK1B	AREL1	HELB
SH2B3	TIAM1	MDM2

KLHDC10	ARPC5	LRRC10
USP46	BRCC3	BEST3
CCND2	IFNGR2	PTPRR
CAMKK1	PRKX	LGR5
IPPK	CCNG2	THAP2
DHX15	BLOC1S6	TBC1D15
SMARCA5	EYA4	ATXN7L3B
VEZF1	GPHA2	SLC6A15
YWHAG	DERL2	DUSP6
RCAN1	ACSL4	DCN
MGAT4B	HEPHL1	PLEKHG7
GXYLT1	DDX54	CRADD
MAP4K2	HS3ST4	METAP2
IPP	PDE12	NEDD1
GPBP1	WDR17	ANKS1B
RAPGEF2	LMBRD2	MYBPC1
PMP22	SIRPA	DRAM1
PRKD2	HMGN1	IGF1
CC2D1B	CDR2L	NFYB
CDH2	ZNF546	CHST11
FAM214A	FREM1	CKAP4
WNT2B	IRS1	PCDHGA1
RMI2	TENT5C	PCDHGA2
EBF1	SLITRK4	PCDHGA3
KLHL28	CTNNBIP1	PCDHGB1
SMAD1	FAM3C	PCDHGA4
LMBR1L	TM9SF4	PCDHGB2
AP1G1	ACAD8	PCDHGB3
SIRPA	PBX3	PCDHGA6
LARP4B	KIAA1549L	PCDHGB4
NAV3	C1orf56	PCDHGA8
NFE2L1	ECE1	PCDHGB5
C1QL4	TMEM215	PCDHGA9
NAA30	SBF2	PCDHGB6
BRWD3	TTC4	PCDHGB7
DLC1	NFIA	PCDHGA11
ELK4	CDK6	PCDHGC3
EPN1	SPOP	PCDHGC4
TMEM189-		
UBE2V1	ERF	PCDHGC5
SEL1L3	SUN1	HDAC3
MFSD7	ECHDC1	FCHSD1
FBXO45	EYS	GNPDA1
SLC35D1	GCSH	SPRY4
MAP3K11	MEIOC	ARHGAP26
TMEM189	TEX37	PRELID2
MYRF	CAPZB	SH3TC2
SOX11	CDC37L1	ABLIM3

MAK16	WDR33	PCYOX1L
KCNJ12	MAP3K1	PDE6A
CDK6	EIF2AK1	TIGD6
MOB3B	ADRA2B	CAMK2A
FGF10	TPT1	CD74
SLC35B3	GOLM1	SYNPO
RASSF5	RLIM	DCTN4
CAPZB	PLA2G4A	TNIP1
ANKFY1	TTC25	CCDC69
VANGL1	FGD6	GLRA1
NRAS	SIX4	LSM11
CDR2L	ZBTB46	ADRA1B
SENP2	DENND4B	PWWP2A
TLL1	SMAD1	NUDCD2
C16orf52	PRPSAP2	SLIT3
FGF14	TBC1D12	GABRP
ABCC1	TENM1	FBXW11
PALM2	PEX2	UBTD2
DPY19L4	TMPRSS11B	NEURL1B
CCNG2	KIAA0355	ERGIC1
FAM174B	KYAT3	SFXN1
AKIRIN1	CRTC1	CPLX2
CPEB1	PTP4A2	FAM153B
PPM1D	CD109	KIAA1191
TBC1D14	RSPO1	ARL10
ECE1	RFX3	NOP16
ARHGAP21	ANGPT4	CLTB
COX4I1	SERP1	FAF2
GPR133	FNDC3A	EIF4E1B
TRAPPC10	MTR	TSPAN17
RUNX3	CAV2	UNC5A
LRRC16A	FRYL	SLC34A1
PAK7	SLC7A1	DBN1
DOCK9	ESCO2	DOK3
MYO1D	FAM107B	FAM153A
LRRC8B	CARD8	GRM6
NFIB	SERPINE1	ADAMTS2
ATP1B4	SNED1	RUFY1
RRP7A	R3HDM2	CANX
DDX46	IL18R1	MGAT4B
PTPN12	KCNA6	BTNL8
MAPK4	EPN3	BPHL
MAP4K4	SYNJ1	PXDC1
ONECUT2	RPRD1A	BLOC1S5
IKZF2	CLN8	TFAP2A
NLGN1	CPEB1	ERVFRD-1
COLQ	AARS	ADTRP
NINL	ARHGAP29	PHACTR1

SLC27A1	ZNF331	GFOD1
SBF2	MYO1D	SIRT5
RBPMS	TWIST2	CMKLR1
TMEM65	AKT3	CORO1C
ZFPM2	RAPGEF2	MMAB
PPP1R9A	ZNF451	HVCN1
PPP6C	EML5	BRAP
GOPC	RER1	ERP29
PI4K2B	CABP4	PTPN11
FMNL2	SKP1	OAS3
EIF4A2	RPE	DTX1
GCC2	ACVR2A	DDX54
GJA5	ASPHD2	TBX5
ARHGAP12	BMP3	TBX3
SUN1	PARP8	C12orf49
RPS6KB1	SLC27A1	NOS1
FBXO40	SORCS3	WSB2
CUL5	ZNF550	VSIG10
AREL1	FAM222B	SRRM4
RFX3	PODXL	PRKAB1
ZNF704	CREB3L2	MSI1
SLC26A2	ARL11	MLEC
SP3	UHMK1	UNC119B
PAFAH1B2	ABCC1	C12orf43
KLF4	OS9	CAMKK2
ABR	CCNL1	RNF34
GPRC5A	SNX24	RHOF
STIM2	TMOD3	WDR66
NFIA	ZNF385B	BCL7A
KLHL15	ELOVL7	MLXIP
HECTD1	SLC25A25	IL31
TMEM135	TMEM206	ZCCHC8
MDFI	FBXO28	HCAR3
FLRT1	SCAMP3	OGFOD2
P4HA1	SOS2	NCOR2
TMCC3	DHX15	TMEM132B
APPBP2	SS18	TMEM132C
FAM107B	RPA1	RIMBP2
MYCN	SRGAP2C	RAN
ANO6	PSIP1	MMP17
MAP3K7CL	DDX31	CHFR
EIF4B	DLG4	ZNF605
PKHD1	VAPA	ZNF84
QKI	PCBD2	ZMYM2
SERINC5	ZNF704	XPO4
LYVE1	PAK5	CENPJ
AKAP12	PLEKHG7	PDX1
MTUS1	ATP11AUN	SLC7A1

PHLDB2	EPB41L4A	HSPH1
ARID2	ZHX2	N4BP2L1
LASP1	FNDC3B	DCLK1
PAPD5	GLG1	PROSER1
ANGEL2	SOCS7	NAA16
DDX17	TLL1	FAM216B
VGLL2	IGF1R	LACC1
CELSR1	UFM1	GPALPP1
SMAD4	SLC11A2	SLC25A30
ZBTB10	SLC8A3	COG3
NINJ1	APPL1	LRCH1
UBE2W	STK38L	CYSLTR2
FZD4	FAM214A	CAB39L
ITPRIPL2	NAIP	TRIM13
ACVR2A	CASP2	INTS6
NXPE3	PRELID3B	DHRS12
ABLIM2	CABP1	NRG1
FAXC	RETREG2	DUSP26
BICC1	TARSL2	UNC5D
DOK6	KDM2B	ERLIN2
ERBB3	TP53BP1	RAB11FIP1
FXR1	NIN	FGFR1
PHF21A	EIF5	SFRP1
FNDC3A	GRIK4	GINS4
PHACTR4	KIAA0319L	NKX6-3
HIPK2	CFTR	ANK1
BTD	TBC1D14	SLC20A2
HOXA9	LLPH	SMIM19
EFNA3	TSPAN6	THAP1
HOXB6	ADRA1A	CEBPD
RREB1	PIIP5K2	TMEM68
TAOK1	RAB3IP	PLAG1
SHH	UBASH3A	FAM110B
ACSL4	SRGAP3	UBXN2B
RC3H1	DDX46	PDE7A
PSD3	SPTLC2	C8orf44-SGK3
SEC62	PAPSS2	SGK3
SLC7A1	PTBP3	MCMDC2
RIN2	VPS41	SLCO5A1
KIAA0355	ZC2HC1C	TRAM1
VAPA	FBXO9	UBE2W
ZCCHC2	ZNF398	GDAP1
UBN2	ALG10	ZFHX4
FLJ00104	UNC5D	PKIA
SENP7	TLN2	TPD52
TNFSF13	BZW1	SNX16
RAB14	EML4	C8orf59
CNOT6L	MAP2K4	ATP6V0D2



LMBRD2	PLXND1	CPNE3
NAA40	CDK14	CNGB3
MAF	LNPB	TMEM64
PHACTR2	ARHGAP17	FSBP
VAMP4	NIPAL4	UQCRB
C1ORF220	ZNRF2	TSPYL5
NCSTN	SEMA5A	MTDH
ARHGAP28	UBXN4	NIPAL2
KPNB1	PAFAH1B2	KCNS2
PAK4	FAM19A2	STK3
VPS26A	PHRF1	SNX31
SLC4A5	ITPRIPL2	YWHAZ
LHFPL2	MTURN	GRHL2
TMEM123	TGFBR1	NCALD
PKN2	HOXA5	KLF10
TBC1D12	ZNF705D	RIMS2
PLAGL2	SLC1A2	RSPO2
ZSWIM6	HLA-DOA	PKHD1L1
ZC2HC1C	SRD5A2	SAMD12
RAB11FIP4	NAA50	NOV
AFF3	CLOCK	DERL1
ARHGAP29	ATXN7L1	POU5F1B
ZNF516	HDDC3	MYC
PHF20	KBTBD8	FAM49B
CLIP1	CFAP97	LRRC6
TET2	HIPK2	PHF20L1
SLC16A2	ANKRD12	TRAPPC9
PAX3	BIRC2	AGO2
ZNF395	FN1	SLC45A4
GNB1	SNTB1	PTP4A3
BMP3	UVRAG	TOMM70
INHBB	MYL12A	IMPG2
CECR2	NEDD4L	NFKBIZ
TRIO	RRP7A	CD47
TNFSF12-		
TNFSF13	PCDH10	HHLA2
RAB18	ZDHHC2	GUCA1C
FAM126A	PRCP	C3orf52
AIFM1	ELL2	QTRT2
SOS2	DUOXA1	ZNF80
SET	NECTIN1	TIGIT
ROCK1	SLC24A4	CD80
RASSF2	PPP3R2	FBXO40
CRTC1	MRGBP	ADCY5
DENND5B	SLC38A2	MYLK
NUDT3	TMEM33	ZNF148
USP37	NOTO	KLF15
CRIM1	C5orf15	C3orf22

FAM189A1	B4GALNT2	CHCHD6
ASAP2	CD1D	TPRA1
N4BP2L1	DTX4	ABTB1
C6orf201	SRSF10	KBTBD12
MICAL3	IGSF5	RUVBL1
CACNB2	C5AR1	RAB7A
IPO7	DDX17	ISY1-RAB43
PCYT1B	CPSF6	RAB43
MMP19	RGPD3	ISY1
SMCR8	RCAN3	EFCAB12
SAP30L	TRAM1	IFT122
RGPD6	GPBP1	RHO
ARAP2	BRWD3	PLXND1
UGCG	FBXL3	NUDT16
ATXN7L1	MAP4K2	ACAD11
RAB21	TRMT2B	TMEM108
PURA	ARIH1	CDV3
TM9SF4	WDR20	RYK
EEA1	STMP1	MSL2
GINS2	SELENOI	NME9
ZEB2	RINT1	MRAS
ERBB4	TECPR2	ESYT3
TSHZ2	CMBL	CEP70
CSMD3	PYROXD1	SPSB4
RNF216	EXOC2	RASA2
FLNB	FOXD4	TFDP2
GABARAPL1	CRB1	C3orf58
DCUN1D1	KCNA1	ZIC4
SH3BGRL2	VPS35	TM4SF18
UHMK1	FBXO40	TM4SF1
BAZ2A	MAPK4	WWTR1
GDPD5	CSN2	PFN2
RILPL1	MACC1	SERP1
RBPMS2	FMNL2	P2RY14
WNT8B	CCDC107	P2RY12
DDX49	MON2	KCNAB1
MIER3	SMAD2	SSR3
RBM20	GGT7	TIPARP
CD28	ARAP2	IFT80
ETS1	PAPLN	PLCD1
PRKD3	PHF20L1	DLEC1
ADAM19	ACVR1B	MYD88
GAREM	FOXD4L1	SLC22A13
GABBR2	ITLN2	CX3CR1
PLXNA2	CLCN5	MOBP
ZBTB6	GABRA4	RPL14
HEPHL1	B3GLCT	ZNF619
SLC8A3	MTDH	ZBTB47

USP31	SLC25A46	FAM240A
HCN1	SLC16A1	ALS2CL
PEAK1	NAA25	KLHL18
FAM47E	RPS10-NUDT3	MAP4
SIK2	KIAA0930	CDC25A
ZFHX4	PPP1R9A	ZNF589
DSCAM	KLHL15	NME6
DPYSL2	KANK2	SLC26A6
TMEM63B	KCNMA1	IP6K2
TLR4	CNOT6L	ARIH2OS
SENP1	KLHL28	DALRD3
NBEAL1	HHEX	IP6K1
PPIP5K2	CDC14B	GNAT1
LARP4	BCL10	SLC38A3
SLC12A6	GCC2	IFRD2
IVNS1ABP	SNRNP48	CYB561D2
ZBTB8A	SHTN1	MAPKAPK3
RASAL2	NUDT3	DOCK3
MAP3K5	LHFPL2	MANF
SKOR1	SLC35D1	PCBP4
DUT	NUDT21	GLYCTK
RBM23	NRARP	NISCH
PTPN3	PRLR	TKT
KCNA1	COX4I1	WNT5A
RGPD5	CCDC62	IL17RD
CRYBB3	CLASP2	DENND6A
SLC25A36	CLMN	SLMAP
CTNND1	IYD	PXK
EFNB3	C11orf58	FAM107A
USP13	PTGR2	FHIT
SP8	ADGRF1	C3orf14
GDNF	CABLES1	SNTN
OGT	SLITRK6	PRICKLE2
LRP2	ZDHHC9	SUCLG2
NCALD	SH2D4A	FAM19A1
PVRL1	SSBP3	EIF4E3
GPHN	SLC26A2	CGGBP1
ANTXR2	ABL2	ARL13B
NEDD4L	RAB11FIP1	SMYD4
PAOX	AQP4	MNT
UBTD2	LRP2	PAFAH1B1
FRS2	C2CD4A	OR3A1
TOMM40L	C12orf76	TRPV1
STX16	PBK	TAX1BP3
TMEM246	ETS1	EMC6
PAXBP1	LENG8	SCIMP
PDGFD	TBPL1	DERL2
UBTF	HIPK3	AIPL1

DAG1	CMTM8	PITPNM3
NUFIP2	ZNF705A	SLC13A5
PRDM1	ALDH5A1	RNASEK
TERF2	KRTAP5-8	ASGR2
FREM1	MMP19	DLG4
SUCO	XIRP1	DVL2
KLHL11	CLIP1	CLDN7
CYB561	DSEL	SLC2A4
NRIP3	PFN4	EIF5A
NDUFA4	RCN1	NEURL4
JHDM1D	CRYBG1	EIF4A1
WWC2	MCPH1	MPDU1
SFXN1	TBC1D22B	TP53
ADCYAP1	POGZ	CTC1
TSKU	TET2	GAS7
RSF1	MPEG1	PIRT
CAPRIN1	PDXK	ARHGAP44
CCDC120	PRPF38A	PMP22
ARHGEF12	ZFYVE26	TVP23C
CASP10	RPL7L1	ZSWIM7
MAATS1	ZNF329	TTC19
PARVA	ENKUR	TNFRSF13B
LEPREL1	FAM110C	PEMT
EXOC5	SORCS1	SREBF1
PPP4R1L	SUCO	TOM1L2
ARIH1	LARP4B	GID4
UGGT1	ZBTB2	MIEF2
PDE7B	SLC7A2	TOP3A
HOXC11	MTX3	PRPSAP2
QSER1	LAMTOR3	EPN2
TMEM255A	APAF1	B9D1
COL4A3	SEL1L3	ULK2
TYRO3	CCL28	KCNJ12
HIPK3	ACBD5	KSR1
SPTLC2	GALNT14	POLDIP2
KCNB1	GPR180	SARM1
UTY	MDFI	SLC46A1
EYA3	PLXDC2	UNC119
CFL2	CRISPLD2	RAB34
CPEB3	ZNF114	RPL23A
E2F3	MZT1	TRAF4
TCF4	GCLM	FLOT2
GK5	MYL12B	NUFIP2
AKIRIN2	PHLDB2	ANKRD13B
FGD6	CRLS1	SLC6A4
LRG1	MAPK9	TMIGD1
TBX15	RASSF5	RAB11FIP4
AMOTL2	ZNF516	RHBDL3

SP1	RBPMS	ZNF830
RHBDD1	YWHAG	MMP28
FRYL	SCLT1	RDM1
TENM2	FZD6	CCL3
NWD1	GPD2	LHX1
LANCL3	TNPO1	C17orf78
KCNN3	CELSR1	SYNRG
PDE7A	CCDC59	HNF1B
DNAL1	XIRP2	ADARB1
SRGAP3	EXOC5	PCBP3
POGK	SACM1L	C21orf58
EIF2AK2	EMILIN2	GAB4
CRK	SERINC4	ADA2
NTNG1	LRP6	BCL2L13
SLC38A2	TMEM135	DGCR6
IKZF3	FAM104A	PRODH
DIP2A	VMA21	CLTCL1
KIAA0319L	RNF216	CLDN5
ZRANB3	FER	GP1BB
AUTS2	AGMAT	ZDHHC8
IGF1R	PAXBP1	CCDC188
TLN2	ZNF426	LZTR1
MCF2L	EEA1	HIC2
RABL3	TMEM65	PPIL2
CTNNA2	ZNF436	YPEL1
KANK2	CCNT1	PPM1F
ATP1A2	FLT1	GNAZ
LENG8	FAAH2	SNRPD3
DNAJA3	LPIN2	SGSM1
ATAD2B	MAP3K11	HPS4
ELK3	MDM1	NIPSNAP1
TSPYL4	PTPN3	ASCC2
CLCN3	U2AF2	LIF
EEF2K	GPATCH8	TBC1D10A
FN1	LRCH2	CCDC157
ZNF423	FRMD3	RNF215
NUCKS1	RUNX3	SEC14L2
PDE3A	STEAP2	MTFP1
EIF4E3	RGPD4	SEC14L3
HNRNPH2	DOK6	GAL3ST1
HIC2	TST	DRG1
MEIS1	MPLKIP	EIF4ENIF1
GIGYF1	IRAK2	PRR14L
ATXN7L3	AKR1D1	DEPDC5
ADRA2B	ELP1	SLC5A1
RORB	SMIM18	TOM1
ZBTB43	PLAGL1	RASD2
KIAA2022	UBE2G2	MB

CPEB4	MRC1	APOL6
RAG1	TARS2	APOL1
PRR14L	ZFP90	TXN2
CCDC176	GPR137C	NCF4
HDLBP	PIAS2	MFNG
SLC4A4	M1AP	TRIOBP
APH1B	GADL1	POLR2F
ACER2	DALRD3	MAFF
ASPHD2	UHRF1	TMEM184B
NRARP	EFNB3	DMC1
ARFGEF1	IGFBPL1	CBY1
RP11-192H23.4	NRCAM	CBX6
PLEKHM3	UBE2B	PDGFB
XYLT1	USP3	TAB1
CLMN	LYVE1	RPS19BP1
MSI2	DUSP15	GRAP2
TMEM167A	RNF24	ST13
SH3BP1	CAPRIN1	RANGAP1
ETS2	SYNE3	ZC3H7B
SUGT1	ZNF705E	POLR3H
NAA25	FAHD1	NFAM1
ZFYVE1	GPRC5A	POLDIP3
FYN	SMCR8	MCAT
PLXDC2	FOXE1	SCUBE1
TOMM40	GIT1	MPPED1
CCDC80	KAZALD1	PHF21B
KIAA1958	NCSTN	SMC1B
SNTB1	PPP6C	PRR34
GIT1	PPP2R3A	CDPF1
KIAA1586	KCNK10	PKDREJ
BSN	PHACTR4	GRAMD4
FER	SPAG17	TBC1D22A
ANKRD52	CDK15	SELENOO
RPS6KA3	CCDC39	NOC2L
ZFHX2	STIM2	PERM1
KDM6A	TBC1D2B	C1orf159
ZDHHC8	NUDT4	DVL1
PEG10	DNAJB11	MXRA8
ADAMTS2	IFI30	VWA1
LDB1	VPS54	HES5
POTEI	NUDT1	TNFRSF14
MAP3K3	SLC25A31	TPRG1L
METTL21B	P3H2	LRRC47
AQR	BAAT	CHD5
SPTY2D1	ZNF512B	ICMT
ASGR1	SLC16A2	GPR153
PANK3	ZNF711	PLEKHG5
MTDH	PIGF	NOL9

ZNRF2	AP3S1	TAS1R1
CLSTN2	SH3BGRL2	KLHL21
CPSF6	CDY1B	ERRFI1
FAHD2A	VEZF1	H6PD
EPC1	PDCD2	TMEM201
ZFYVE26	WWC2	CTNNBIP1
	FAM47E-	
NEGR1	STBD1	LZIC
ARHGAP26	TMEM246	RBP7
PSEN1	HIST2H2BF	DFFA
GSTO2	ANO6	FBXO44
PCYOX1	TGFBRAP1	DRAXIN
SMAD2	MS4A6A	MTHFR
PLXND1	CDY1	TNFRSF1B
SLC35E1	CNEP1R1	PRAMEF25
WDFY2	ZFYVE1	EPHA2
ZNF446	CD93	ALDH4A1
ACHE	ZIC2	IFFO2
OTUD7B	LSAMP	MINOS1-NBL1
IRS1	MDM2	NBL1
ASB14	PIKFYVE	HTR6
MED13	SMAD4	OTUD3
DDI2	RAB5C	PLA2G5
SIKE1	RNASE11	PLA2G2D
DUOXA1	SEM1	MUL1
SULF2	MMP16	FAM43B
KLHL6	CCER1	CDC42
ZNF512B	PDE4B	ZBTB40
CABP7	SLC5A12	EPHB2
CLEC16A	C4orf17	LUZP1
S1PR1	STXBP5L	HNRNPR
SLC25A11	ZKSCAN2	ELOA
MFSD6	COLQ	MYOM3
MAP2K6	EVI2A	RUNX3
ST3GAL6	FZD4	MACO1
ETNK1	NETO1	STMN1
ARHGAP32	FAM126A	PAFAH2
DNMT3A	SRGAP2B	SLC30A2
NAP1L1	MAK16	HMGN2
SLC8A1	DIRC1	RPS6KA1
DPH5	ZADH2	ZDHHC18
CREBRF	CHCHD3	NUDC
CALU	VLDLR	MAP3K6
SESN3	AKR1B1	CD164L2
PPL	SRPRB	WASF2
CDC73	RBM3	PPP1R8
PNPT1	UNG	THEMIS2
NGFRAP1	ORC4	EYA3

FANCA	FBXO34	PTAFR
CRNKL1	DCLRE1C	ATP5IF1
TLN1	TRIM44	RAB42
OCIAD2	IRAK1BP1	TAF12
ABI2	LYPD5	MECR
CREB5	DHTKD1	MATN1
USP38	ARHGAP5	LRRC55
LMNB2	CNTLN	SLC43A3
ORC4	APPBP2	TIMM10
PHB2	CNDP2	CNTF
PCDHB16	SERTM1	FAM111A
SRRD	MAPK8	DTX4
MARVELD2	NDUFC2	STX3
HMGB3	AR	MS4A6A
RAB3C	SLC35B3	MS4A7
VGLL4	RAD18	MS4A15
AKT3	CDCA3	MS4A10
RPP14	KCNN3	CCDC86
TSPAN14	PDGFD	VWCE
TRIM13	SUCLG1	CPSF7
ADNP	ANKFY1	SYT7
ERP44	LASP1	MYRF
ALDH6A1	ZFPM2	FADS1
STK25	ZDHHC15	INCENP
FUS	CDR1	GANAB
EIF3J	IPO7	UQCC3
RAPH1	ZFP36	LRRN4CL
NUDT21	RBM47	NXF1
EXT1	MED21	HRASLS5
PCDH9	SP3	PLA2G16
RPA1	SLN	RCOR2
DDX6	ADAM28	GPR137
AC004381.6	ZNF605	CDC42BPG
ZBTB20	GAS2	EHD1
C16orf72	CCDC28A	CDCA5
RGPD3	ATF6	ZFPL1
POTED	MPZL1	FRMD8
WDR73	ANTXR2	RELA
CADM1	HMGCLL1	AP5B1
RGPD4	PRKDC	OVOL1
CCR7	CWC22	CFL1
AGMO	NTRK2	EIF1AD
KCNH1	SLC4A5	BRMS1
RPL36A- HNRNPH2	ACTR2	SLC29A2
RGPD8	BBOF1	PELI3
TSC22D2	SLC35E1	RBM14
SFPQ	KDM6A	PC



LRRC40	SCN3A	POLD4
SMTNL2	SH2D5	PPP1CA
CA12	ZNF396	TMEM134
MFSD2A	SLC25A30	PITPNM1
TMEM33	TRAF6	NDUFV1
KCNC2	NFKBIZ	ALDH3B1
	ABCB10	PPP6R3
	IL33	TESMIN
		MRGPRF
		TPCN2
		ORAOV1
		IL18BP
		LRTOMT
		PHOX2A
		ARHGEF17
		RAB6A
		COA4
		PPME1
		LIPT2
		MAPK11
		ADM2
		MAPK8IP2
		LOC102724770
		LOC102724788
		CSF2RA
		XG
		NLGN4X
		STS
		TBL1X
		MID1
		HCCS
		MSL3
		TRAPPC2
		GPM6B
		GEMIN8
		GRPR
		SYAP1
		RS1
		SH3KBP1
		EIF1AX
		RPS6KA3
		CXorf21
		TAB3
		XK
		CXorf38
		NYX
		SLC9A7
		JADE3

ZNF41  
ARAF  
ELK1  
ZNF182  
HDAC6  
SLC35A2  
OTUD5  
GPKOW  
SYP  
DGKK  
SHROOM4  
SMC1A  
PHF8  
WNK3  
TSR2  
GNL3L  
FOXR2  
KLF8  
ZC4H2  
ZC3H12B  
EDA2R  
OPHN1  
EFNB1  
EDA  
OTUD6A  
P2RY4  
PDZD11  
DLG3  
FOXO4  
NLGN3  
NONO  
DMRTC1B  
DMRTC1  
RLIM  
POF1B  
ARHGAP23  
SRCIN1  
CISD3  
PIP4K2B  
LASP1  
PLXDC1  
IKZF3  
PSMD3  
MSL1  
RAPGEFL1  
RARA  
TNS4  
CCR7

KRTAP4-4  
JUP  
TTC25  
DNAJC7  
ZNF385C  
PSME3  
G6PC  
VAT1  
BRCA1  
ARL4D  
DUSP3  
CD300LG  
TMEM101  
HDAC5  
ATXN7L3  
ADAM11  
EFTUD2  
GFAP  
C1QL1  
DCAKD  
CRHR1  
WNT9B  
GOSR2  
ITGB3  
LRRC46  
NFE2L1  
CBX1  
HOXB3  
HOXB4  
IGF2BP1  
GNGT2  
PHB  
SPOP  
SLC35B1  
SAMD14  
TMEM92  
CHAD  
WFIKKN2  
SPAG9  
PCTP  
MSI2  
MRPS23  
VEZF1  
DYNLL2  
RNF43  
SKA2  
PRR11  
YPEL2

USP32  
MRC2  
MARCH10  
TANC2  
CYB561  
KCNH6  
DCAF7  
STRADA  
DDX42  
PRR29  
CNPPD1  
ATG9A  
STK16  
DNPEP  
CHPF  
EPHA4  
SGPP2  
AP1S3  
RHBDD1  
AGFG1  
PID1  
SP140L  
GPR55  
SPATA3  
B3GNT7  
COPS7B  
DIS3L2  
EFHD1  
SNORC  
MLPH  
LRRFIP1  
UBE2F  
SCLY  
ESPNL  
ERFE  
HES6  
HDAC4  
GPC1  
PASK  
HDLBP  
FARP2  
STK25  
ATG4B  
ING5  
OXTR  
SRGAP3  
MTMR14  
OGG1

ARPC4  
ARPC4-TTLL3  
TTLL3  
IL17RE  
ATP2B2  
SLC6A11  
SLC6A1  
VGLL4  
SYN2  
PPARG  
RAF1  
RPL32  
IQSEC1  
HDAC11  
TMEM43  
LSM3  
GRIP2  
C3orf20  
CAPN7  
BTD  
ANKRD28  
OXNAD1  
PLCL2  
NEK10  
TGFB2  
GPD1L  
SUSD5  
STAC  
TRANK1  
LCE3D  
S100A8  
S100A3  
CHTOP  
GATAD2B  
TPM3  
AQP10  
IL6R  
ADAR  
PYGO2  
SHC1  
SLC50A1  
MUC1  
GBA  
SCAMP3  
ASH1L  
KHDC4  
SLC25A44  
TMEM79

VHLL  
MEF2D  
NAXE  
HDGF  
FCRL2  
FCRL1  
TAGLN2  
ATP1A2  
PEX19  
CD84  
SLAMF1  
CD244  
F11R  
USF1  
SDHC  
CFAP126  
FCRLB  
ATF6  
RGS4  
RGS5  
PBX1  
LMX1A  
FAM78B  
POGK  
ILDR2  
POU2F1  
GPR161  
BLZF1  
FASLG  
TNFSF18  
TNFSF4  
KLHL20  
TNN  
KIAA0040  
ADAL  
SERF2  
MFAP1  
WDR76  
FRMD5  
B2M  
SORD  
SHF  
DTWD1  
TRPM7  
TMOD3  
ARPP19  
FAM214A  
ONECUT1

WDR72  
RAB27A  
PIGBOS1  
CCPG1  
PYGO1  
ZNF280D  
TCF12  
MYZAP  
MYO1E  
RORA  
TPM1  
CA12  
HACD3  
INTS14  
SMAD3  
SKOR1  
CALML4  
UACA  
CT62  
NR2E3  
MYO9A  
GRAMD2A  
PKM  
HEXA  
CD276  
C15orf59  
STRA6  
SEMA7A  
CLK3  
CSK  
FAM219B  
TBC1D2B  
IL16  
C15orf40  
BNC1  
WDR73  
SEC11A  
AKAP13  
MRPS11  
HAPLN3  
C15orf38-AP3S2  
NGRN  
FURIN  
ST8SIA2  
FAM174B  
CHD2  
MCTP2  
NR2F2

SYNM  
LRRC28  
MEF2A  
CYP2A13  
AXL  
CEACAM5  
CEACAM3  
POU2F2  
DEDD2  
ZNF526  
PSG11  
CD177  
IRGQ  
ZNF576  
ZNF428  
MARK4  
CD3EAP  
ERCC1  
FOSB  
FBXO46  
MYPOP  
NANOS2  
HIF3A  
PNMA8A  
PRKD2  
SLC1A5  
MEIS3  
SLC8A2  
EHD2  
KDELRL1  
CYTH2  
FUT2  
KCNA7  
SLC6A16  
CD37  
TEAD2  
PRMT1  
PTOV1  
KCNC3  
KLK3  
LIM2  
C19orf84  
ZNF841  
PPP2R1A  
ZNF766  
ZNF528  
ZNF534  
ZNF578



ZNF701  
ZNF611  
ZNF468  
ZNF665  
ZNF331  
CACNG6  
OSCAR  
TSEN34  
RPS9  
LAIR1  
LILRA1  
ACTR2  
WDR92  
PLEK  
AAK1  
PCYOX1  
ANKRD53  
CYP26B1  
EXOC6B  
SPR  
EMX1  
DOK1  
SEMA4F  
TACR1  
LRRTM4  
CTNNA2  
KCMF1  
MAT2A  
TMEM150A  
ST3GAL5  
PTCD3  
REEP1  
CD8A  
ZNF514  
PROM2  
ADRA2B  
TMEM127  
NCAPH  
NEURL3  
ARID5A  
CNNM4  
MGAT4A  
MRPL30  
LONRF2  
CHST10  
CREG2  
MFSD9  
GCC2

LIMS1  
ANAPC1  
TMEM87B  
FBLN7  
RGPD8  
IL36RN  
IL1F10  
PSD4  
RABL2A  
ACTR3  
TMEM185B  
GYPC  
CYP27C1  
MAP3K2  
AMMECR1L  
SMPD4  
FAM168B  
ZRANB3  
THSD7B  
GTDC1  
LIPG  
ME2  
SMAD4  
DCC  
RAB27B  
CCDC68  
TCF4  
NEDD4L  
PIGN  
SERPINB12  
CD226  
CNDP2  
ZNF516  
MBP  
NFATC1  
RBFA  
SHC2  
HCN2  
RNF126  
KISS1R  
CNN2  
POLR2E  
ATP5F1D  
NDUFS7  
APC2  
C19orf25  
MBD3  
TCF3

SCAMP4  
CSNK1G2  
MKNK2  
AP3D1  
DOT1L  
PLEKHJ1  
SPPL2B  
GNG7  
DIRAS1  
NFIC  
FZR1  
MFSD12  
HMG20B  
CACTIN  
PIP5K1C  
ZFR2  
SIRT6  
TMIGD2  
FSD1  
PLIN5  
PLIN3  
FUT3  
FUT5  
CAPS  
RANBP3  
VAV1  
CD209  
CERS4  
ADAMTS10  
ACTL9  
ZNF562  
CDC37  
KEAP1  
C19orf38  
DOCK6  
TSPAN16  
ELOF1  
ZNF491  
ZNF439  
KIR2DS4  
NCR1  
RDH13  
TMEM86B  
KMT5C  
COX6B2  
RPL28  
NLRP13  
ZFP28

PEG3  
ZNF805  
ZNF772  
ZIK1  
ZNF776  
ZNF814  
A1BG  
ZBTB45  
DEFB132  
SOX12  
RBC1  
TBC1D20  
CSNK2A1  
TCF15  
FKBP1A  
SIRPB1  
SIRPG  
SIRPA  
STK35  
ZNF343  
NOP56  
EBF4  
PCED1A  
C20orf194  
ATRN  
C20orf27  
SPEF1  
PANK2  
SLC23A2  
TMEM230  
SLX4IP  
JAG1  
RRBP1  
SNX5  
MGME1  
POLR3F  
GZF1  
GINS1  
ID1  
DUSP15  
XKR7  
CCM2L  
ASXL1  
EIF2S2  
ITCH  
PROCR  
CNBD2  
DLGAP4

TGIF2  
DSN1  
SRC  
RPRD1B  
KIAA1755  
SLC32A1  
PPP1R16B  
SGK2  
KCNMA1  
RPS24  
SFTPA1  
TMEM254  
DYDC1  
TSPAN14  
NRG3  
RGR  
LDB3  
ATAD1  
ANKRD22  
IFIT1  
SLC16A12  
PANK1  
HECTD2  
SORBS1  
CC2D2B  
ARHGAP19  
MORN4  
MARVELD1  
HPS1  
HPSE2  
NKX2-3  
COX15  
ERLIN1  
BLOC1S2  
WNT8B  
SEMA4G  
SFXN3  
NPM3  
ITPRIP  
CFAP58  
MX1  
BBIP1  
VTI1A  
CCDC186  
SHTN1  
VAX1  
SFXN4  
RGS10

TIAL1  
PLPP4  
ACADSB  
GPR26  
FANK1  
C10orf90  
TUBGCP2  
FUOM  
BET1L  
SIRT3  
SIGIRR  
DEAF1  
TMEM80  
GATD1  
SLC25A22  
PANO1  
KIF2A  
TRAPPC13  
ERBIN  
CD180  
PIK3R1  
SERF1A  
SMN1  
MRPS27  
TNPO1  
FAM169A  
AGGF1  
ARSB  
MTX3  
SSBP2  
ATG10  
RPS23  
TMEM161B  
MBLAC2  
POU5F2  
SLCO6A1  
NUDT12  
FER  
TSLP  
REEP5  
MCC  
ARL14EPL  
DTWD2  
SRFBP1  
ZNF474  
ALDH7A1  
C5orf63  
LYRM7

ZCCHC10  
FSTL4  
C5orf15  
JADE2  
SAR1B  
TIFAB  
KLHL3  
CTNNA1  
NRG2  
PFDN1  
ANKHD1-EIF4EBP3  
EIF4EBP3  
APBB3  
ZMAT2  
CACNA1C  
FKBP4  
NRIP2  
TSPAN9  
FGF23  
IFFO1  
LPAR5  
PIANP  
COPS7A  
GPR162  
USP5  
LPCAT3  
C1RL  
SLC2A3  
C3AR1  
PHC1  
CLEC1A  
OLR1  
GABARAPL1  
MAGOHB  
SMIM10L1  
GSG1  
ATF7IP  
PTPRO  
RERGL  
SLCO1B3  
SLCO1A2  
ST8SIA1  
KRAS  
IPO8  
TSPAN11  
DENND5B  
DNM1L  
CNTN1

GXYLT1  
ANO6  
SLC38A2  
AMIGO2  
RAPGEF3  
VDR  
CCDC184  
C12orf54  
ARF3  
WNT10B  
DDN  
DHH  
LMBR1L  
AQP2  
CERS5  
CSRNP2  
DAZAP2  
RASAL2  
ABL2  
SOAT1  
FAM163A  
CACNA1E  
RGS8  
ARPC5  
COLGALT2  
OCLM  
CFHR3  
ZBTB41  
TNNT2  
TNNI1  
PHLDA3  
CSRP1  
NAV1  
ELF3  
GPR37L1  
PTPN7  
PPFIA4  
ADORA1  
FMOD  
SNRPE  
REN  
GOLT1A  
PLEKHA6  
MDM4  
NFASC  
CNTN2  
KLHDC8A  
RAB29



RASSF5  
EIF2D  
IL10  
YOD1  
PFKFB2  
CD34  
PLXNA2  
C1orf74  
IRF6  
SYT14  
KCNH1  
TRAF5  
RD3  
NENF  
NSL1  
GPATCH2  
SPATA17  
DUSP10  
TAF1A  
BROX  
TMEM63A  
MIXL1  
COQ8A  
JMJD4  
WNT9A  
RNF187  
C1orf198  
TRIM67  
TOMM20  
GNG4  
TDRD3  
KLF12  
KCTD12  
NDFIP2  
GPR180  
SOX21  
DOCK9  
EFNB2  
ARGLU1  
MYO16  
IRS2  
ATP11A  
ADPRHL1  
TMCO3  
NDRG2  
ZNF219  
HNRNPC  
TOX4

MMP14  
AJUBA  
PSMB5  
PSMB11  
ACIN1  
SLC7A8  
SLC22A17  
IL25  
CMTM5  
DHRS4L2  
CPNE6  
NRL  
STXBP6  
G2E3  
SPTSSA  
SNX6  
NKX2-1  
NKX2-8  
PAX9  
MIPOL1  
L2HGDH  
GNG2  
GPR137C  
GNPNAT1  
DDHD1  
SAMD4A  
GCH1  
WDHD1  
SOCS4  
MAPK1IP1L  
ATG14  
CCDC198  
KCNH5  
RHOJ  
PPP2R5E  
PIGK  
NEXN  
CTBS  
MCOLN3  
C1orf52  
SELENOF  
RBMXL1  
GBP2  
GBP4  
GF11  
GCLM  
F3  
SASS6

VCAM1  
SLC30A7  
S1PR1  
OLFM3  
NTNG1  
VAV3  
FAM102B  
FNDC7  
CYB561D1  
GPR61  
GNAI3  
SLC6A17  
KCNA2  
WDR77  
KCND3  
CTTNBP2NL  
LRIG2  
RSBN1  
TSHB  
ATP1A1  
VTCN1  
FAM46C  
GDAP2  
ZNF697  
REG4  
LOC101929796  
FAM72B  
SRGAP2C  
SRGAP2B  
NBPF20  
ITGA10  
TXNIP  
GJA5  
NBPF11  
PDE4DIP  
NBPF9  
MRPS21  
TNFAIP8L2  
PIP5K1A  
POGZ  
TUFT1  
CELF3  
PRKCA  
CACNG4  
C17orf58  
CD300A  
SLC9A3R1  
TMEM104

FDXR  
USH1G  
HID1  
KCTD2  
ARMC7  
MIF4GD  
GRB2  
UNC13D  
WBP2  
TRIM65  
FBF1  
TEN1  
SRP68  
EXOC7  
UBALD2  
CYGB  
SEPT9  
SYNGR2  
AFMID  
TMEM235  
GAA  
ENDOV  
NPLOC4  
PDE6G  
MCRIP1  
PCYT2  
MAFG  
PYCR1  
DUS1L  
CCDC57  
TEX19  
C17orf62  
USP14  
SMCHD1  
EMILIN2  
MYL12B  
DLGAP1  
ZBTB14  
ARHGAP28  
RAB12  
LDLRAD4  
FAM210A  
SNRPD1  
HRH4  
DSC3  
ZSCAN30  
KIAA1328  
CELF4

SLC14A2  
SLC14A1  
RNF165  
ELOA2  
SMAD2  
C18orf32  
STXBP5  
ARMT1  
OPRM1  
GTF2H5  
TMEM181  
SOD2  
IGF2R  
SLC22A3  
AGPAT4  
FAM120B  
TBP  
MAFK  
ELFN1  
MRM2  
SNX8  
MMD2  
RNF216  
USP42  
DAGLB  
KDEL2  
HDAC9  
TWISTNB  
NPVF  
HOXA1  
MTURN  
NOD1  
GGCT  
CRHR2  
AVL9  
NT5C3A  
RP9  
ELMO1  
SFRP4  
GLI3  
C7orf25  
COA1  
YKT6  
CAMK2B  
NUDCD3  
ZMIZ2  
IGFBP3  
IKZF1

FIGNL1  
GRB10  
EFCAB2  
ZNF695  
OR2C3  
GCSAML  
OR2T10  
FAM231C  
COLEC11  
RNF144A  
MBOAT2  
ADAM17  
RRM2  
TRIB2  
SDC1  
PUM2  
KLHL29  
ATAD2B  
DNMT3A  
ASXL2  
C2orf70  
CENPA  
MAPRE3  
TMEM214  
KHK  
CGREF1  
ABHD1  
PREB  
SLC5A6  
GALNT14  
MEMO1  
SPAST  
EIF2AK2  
CYP1B1  
ATL2  
KCNG3  
THADA  
PREPL  
MCFD2  
PPP4R3B  
FANCL  
PAPOLG  
REL  
SERTAD2  
RAB1A  
NSMF  
ZMYND19  
ARRDC1

LARP4B  
IDI2  
AKR1E2  
AKR1C1  
SFMBT2  
DHTKD1  
CAMK1D  
CCDC3  
MCM10  
FRMD4A  
FAM107B  
HSPA14  
SUV39H2  
NMT2  
RSU1  
NEBL  
ARMC3  
MSRB2  
C10orf67  
ARHGAP21  
WAC  
CREM  
CCNY  
GJD4  
ZNF37A  
C10orf142  
TMEM72  
NPY4R  
GPRIN2  
PTPN20  
ANXA8  
FAM13C  
CCDC6  
ARID5B  
ADO  
EGR2  
DNAJC12  
AIFM2  
SAR1A  
VSIR  
CHST3  
SPOCK2  
DDIT4  
DNAJB12  
PPP3CB  
DUSP13  
SAMD8  
COMTD1

SERINC3  
RIMS4  
SDC4  
SNX21  
PLTP  
SLC12A5  
CDH22  
EYA2  
PREX1  
B4GALT5  
SLC9A8  
UBE2V1  
SALL4  
CDH26  
CDH4  
GATA5  
CHRNA4  
GMEB2  
ARFRP1  
SLC2A4RG  
ZNF512B  
SOX18  
LOC102723996  
GATD3B  
LOC102724200  
SAMSN1  
C21orf91  
JAM2  
GRIK1  
C21orf62  
MRPS6  
RCAN1  
RUNX1  
CLDN14  
BRWD1  
B3GALT5  
MX1  
PRDM15  
C2CD2  
TFF3  
RRP1B  
PDXK  
LOC105372824  
AGPAT3  
C21orf33  
C21orf2  
SUMO3  
PTTG1IP



RBM47  
APBB2  
LIMCH1  
DCAF4L1  
BEND4  
ATP8A1  
ATP10D  
NIPAL1  
SGCB  
USP46  
CLOCK  
CEP135  
AASDH  
UGT2B4  
GRSF1  
MOB1B  
RASSF6  
CXCL3  
EPGN  
EREG  
RCHY1  
CDKL2  
G3BP2  
NAAA  
SDAD1  
CXCL11  
FGF5  
HNRNPDL  
TMEM150C  
LIN54  
PLAC8  
HPSE  
MAPK10  
BMPR1B  
TSPAN5  
ADH1B  
MTTP  
EMCN  
CISD2  
BDH2  
PPA2  
SGMS2  
CYP2U1  
RPL34  
OSTC  
CASP6  
PRSS12  
SYNPO2

QRFPR  
TMEM155  
IL21  
BBS12  
TPBGL  
UVRAG  
B3GNT6  
PAK1  
NDUFC2  
TENM4  
RAB30  
FZD4  
TMEM135  
PANX1  
AMOTL1  
SESN3  
MAML2  
YAP1  
BIRC3  
KBTBD3  
C11orf87  
ZC3H12C  
ARHGAP20  
SIK2  
ALG9  
DLAT  
NKAPD1  
NCAM1  
TMPRSS5  
ZBTB16  
RBM7  
NXPE1  
CADM1  
PCSK7  
BACE1  
CEP164  
FXD6  
TMPRSS13  
SCN2B  
CD3G  
BCL9L  
C2CD2L  
HINFP  
ABCG4  
THY1  
NECTIN1  
SC5D  
UBASH3B

GRAMD1B  
ZNF202  
VWA5A  
HEPACAM  
PATE4  
FOXRED1  
TIRAP  
ETS1  
FLI1  
KCNJ1  
C11orf45  
ZBTB44  
NTM  
OPCML  
IGSF9B  
VPS26B  
ACAD8  
CCDC77  
NINJ2  
RAD52  
RNF182  
ATXN1  
STMND1  
KIF13A  
TPMT  
ID4  
GPLD1  
ALDH5A1  
KIAA0319  
RIPOR2  
BTN3A2  
ZNF322  
ZNF391  
ZSCAN31  
GPX5  
MOG  
TRIM31  
ATAT1  
IER3  
GTF2H4  
DPCR1  
CDSN  
CCHCR1  
LTA  
LY6G6C  
AGPAT1  
PBX2  
C6orf10

HLA-DOA  
SYNGAP1  
MLN  
HMGA1  
SMIM29  
C6orf106  
SCUBE3  
ZNF76  
PPARD  
FKBP5  
MAPK14  
MAPK13  
PNPLA1  
ETV7  
KCTD20  
TMEM217  
TBC1D22B  
MDGA1  
GLO1  
GLP1R  
KIF6  
DAAM2  
MOCS1  
MED20  
CCND3  
GUCA1A  
GUCA1B  
MRPS10  
UBR2  
RPL7L1  
PPP2R5D  
TTBK1  
TJAP1  
ERCC6L2  
CDC14B  
ZNF510  
CORO2A  
TGFB1  
MSANTD3  
TMEM246  
PPP3R2  
CYLC2  
TAL2  
RAD23B  
FAM206A  
PTPN3  
SUSD1  
PTBP3

SLC31A2  
WDR31  
POLE3  
ZNF618  
ATP6V1G1  
TNFSF15  
TNFSF8  
FBXW2  
PHF19  
TRAF1  
STOM  
LHX6  
PDCL  
SCAI  
HSPA5  
GAPVD1  
MVB12B  
RALGPS1  
SLC2A8  
TOR2A  
CDK9  
FPGS  
AK1  
DPM2  
FAM102A  
SLC25A25  
URM1  
SET  
ZER1  
SPOUT1  
SH3GLB2  
DOLPP1  
PTPA  
NTMT1  
PTGES  
TOR1A  
GPR107  
FAM78A  
PLPP7  
PRRC2B  
RAPGEF1  
MED27  
SETX  
GTF3C4  
TSC1  
MED22  
SURF4  
CACFD1

SLC2A6  
FAM163B  
WDR5  
LOC102723971  
TMEM250  
LHX3  
GPSM1  
EGFL7  
AGPAT2  
RABL6  
EDF1  
UAP1L1  
MAN1B1  
NDOR1  
STPG3  
TOR4A  
SDC3  
PTP4A2  
TXLNA  
CCDC28B  
DCDC2B  
TMEM234  
LCK  
ZBTB8OS  
FNDC5  
AK2  
SMIM12  
TFAP2E  
PSMB2  
CLSPN  
AGO4  
AGO1  
OSCP1  
MEAF6  
RSPO1  
C1orf109  
MTF1  
AKIRIN1  
BMP8A  
HEYL  
PPIE  
MYCL  
NFYC  
SCMH1  
EDN2  
CCDC30  
YBX1  
CLDN19

MED8  
B4GALT2  
RNF220  
IPP  
PIK3R3  
DMBX1  
KNCN  
CYP4A11  
CYP4X1  
CYP4A22  
ELAVL4  
DMRTA2  
RAB3B  
KTI12  
PRPF38A  
ZYG11B  
LRP8  
LDLRAD1  
ACOT11  
LEXM  
MYSM1  
JUN  
L1TD1  
AK4  
DNAJC6  
MIER1  
IL23R  
PTGER3  
ZNF69  
ZNF490  
DAND5  
NACC1  
IER2  
PODNL1  
C19orf67  
GIPC1  
CLEC17A  
ZNF333  
SLC1A6  
AKAP8  
WIZ  
HSH2D  
CHERP  
SLC35E1  
SIN3B  
MYO9B  
BABAM1  
MRPL34

GTPBP3  
BST2  
TMEM221  
COLGALT1  
UNC13A  
PDE4C  
IQCN  
JUND  
ISYNA1  
ELL  
KXD1  
REX1BD  
CERS1  
HOMER3  
SLC25A42  
TMEM161A  
RFXANK  
MAU2  
LPAR2  
ZNF430  
ZNF708  
ZNF493  
ZNF208  
ZNF730  
C19orf12  
PDCD5  
LRP3  
KCTD15  
GPI  
ZNF302  
GRAMD1A  
SCN1B  
FXD3  
FFAR2  
SBSN  
HAUS5  
SDHAF1  
ALKBH6  
ZNF829  
ZFP30  
DPF1  
ACTN4  
TIMM50  
DLL3  
SELENOV  
DYRK1B  
MAP3K10  
AKT2



C19orf47  
PLD3  
PRX  
NUMBL  
C19orf54  
EGLN2  
EPC2  
LYPD6  
KCNJ3  
NR4A2  
ERMN  
CYTIP  
ACVR1C  
ACVR1  
UPP2  
CD302  
LY75  
CSRNP3  
PIIG  
GAD1  
DLX1  
DLX2  
MAP3K20  
WIPF1  
CHN1  
HOXD8  
HOXD4  
AGPS  
PDE11A  
UBE2E3  
DNAJC10  
TFPI  
NEMP2  
NABP1  
PLCL1  
TYW5  
CFLAR  
STRADB  
SUMO1  
CTLA4  
INO80D  
FAM237A  
CREB1  
FZD5  
C2orf80  
IKZF2  
BARD1  
TNS1

SLC11A1  
PRKAG3  
TSPAN4  
TOLLIP  
IGF2  
TSPAN32  
CDKN1C  
MRGPRE  
NUP98  
ARFIP2  
TRIM66  
RPL27A  
AKIP1  
MICAL2  
MICALCL  
CALCA  
C11orf58  
NCR3LG1  
KCNC1  
ARL14EP  
MPPED2  
RCN1  
LMO2  
EHF  
COMMD9  
PRR5L  
TRAF6  
HSD17B12  
SLC35C1  
CRY2  
MAPK8IP1  
PHF21A  
DGKZ  
MDK  
AMBRA1  
PACSIN3  
MYBPC3  
CELF1  
FNBP4  
PTRJ  
PHKG2  
CCDC189  
RNF40  
FBXL19  
HSD3B7  
STX1B  
FUS  
C16orf58

LOC107983990

TP53TG3

TP53TG3C

TP53TG3B

ORC6

C16orf87

SIAH1

CBLN1

CNEP1R1

SNX20

CYLD

RPGRIP1L

FTO

SLC6A2

SLC12A3

NLRC5

ARL2BP

CX3CL1

ADGRG1

ADGRG3

CNGB1

ZNF319

MMP15

CCDC113

GINS3

NDRG4

SETD6

CDH5

TK2

CMTM3

CMTM4

CES4A

SLC9A5

GFOD2

SLC12A4

PLA2G15

CHTF8

VPS4A

PDF

NIP7

IL34

MTSS1L

AP1G1

ATXN1L

RFWD3

BCAR1

CDYL2

CMIP

SDR42E1  
HSD17B2  
MPHOSPH6  
HSDL1  
CRISPLD2  
ZDHHC7  
KIAA0513  
GINS2  
EMC8  
MTHFSD  
IL17C  
SNAI3  
RNF166  
TRAPPC2L  
PABPN1L  
ACSF3  
CPNE7  
SPATA2L  
VPS9D1  
ZNF276  
DEF8  
DBNDD1  
RPH3AL  
NXN  
ABR  
TUSC5  
SLC43A2  
SCARF1  
LRRC73  
MRPS18A  
C6orf223  
SLC29A1  
RUNX2  
CYP39A1  
ADGRF1  
ADGRF2  
CRISP3  
GSTA4  
GCM1  
FAM83B  
LGSN  
PTP4A1  
KHDC1  
DPPA5  
TMEM30A  
IRAK1BP1  
PHIP  
HMGN3

GJB7  
FUT9  
FAXC  
GRIK2  
BVES  
QRSL1  
SCML4  
AFG1L  
FOXO3  
ZBTB24  
AK9  
CDK19  
TRAF3IP2  
NT5DC1  
CEP85L  
MCM9  
TBC1D32  
NCOA7  
RSPO3  
L3MBTL3  
CTAGE9  
CTGF  
BCLAF1  
IL22RA2  
TNFAIP3  
PERP  
ADAT2  
PHACTR2  
SMO  
STRIP2  
ZC3HC1  
CYREN  
LUC7L2  
C7orf55-LUC7L2  
CLEC2L  
KDM7A  
MKRN1  
TMEM178B  
CLEC5A  
TCAF1  
CNTNAP2  
ZNF398  
GIMAP1  
NUB1  
EN2  
NOM1  
MNX1  
DNAJB6

PTPRN2  
VIPR2  
PRAG1  
MTMR9  
FAM167A  
GATA4  
CTSB  
TRMT9B  
MSR1  
CNOT7  
PCM1  
PSD3  
LPL  
LZTS1  
LGI3  
SFTPC  
POLR3D  
BIN3  
EGR3  
TNFRSF10B  
STC1  
ADAM7  
NEFL  
CHRNA2  
SCARA3  
CCDC25  
SCARA5  
FZD3  
DUSP4  
LEPROTL1  
RPL22L1  
NLGN1  
ZMAT3  
ZNF639  
USP13  
PEX5L  
DCUN1D1  
LAMP3  
KLHL24  
ABCC5  
ALG3  
FAM131A  
EPHB3  
LIPH  
SENP2  
IGF2BP2  
TRA2B  
ETV5

DGKG  
ST6GAL1  
RTP1  
LPP  
CLDN1  
IL1RAP  
XXYLT1  
PPP1R2  
RNF168  
SMCO1  
FBXO45  
CEP19  
PIGX  
SENP5  
BDH1  
RUBCN  
LMLN  
PDE6B  
TMEM175  
FGFRL1  
NSD2  
NAT8L  
SH3BP2  
NOP14  
HTT  
MSANTD1  
DOK7  
ADRA2C  
STK32B  
S100P  
SORCS2  
PSAPL1  
DRD5  
PROM1  
TAPT1  
LDB2  
PPARGC1A  
TBC1D1  
TLR6  
TMEM156  
LYSMD4  
CERS3  
ALDH1A3  
SELENOS  
TM2D3  
RAB40C  
MCRIP2  
METRN

HAGHL  
SSTR5  
TPSAB1  
UBE2I  
TMEM204  
JPT2  
SPSB3  
GFER  
SYNGR3  
ZNF598  
RNPS1  
TEDC2  
ELOB  
TNFRSF12A  
IL32  
NAA60  
CLUAP1  
TFAP4  
HMOX2  
CDIP1  
MGRN1  
NUDT16L1  
EEF2KMT  
RBFOX1  
ABAT  
CARHSP1  
EMP2  
TVP23A  
SOCS1  
LITAF  
PARN  
PDXDC1  
THUMPD1  
DCUN1D3  
KDM8  
XPO6  
SULT1A2  
LAT  
PRRT2  
PAGR1  
CDIPT  
C16orf92  
ITGAL  
SEPT14  
MRPS17  
SUMF2  
ZNF716  
ZNF727



ZNF736  
ZNF680  
ERV3-1  
ASL  
TPST1  
FZD9  
TBL2  
ABHD11  
EIF4H  
GTF2IRD2  
CCL24  
MDH2  
SRRM3  
DTX2  
CD36  
HGF  
CACNA2D1  
SEMA3E  
KIAA1324L  
ADAM22  
KRIT1  
GATAD1  
ERVW-1  
CDK6  
SAMD9  
PPP1R9A  
BAIAP2L1  
TMEM130  
ZKSCAN1  
ZNF3  
CASTOR3  
AGFG2  
FBXO24  
MUC12  
MUC17  
TRIM56  
NAT16  
CLDN15  
IFT22  
PRKRIP1  
ORAI2  
RASA4  
FBXL13  
ATXN7L1  
NAMPT  
DLD  
LSMEM1  
TMEM168

GPR85  
WNT2  
CADPS2  
NDUFA5  
GCC1  
ARF5  
LRRC4  
METTL2B  
FAM71F1  
PCDH11X  
PCDH19  
CENPI  
BTK  
SLC25A53  
RBM41  
PRPS1  
TSC22D3  
TMEM164  
PAK3  
LHFPL1  
AMOT  
SOWAHD  
ATP1B4  
LAMP2  
MCTS1  
TEX13C  
APLN  
ZNF280C  
ENOX2  
MBNL3  
INTS6L  
SLC9A6  
CDR1  
SLITRK4  
AFF2  
CD99L2  
HMGB3  
FATE1  
MAGEA3  
PNMA5  
SLC6A8  
L1CAM  
AVPR2  
HCFC1  
TEX28  
EMD  
RPL10  
DNASE1L1

TAZ  
GDI1  
G6PD  
MTCP1  
TMLHE  
PCDH11Y  
DAZ1  
DAZ2  
DAZ3  
DAZ4  
JADE1  
PCDH10  
MGST2  
IL15  
GYPA  
OTUD4  
NR3C2  
SH3D19  
TMEM154  
FHDC1  
PLRG1  
LRAT  
NAF1  
MARCH1  
CEP44  
GPM6A  
F11  
PDCD6  
SLC6A19  
MRPL36  
NDUFS6  
UBE2QL1  
CCT5  
DAP  
FBXL7  
BASP1  
CDH6  
MTMR12  
SUB1  
DNAJC21  
CAPSL  
RANBP3L  
LIFR  
PLCXD3  
C5orf51  
FBXO4  
GHR  
HMGCS1

HCN1  
ISL1  
ARL15  
SNX18  
ESM1  
GPX8  
MCIDAS  
MIER3  
RAB15  
TMEM229B  
RDH12  
EXD2  
SUSD6  
SMOC1  
SLC8A3  
SYNJ2BP-COX16  
SYNJ2BP  
MED6  
MAP3K9  
RGS6  
DCAF4  
PSEN1  
ENTPD5  
ALDH6A1  
AREL1  
FCF1  
DLST  
ZC2HC1C  
FLVCR2  
TGFB3  
ANGEL1  
ISM2  
SPTLC2  
ALKBH1  
DIO2  
FLRT2  
GALC  
FOXN3  
EFCAB11  
PPP4R3A  
SLC24A4  
LGMN  
BTBD7  
ASB2  
IFI27L1  
SERPINA10  
SERPINA4  
CLMN

PAPOLA  
CCDC85C  
HHIPL1  
SLC25A29  
DIO3  
WDR20  
TECPR2  
ANKRD9  
CDC42BPB  
TNFAIP2  
BAG5  
APOPT1  
KLC1  
ZFYVE21  
C14orf180  
INF2  
ZBTB42  
PACS2  
TEX22  
MTMR10  
OTUD7A  
GREM1  
ACTC1  
C15orf41  
MEIS2  
C15orf53  
BMF  
INAFM2  
RPUSD2  
RHOV  
DLL4  
CHAC1  
CHP1  
LTK  
HAUS2  
LYNX1  
CYP11B1  
CYP11B2  
GPIHBP1  
RHPN1  
ZNF707  
SHARPIN  
HSF1  
CYHR1  
ARHGAP39  
C8orf33  
DMRT2  
RFX3

AK3  
RANBP6  
UHRF2  
DMAC1  
NFIB  
MLLT3  
IFT74  
LINGO2  
B4GALT1  
AQP3  
UBAP2  
DCAF12  
KIF24  
FAM219A  
DCTN3  
CCL19  
PHF24  
VCP  
ARHGEF39  
TMEM8B  
GNE  
EXOSC3  
DCAF10  
ANKRD20A3  
ANKRD20A1  
FXN  
FAM189A2  
ZFAND5  
NTRK2  
NAA35  
SPIN1  
C9orf47  
DIRAS2  
ASPN  
PHF2  
PTPDC1  
NUTM2F  
FANCC  
PSMF1  
ITPK1  
C2orf54  
ZEB2  
PPP1R12A  
NDST1  
PCGF2  
FCGR3B  
CADM4  
CUL2

GABRA2  
PTRH1  
MARCKSL1  
ABCC11  
CYP3A7  
ARHGEF6  
RBMS2  
NEDD9  
ACAD10  
QRICH1  
LMOD3  
TAOK1  
GUCD1  
RASL10A  
SSTR3  
KIAA0930  
STPG1  
PLXNB2  
GRIPAP1  
FAM104B  
TSEN2  
OPA3  
TMEM160  
C2CD4C  
TNNT1  
INPP5A  
YAF2  
TMEM9  
BORA  
DCUN1D2  
RBM23  
P4HB  
EZR  
BRAT1  
NUDT5  
ENKUR  
NFATC2  
LAMTOR3  
NR5A1  
INPP5E  
GRIK3  
TRIT1  
IL12RB1  
PGAP1  
CD81  
SYT13  
RAB23  
ADAM28

ADD1  
RPUSD1  
ZNF500  
KIAA0556  
TECPR1  
SETD9  
UBR1  
NFE2  
PROP1  
RITA1  
TRPV3  
DERL3  
KANSL1  
WDFY1  
BLOC1S6  
DPP8  
CCDC33  
CNTNAP5  
MGAT5  
EPS8L1  
ZHX3  
CNIH3  
IBA57  
POU5F1  
KCNJ11  
TCP11L1  
ALX4  
FBXO9  
GLRB  
CCL28  
EIF5  
CCDC9B  
SCN8A  
FIGNL2  
MIP  
MDM1  
SAP30L  
RILPL1  
ULK1  
SIAH3  
ASPH  
TRIB1  
DTX3L  
WDR82  
KBTBD8  
ANKFY1  
RANGRF  
BAIAP2L2



GLYATL1  
NPAS4  
GK  
CXorf36  
PRAF2  
RAMP2  
GPATCH8  
ANKRD40  
TRIM25  
ZNF609  
ZNF592  
HDDC3  
CARD8  
CACNG8  
MAP4K4  
CKAP2L  
CLASP1  
GPR17  
GPR39  
S1PR2  
RAVER1  
ACP5  
FAM110A  
NAPB  
IFIT2  
ZRANB1  
SCT  
MZB1  
HDAC7  
TROVE2  
ARL8A  
PPP1R12B  
CLYBL  
ABCA5  
PRKCE  
BCL11A  
ZMYND11  
PRTFDC1  
A1CF  
ZWINT  
AURKA  
CABLES2  
KCNE1  
GUF1  
DNAJB14  
SLC39A8  
TMPRSS4  
TMEM136

RNF144B  
CDKN1A  
BSPRY  
NR6A1  
EXOSC2  
TRAPPC3  
RIMKLA  
PTCH2  
SERBP1  
KLF2  
ZNF146  
SERTAD3  
DHRS9  
PLEKHA7  
ACP2  
VGLL2  
EPB41L2  
TBPL1  
FMC1  
CLN8  
NEIL2  
ABCF3  
TMEM128  
RTL4  
MAGEA2  
RWDD4  
C5orf38  
CMBL  
UGT3A1  
GALNT16  
TCL1A  
SMU1  
POLR2M  
CPXM1  
PITX3  
AFF4  
ASXL3  
EIF4B  
SRGAP1  
FAM222A  
MTSS1  
CTNNB1  
ABHD5  
ARHGEF3  
RPP14  
SPDYE4  
ELAC2  
RASD1

CLCN6  
EIF4G3  
MPP2  
ZNF652  
FGF7  
FAM136A  
PMAIP1  
TBXA2R  
ZCCHC24  
KCNN2  
ESR2  
ZNHIT6  
AATK  
OGFOD3  
WDR35  
C2orf71  
KLF6  
UNC5B  
RASGEF1B  
DLG2  
OLFML2A  
FAM129B  
EPHX3  
CEBPA  
SESTD1  
FZD7  
IGFBP5  
CDH11  
E2F4  
MRPL14  
SLC2A12  
FAM200B  
C4orf19  
CYP51A1  
UBL4A  
OTULIN  
NADK2  
ZDHHC22  
RAD51  
GDF11  
MRPL42  
PCDHB13  
GCNA  
SERPINB10  
POLR3GL  
ATP6V1G2  
USP49  
GNG12

POMT2  
TMEM210  
PAX7  
CHCHD5  
SNU13  
SMAGP  
GALNT6  
KRT80  
KRT84  
KRT71  
SOAT2  
SP7  
SP1  
CBX5  
PDE1B  
NEUROD4  
ORMDL2  
RNF41  
ANKRD52  
CS  
ZBTB39  
NAB2  
INHBC  
PIP4K2C  
ARHGEF25  
FAM19A2  
PPM1H  
HMGA2  
IRAK3  
CAND1  
CPM  
FRS2  
CNOT2  
SYT1  
CCDC59  
MGAT4C  
POC1B-GALNT4  
ATP2B1  
BTG1  
CLLU1OS  
TMCC3  
USP44  
ELK3  
TMPO  
PARPBP  
ASCL1  
NT5DC3  
HSP90B1

TXNRD1  
BTBD11  
PCDH1  
KIAA0141  
RNF14  
NR3C1  
KCTD16  
POU4F3  
STK32A  
SCGB3A2  
ARHGEF37  
PPARGC1B  
SLC36A1  
GALNT10  
CNOT8  
SGCD  
FNDC9  
FAM196B  
LCP2  
KCNMB1  
NSG2  
ZNF346  
GRK6  
TMED9  
ZNF354C  
MAML1  
MAPK9  
FLT4  
BTNL9  
TRIM52  
MYLK4  
NQO2  
SLC22A23  
PRPF4B  
C6orf201  
LYRM4  
SSR1  
SNRNP48  
GCNT2  
SMIM13  
TBC1D7-  
LOC100130357  
SELPLG  
SVOP  
USP30  
FAM109A  
CFAP73  
TPCN1

SLC8B1  
SDS  
HRK  
KSR2  
MORN3  
B3GNT4  
VPS33A  
CLIP1  
HCAR2  
VPS37B  
C12orf65  
ZNF664-RFLNA  
RFLNA  
MPHOSPH8  
MRPL57  
ZDHHC20  
FGF9  
ATP8A2  
WASF3  
GPR12  
USP12  
FLT1  
PDS5B  
SERTM1  
FREM2  
KBTBD7  
SMIM2  
TSC22D1  
SPRYD7  
DLEU7  
CKAP2  
BRF2  
ADRB3  
PLPP5  
LETM2  
TACC1  
HTRA4  
ADAM2  
TCIM  
PPDPFL  
MRPL15  
IMPAD1  
TOX  
CYP7B1  
PPP1R42  
CSPP1  
JPH1  
PEX2

HEY1  
ZNF704  
RALYL  
DCAF4L2  
TRIQK  
CCNE2  
GDF6  
BAALC  
EMC2  
NUDCD1  
UTP23  
AARD  
FAM83A  
FAM84B  
HHLA1  
SLA  
ST3GAL1  
DENND3  
TSNARE1  
JRK  
LY6K  
BBX  
CD200  
NAA50  
LSAMP  
IGSF11  
B4GALT4  
MAATS1  
NDUFB4  
RABL3  
STXBP5L  
EAF2  
ILDR1  
CD86  
CASR  
PARP15  
DIRC2  
CHST13  
MCM2  
KY  
PIK3CB  
GK5  
PLSCR4  
EIF2A  
GPR171  
KPNA4  
PPM1L  
SPTSSB

EXOG  
WDR48  
SLC25A38  
ZNF621  
TRAK1  
FAM198A  
TCAIM  
KIAA1143  
ZDHHC3  
CLEC3B  
LARS2  
FYCO1  
CCR2  
SHISA5  
PFKFB4  
CELSR3  
PRKAR2A  
ARIH2  
TCTA  
NICN1  
TUSC2  
RASSF1  
C3orf18  
DCAF1  
PARP3  
DUSP7  
ITIH3  
ITIH4  
CHDH  
IL17RB  
ERC2  
FAM208A  
APPL1  
CADPS  
MITF  
CHMP2B  
NSUN3  
ST3GAL6  
DCBLD2  
RTN4RL1  
RAP1GAP2  
P2RX1  
SMTNL2  
MINK1  
RNF167  
WSCD1  
PIMREG  
MED31



PHF23  
TMEM95  
PLSCR3  
TMEM256  
NLGN2  
ZBTB4  
SENP3  
KCNAB3  
GUCY2D  
HES7  
VAMP2  
BORCS6  
ARHGEF15  
MFSD6L  
PIK3R6  
NTN1  
SCO1  
ADPRM  
TMEM220  
LRRC75A  
ZNF624  
LLGL1  
SMCR8  
EVPLL  
TBC1D28  
ALDH3A2  
LGALS9B  
C17orf51  
NOS2  
TMEM97  
TNFAIP1  
TMEM199  
SDF2  
FAM222B  
MYO18A  
GIT1  
CDK5R1  
TMEM132E  
SLC35G3  
AP2B1  
CECR2  
KLHL22  
CRKL  
P2RX6  
MAPK1  
ZNF280B  
GGTLC2  
IGLL1

ZNF70  
DDT  
ASPHD2  
KREMEN1  
PES1  
PATZ1  
YWHAH  
C22orf42  
SYN3  
GGA1  
NOL12  
H1F0  
PICK1  
KCNJ4  
FAM227A  
APOBEC3D  
SYNGR1  
MGAT3  
MIEF1  
TNRC6B  
MKL1  
SLC25A17  
XPNPEP3  
DNAJB7  
L3MBTL2  
TEF  
TOB2  
PHF5A  
C22orf46  
CENPM  
NAGA  
PHETA2  
TCF20  
CYB5R3  
PACSIN2  
SULT4A1  
SHISAL1  
GTSE1  
PIM3  
B3GALT6  
UBE2J2  
TMEM240  
GABRD  
TP73  
CEP104  
AJAP1  
RNF207  
HES2

VAMP3  
RERE  
SLC2A5  
NMNAT1  
KIF1B  
TARDBP  
AADACL3  
PRAMEF5  
LRRC38  
RSG1  
FBXO42  
SPATA21  
NECAP2  
MFAP2  
PADI1  
RCC2  
ARHGEF10L  
KLHDC7A  
MINOS1  
UBXN10  
SH2D5  
HP1BP3  
NBPF3  
WNT4  
C1QC  
ZNF436  
PITHD1  
CNR2  
CLIC4  
RHCE  
MAN1C1  
EXTL1  
LIN28A  
SFN  
GPN2  
FAM76A  
STX12  
RPA2  
MED18  
PTPRU  
LAPTM5  
APLNR  
P2RX3  
SERPING1  
YPEL4  
MED19  
ZFP91  
PTGDR2

DAGLA  
HNRNPUL2  
ATL3  
RTN3  
MARK2  
NAA40  
NRXN2  
RASGRP2  
MAP4K2  
RNASEH2C  
KLC2  
RAB1B  
TMEM151A  
BBS1  
CCND1  
FGF19  
DHCR7  
KRTAP5-11  
NUMA1  
ARAP1  
ATG16L2  
UCP3  
P4HA3  
SPCS2  
RABL2B  
DHRSX  
ARSD  
MXRA5  
ANOS1  
FAM9B  
GLRA2  
MAGEB17  
TXLNG  
REPS2  
CDKL5  
BCLAF3  
CNKSR2  
KLHL34  
EIF2S3  
ZFX  
PCYT1B  
MAGEB10  
MAGEB3  
CYBB  
RGN  
ZNF81  
FTSJ1  
PORCN

TBC1D25  
RBM3  
CCDC120  
MAGIX  
CLCN5  
GPR173  
NLRP2B  
ARHGEF9  
AR  
YIPF6  
FAM155B  
DGAT2L6  
SNX12  
NHSL2  
RTL5  
ZDHHC15  
RPS6KA6  
HDX  
SOCS7  
MLLT6  
NEUROD2  
TCAP  
ORMDL3  
KRTAP2-4  
EIF1  
HAP1  
FKBP10  
NT5C3B  
NKIRAS2  
RAB5C  
CAVIN1  
NAGLU  
PSMC3IP  
RETREG3  
AOC3  
RUNDC1  
RND2  
SOST  
UBTF  
GJC1  
CCDC103  
KIF18B  
ACBD4  
FMNL1  
ARL17B  
OSBPL7  
HOXB9  
HOXB13

TTLL6  
CALCOCO2  
UBE2Z  
PHOSPHO1  
NGFR  
FAM117A  
PDK2  
LRRC59  
MBTD1  
CA10  
HLF  
SRSF1  
SUPT4H1  
HSF5  
PPM1E  
VMP1  
APPBP2  
BCAS3  
ERN1  
PECAM1  
RETREG2  
DNAJB2  
PTPRN  
FAM124B  
CUL3  
TM4SF20  
SLC19A3  
FBXO36  
SP110  
SP140  
CAB39  
NMUR1  
ALPI  
DGKD  
AGAP1  
ASB1  
NDUFA10  
KIF1A  
IL5RA  
SETMAR  
GRM7  
SETD5  
BRK1  
VHL  
TATDN2  
HRH1  
TAMM41  
TMEM40

SLC6A6  
METTL6  
TBC1D5  
RPL15  
NR1D2  
THRB  
SLC4A7  
ZCWPW2  
PDCD6IP  
CTDSPL  
KPRP  
SPRR2E  
S100A14  
SNAPIN  
DENND4B  
CRTC2  
C1orf189  
C1orf43  
ATP8B2  
UBE2Q1  
CHRNA2  
KCNN3  
ADAM15  
EFNA4  
EFNA3  
TRIM46  
HCN3  
RIT1  
MEX3A  
PAQR6  
SMG5  
BCAN  
SLAMF9  
PIGM  
ATP1A4  
DCAF8  
TSTD1  
DEDD  
ADAMTS4  
TOMM40L  
UHMK1  
GPA33  
CD247  
RCSD1  
MPZL1  
ATP1B1  
GORAB  
PRRC2C

PRDX6  
MRPS14  
C15orf48  
SLC30A4  
COPS2  
GNB5  
CGNL1  
GTF2A2  
USP3  
FBXL22  
DAPK2  
SNX22  
OAZ2  
KBTBD13  
IGDCC3  
CLN6  
NOX5  
NEO1  
HCN4  
PML  
CYP1A1  
NRG4  
TMED3  
ARNT2  
SAXO2  
FAM103A1  
AEN  
ABHD2  
KIF7  
PEX11A  
AP3S2  
ARPIN  
UNC45A  
PRC1  
SLCO3A1  
TTC23  
HNRNPUL1  
CEACAM7  
CEACAM1  
PLAUR  
SMG9  
TOMM40  
PPP1R37  
PPP1R13L  
GIPR  
PPP5D1  
ZC3H4  
SAE1



CCDC9  
ZNF541  
BICRA  
CRX  
FUT1  
BAX  
GFY  
RRAS  
SPIB  
KLK10  
ZNF808  
ZNF160  
ZNF765  
MYADM  
CACNG7  
CNOT3  
LILRB5  
LENG8  
APLF  
BMP10  
ADD2  
TEX261  
PAIP2B  
SFXN5  
RAB11FIP5  
FBXO41  
MRPL19  
TRABD2A  
TGOLN2  
ELMOD3  
GGCX  
SFTP  
ATOH8  
KDM3A  
SMYD1  
RPIA  
STARD7  
KANSL3  
CNNM3  
TXNDC9  
AFF3  
NPAS2  
RGPD3  
ST6GAL2  
SH3RF3  
LIMS3  
LIMS4  
ZC3H8

PAX8  
DPP10  
EPB41L5  
TFCP2L1  
TEX51  
HS6ST1  
CFC1  
PLEKHB2  
TMEM163  
RAB3GAP1  
MRO  
MEX3C  
MBD2  
WDR7  
ST8SIA3  
ONECUT2  
NARS  
SEC11C  
RAX  
CDH20  
BCL2  
KDSR  
CDH19  
TIMM21  
C18orf63  
HSBP1L1  
ODF3L2  
BSG  
CBARP  
CIRBP  
KLF16  
SMIM24  
RAX2  
ATCAY  
ZBTB7A  
PLIN4  
ARRDC5  
UHRF1  
PTPRS  
MLLT1  
CRB3  
TNFSF14  
ZNF557  
INSR  
PEX11G  
ZNF358  
LRRC8E  
FBN3

NDUFA7  
KANK3  
ZNF558  
YIPF2  
RAB3D  
HSPBP1  
UBE2S  
GALP  
ZNF582  
ZNF264  
ZNF304  
ZNF773  
ZNF550  
ZNF154  
ZNF587  
ZNF329  
ZNF584  
UBE2M  
SNPH  
SIRPB2  
LZTS3  
SLC4A11  
CENPB  
MAVS  
MCM8  
TMX4  
MKKS  
ISM1  
OTOR  
DSTN  
KAT14  
SLC24A3  
CRNKL1  
RALGAPA2  
ACSS1  
HM13  
FOXS1  
TM9SF4  
KIF3B  
NOL4L  
BPIFB2  
BPIFA3  
CBFA2T2  
NECAB3  
E2F1  
DYNLRB1  
TP53INP2  
RBL1

MROH8  
BLCAP  
ADIG  
DHX35  
PTPRT  
SRSF6  
ZMIZ1  
PIIF  
LRIT2  
GRID1  
ADIRF  
NUTM2A  
KLLN  
RNLS  
PPP1R3C  
SLC35G1  
ENTPD1  
OPALIN  
TLL2  
PIK3AP1  
MMS19  
UBTD1  
C10orf62  
ZFYVE27  
DNMBP  
HIF1AN  
PAX2  
TWNK  
LBX1  
BTRC  
FBXW4  
FGF8  
LDB1  
ELOVL3  
CALHM1  
NEURL1  
SH3PXD2A  
STN1  
ADD3  
DUSP5  
GPAM  
TRUB1  
CCDC172  
HSPA12A  
SEC23IP  
HTRA1  
CHST15  
LHPP

EEF1AKMT2  
UROS  
CLRN3  
ANO9  
IPO11  
RNF180  
CCDC125  
SERF1B  
FCHO2  
BTF3  
ENC1  
POLK  
SV2C  
S100Z  
PAPD4  
ZFYVE16  
XRCC4  
HAPLN1  
LYSMD3  
ARRDC3  
RIOK2  
RGMB  
C5orf30  
TMEM232  
CAMK4  
AP3S1  
SEMA6A  
LOX  
SNX2  
CSNK1G3  
MARCH3  
IL3  
P4HA2  
IRF1  
HSPA4  
TCF7  
SKP1  
CDKN2AIPNL  
BRD8  
GFRA3  
CDC25C  
ECSCR  
ERC1  
ADIPOR2  
LRTM2  
CCND2  
C12orf4  
KCNA6

CD4  
ENO2  
PHB2  
RBP5  
AICDA  
ETV6  
GRIN2B  
ART4  
PLCZ1  
PLEKHA5  
PYROXD1  
KCNJ8  
SOX5  
BCAT1  
ITPR2  
FAR2  
SLC2A13  
PUS7L  
ENDOU  
KANSL2  
CACNB3  
DDX23  
PRKAG1  
TMBIM6  
BCDIN3D  
FAIM2  
RACGAP1  
ASIC1  
RALGPS2  
TOR1AIP1  
TEDDM1  
RGS16  
LAMC1  
SMG7  
NR5A2  
INAVA  
KIF21B  
PKP1  
IPO9  
SHISA4  
SYT2  
ADIPOR1  
ZC3H11A  
ETNK2  
PPP1R15B  
TMEM81  
DSTYK  
TMCC2

NUAK2  
ELK4  
RHEX  
IL24  
G0S2  
TRAF3IP3  
SERTAD4  
LPGAT1  
DTL  
TMEM206  
TATDN3  
VASH2  
PROX1  
MARC1  
DEGS1  
LBR  
ITPKB  
GUK1  
PGBD5  
EXOC8  
NTPCR  
ACTN2  
MTR  
CHRM3  
DIS3  
LMO7DN  
POU4F1  
RBM26  
GPC6  
CLDN10  
DZIP1  
STK24  
FAM155A  
ABHD13  
RAB20  
PROZ  
ATP4B  
KLHL33  
RNASE7  
CDH24  
HOMEZ  
PPP1R3E  
THTPA  
DHRS2  
CARMIL3  
TINF2  
AP4S1  
NUBPL

ARHGAP5  
NPAS3  
CFL2  
FAM177A1  
SSTR1  
FBXO33  
MIS18BP1  
KLHDC2  
TXNDC16  
FERMT2  
FBXO34  
PELI2  
PPM1A  
SIX1  
IFI44L  
PRKACB  
SAMD13  
SSX2IP  
MCOLN2  
CYR61  
LMO4  
GBP6  
CDC7  
SLC35A3  
TMEM167B  
KIAA1324  
CELSR2  
PSRC1  
SORT1  
UBL4B  
CD53  
DENND2D  
RAP1A  
BCL2L15  
SIKE1  
TSPAN2  
MAB21L3  
NBPF15  
POLR3C  
RBM8A  
LIX1L  
NOTCH2NL  
NBPF12  
CHD1L  
NBPF14  
OTUD7B  
VPS45  
CERS2



PSMD4  
ZNF687  
SNX27  
AXIN2  
HELZ  
ABCA9  
KCNJ16  
KCNJ2  
SLC39A11  
SDK2  
TTYH2  
BTBD17  
CD300C  
RAB37  
NAT9  
RECQL5  
SAP30BP  
H3F3B  
ACOX1  
ST6GALNAC2  
MXRA7  
JMJD6  
SEC14L1  
TNRC6C  
SOCS3  
CBX2  
TBC1D16  
RAC3  
RFNG  
CSNK1D  
WDR45B  
RALBP1  
RAB31  
ESCO1  
TTC39C  
TAF4B  
CHST9  
RNF138  
GALNT1  
ELP2  
TPGS2  
RIT2  
EPG5  
C18orf25  
PIAS2  
GRM1  
MYCT1  
PRKN

CCR6  
FAM20C  
SUN1  
COX19  
IQCE  
SDK1  
FOXK1  
WIPI2  
FBXL18  
ACTB  
CYTH3  
GRID2IP  
ZNF853  
C1GALT1  
SCIN  
ETV1  
MACC1  
ABCB5  
CCDC126  
OSBPL3  
HOXA10  
CREB5  
PLEKHA8  
ADCYAP1R1  
PPP1R17  
PDE1C  
FKBP9  
YAE1D1  
PSMA2  
DDX56  
TMED4  
PIIA  
RAMP3  
VSTM2A  
GREM2  
MAP1LC3C  
ZBTB18  
SH3BP5L  
ZNF692  
TMEM18  
SOX11  
YWHAQ  
C2orf50  
FAM84A  
OSR1  
DNAJC27  
RAB10  
ADGRF3

DPYSL5  
SLC30A3  
TRIM54  
NRBP1  
KRTCAP3  
CCDC121  
FOSL2  
SLC30A6  
CEBPZOS  
CDC42EP3  
HNRNPLL  
C2orf91  
COX7A2L  
MTA3  
EPAS1  
PIGF  
PUS10  
WDR37  
ADARB2  
KIN  
CELF2  
ACBD7  
TRDMT1  
STAM  
CACNB2  
ABI1  
PARD3  
ZNF248  
CXCL12  
OR13A1  
SYT15  
LOC102724488  
NPY4R2  
MAPK8  
SLC16A9  
ANK3  
RHOBTB1  
NRBF2  
LRRTM3  
PBLD  
TET1  
HK1  
LRRC20  
SGPL1  
C10orf105  
PSAP  
ANAPC16  
MCU

PLA2G12B  
HNF4A  
TTPAL  
KCNK15  
TOMM34  
WFDC5  
WFDC13  
NCOA5  
PTGIS  
SNAI1  
TMEM189  
PTPN1  
ZFP64  
TSHZ2  
RAB22A  
APCDD1L  
STX16  
NPEPL1  
NELFCD  
SS18L1  
RBBP8NL  
SLCO4A1  
MRGBP  
GID8  
NKAIN4  
COL20A1  
PTK6  
DNAJC5  
PCMTD2  
RBM11  
HSPA13  
OLIG2  
IFNAR2  
SLC5A3  
HLCS  
TMPRSS2  
ZBTB21  
KRTAP10-4  
KRTAP10-12  
GABRA4  
SLAIN2  
KDR  
TMPRSS11F  
TMPRSS11B  
YTHDC1  
MUC7  
UTP3  
GC

COX18  
CXCL6  
PARM1  
THAP6  
CXCL9  
BMP3  
CDS1  
HSD17B11  
DMP1  
HERC6  
PDLIM5  
RAP1GDS1  
EIF4E  
ADH4  
UBE2D3  
SLC9B2  
CXXC4  
TET2  
GSTCD  
TBCK  
CAMK2D  
TNIP3  
BBS7  
TRPC3  
FGF2  
MAP6  
GVQW3  
ACER3  
CAPN5  
ANKRD42  
PICALM  
PRSS23  
CTSC  
MTNR1B  
FUT4  
KDM4E  
JRKL  
CASP1  
GRIA4  
EXPH5  
POU2AF1  
LAYN  
IL18  
DRD2  
PAFAH1B2  
JAML  
SORL1  
CRTAM

SIAE  
NRGN  
SLC37A2  
PATE1  
PATE2  
CDON  
DCPS  
ST3GAL4  
B3GAT1  
KDM5A  
RBM24  
HDGFL1  
NRSN1  
GMNN  
BTN3A1  
BTN2A1  
GABBR1  
PPP1R11  
TRIM10  
GNL1  
PRR3  
AIF1  
APOM  
NEU1  
C2  
PRRT1  
RNF5  
GPSM3  
HLA-DQA2  
WDR46  
CUTA  
IP6K3  
C6orf222  
PI16  
FGD2  
PIM1  
KCNK5  
KCNK16  
TSPO2  
TREML1  
TRERF1  
BICRAL  
PTK7  
NUTM2G  
TMOD1  
TSTD2  
ANKS6  
NR4A3

ERP44  
INVS  
ZNF189  
FSD1L  
FKTN  
PALM2  
PALM2-AKAP2  
AKAP2  
TXNDC8  
ZNF483  
ZFP37  
PRPF4  
MEGF9  
RAB14  
RC3H2  
ZBTB6  
RABGAP1  
MAPKAP1  
ZBTB34  
SH2D3C  
ENG  
PTGES2  
DNM1  
SLC27A4  
MIGA2  
USP20  
FIBCD1  
UCK1  
GFI1B  
GBGT1  
ABO  
FCN1  
OLFM1  
LCN10  
LCN8  
ENTPD2  
SAPCD2  
NRARP  
NKAIN1  
KPNA6  
FAM229A  
TMEM54  
GJB4  
ZMYM1  
SFPQ  
NCDN  
THRAP3  
DNALI1

CDCA8  
POU3F1  
HPCAL4  
SMAP2  
CITED4  
CFAP57  
TMEM125  
SZT2  
PTPRF  
KDM4A  
ST3GAL3  
HECTD3  
LOC110117498-  
PIK3R3  
NSUN4  
MOB3C  
TAL1  
TTC39A  
BTF3L4  
SCP2  
PODN  
TCEANC2  
CYB5RL  
DHCR24  
PLPP3  
PRKAA2  
ROR1  
PDE4B  
SGIP1  
WDR78  
WLS  
SRSF11  
ANKRD13C  
LRRC53  
ZNF791  
PRDX2  
DNASE2  
CCDC130  
C19orf53  
C19orf57  
CYP4F11  
EPS15L1  
NWD1  
OCEL1  
ABHD8  
JAK3  
ARRDC2  
MPV17L2



TM6SF2  
TSSK6  
ZNF85  
IGFLR1  
ZFP82  
ZNF260  
YIF1B  
MRPS12  
PAK4  
ITPKC  
ACVR2A  
RBM43  
TANK  
FIGN  
COBLL1  
CERS6  
ATP5MC3  
TTC30A  
RBM45  
OSBPL6  
PDE1A  
DUSP19  
CALCRL  
MFSD6  
STK17B  
KCTD18  
TMEM237  
ABI2  
FASTKD2  
PLEKHM3  
PIKFYVE  
ERBB4  
TMEM169  
MARCH4  
PNKD  
CTDSP1  
TTLL4  
IFITM10  
TNNI2  
C11orf21  
RHOG  
TRIM3  
MRPL17  
TUB  
RIC3  
ST5  
NRIP3  
SCUBE2

GALNT18  
USP47  
TEAD1  
SPON1  
UEVLD  
METTL15  
KIAA1549L  
CAPRIN1  
ELF5  
SLC1A2  
TRIM44  
API5  
PRDM11  
LARGE2  
CHRM4  
ATG13  
LRP4  
NR1H3  
AGBL2  
FBRS  
TP53TG3D  
PHKB  
LONP2  
PAPD5  
ADCY7  
NKD1  
DOK4  
CSNK2A2  
CA7  
RRAD  
CES3  
C16orf70  
TRADD  
FBXL8  
SLC7A6OS  
NQO1  
PDPR  
TAT  
MARVELD3  
PHLPP2  
ZNF821  
WDR59  
ZNRF1  
MON1B  
VAT1L  
MAF  
GAN  
COTL1

KLHL36  
USP10  
ZNF469  
APRT  
CBFA2T3  
DPEP1  
CHMP1A  
RFLNB  
CRK  
VEGFA  
TMEM63B  
SLC35B2  
NFKBIE  
TMEM151B  
CLIC5  
TNFRSF21  
OPN5  
CRISP1  
ELOVL5  
KLHL31  
HMGCLL1  
EEF1A1  
SLC17A5  
CD109  
MYO6  
MEI4  
PGM3  
TBX18  
SRSF12  
GABRR1  
LYRM2  
EPHA7  
NDUFAF4  
MMS22L  
ASCC3  
SOBP  
SEC63  
CEP57L1  
PPIL6  
METTL24  
MARCKS  
HDAC2  
CALHM4  
PLN  
GJA1  
CLVS2  
NKAIN2  
KIAA0408

SMLR1  
AKAP7  
MED23  
PDE7B  
GVQW2  
AIG1  
CALU  
KCP  
AHCYL2  
MKLN1  
PODXL  
MTPN  
TMEM213  
KIAA1549  
TTC26  
UBN2  
HIPK2  
FAM131B  
ZYX  
PDIA4  
ZNF282  
ZNF783  
ZNF775  
GIMAP6  
ATG9B  
RBM33  
NCAPG2  
MCPH1  
PPP1R3B  
MSRA  
SLC7A2  
GFRA2  
XPO7  
DMTN  
HR  
BMP1  
PDLIM2  
CHMP7  
LOXL2  
ENTPD4  
NKX3-1  
DOCK5  
PPP2R2A  
BNIP3L  
STMN4  
PTK2B  
ELP3  
HMBOX1

BPMS  
SEC62  
CLDN11  
SLC2A2  
TNFSF10  
NCEH1  
TBL1XR1  
PIK3CA  
TTC14  
FXR1  
DVL3  
LRRC15  
PIGZ  
FYTTD1  
ZNF141  
SLC26A1  
FAM53A  
TMEM129  
ZFYVE28  
RNF4  
C4orf50  
GRPEL1  
HTRA3  
ACOX3  
CLNK  
CC2D2A  
CD38  
PACRGL  
LGI2  
SLC34A2  
SEL1L3  
TLR10  
UBE2K  
NPRL3  
FAM234A  
TMEM8A  
FBXL16  
SOX8  
C1QTNF8  
CASKIN1  
ATP6V0C  
SRRM2  
FLYWCH2  
ZNF597  
NLRC3  
VASN  
DNAJA3  
GLYR1

SEC14L5  
ALG1  
USP7  
CLEC16A  
LOC400499  
SNN  
RSL1D1  
CPPED1  
FOPNL  
TMC7  
COQ7  
CLEC19A  
GPRC5B  
LYRM1  
MOSMO  
EEF2K  
EARS2  
UBFD1  
DCTN5  
PRKCB  
ZKSCAN2  
SBK1  
ATXN2L  
TUFM  
CD2BP2  
ZNF48  
ZNF768  
VOPP1  
NIPSNAP2  
PHKG1  
CHCHD2  
CALN1  
NSUN5  
RFC2  
CASTOR2  
RCC1L  
POM121C  
TMEM120A  
YWHAG  
GNAI1  
SEMA3D  
STEAP4  
GTPBP10  
CDK14  
AKAP9  
PEG10  
PDK4  
DLX5

SMURF1  
PDAP1  
GPC2  
MEPCE  
LRCH4  
GNB2  
AP1S1  
SPDYE6  
NAPEPLD  
PUS7  
CCDC71L  
FOXP2  
LSM8  
FAM3C  
SND1  
FAM71F2  
CPXCR1  
FAM133A  
TSPAN6  
FAM199X  
FRMPD3  
DCX  
ALG13  
AGTR2  
SLC6A14  
UBE2A  
ZBTB33  
ZDHHC9  
BCORL1  
PHF6  
RTL8B  
ZNF75D  
MMGT1  
CXorf40B  
MTMR1  
GABRE  
ABCD1  
PDZD4  
GAB3  
MPP1  
FUNDC2  
NLGN4Y  
HSFY1  
HSFY2  
MFSD8  
SETD7  
ELMOD2  
RNF150

INPP4B  
SMARCA5  
MMAA  
DCLK2  
FAM160A1  
ARFIP1  
NPY2R  
MAP9  
RAPGEF2  
TMA16  
TMEM192  
MSMO1  
TLL1  
PALLD  
WDR17  
TPPP  
BRD9  
LPCAT1  
PAPD7  
ADCY2  
ANKRD33B  
DNAH5  
TRIO  
FAM105A  
NPR3  
ADAMTS12  
AMACR  
PRLR  
TTC33  
C7  
EMB  
SLC38A9  
PLK2  
ELOVL7  
GPHN  
ZFP36L1  
NUMB  
ELMSAN1  
PTGR2  
BBOF1  
RPS6KL1  
TMED10  
GPATCH2L  
VASH1  
IRF2BPL  
VIPAS39  
NRXN3  
CEP128



TSHR  
EML5  
PSMC1  
CALM1  
RPS6KA5  
FBLN5  
PRIMA1  
FAM181A  
PPP2R5C  
CINP  
MARK3  
TMEM179  
FAM98B  
FSIP1  
GPR176  
BAHD1  
PPP1R14D  
EXD1  
MGA  
TMEM87A  
GANC  
ZNF106  
LRRC57  
LY6L  
MROH6  
FAM83H  
NRBP2  
GPT  
RECQL4  
SPATA6L  
PLPP6  
CD274  
FREM1  
BNC2  
ACER2  
SLC24A2  
IFNB1  
ELAVL2  
ACO1  
BAG1  
CHMP5  
FAM214B  
UNC13B  
FAM166B  
CCDC107  
HRCT1  
FBXO10  
IGFBPL1

ANKRD20A2  
PRKACG  
TMEM2  
C9orf85  
PCSK5  
GCNT1  
FRMD3  
C9orf64  
SYK  
SPTLC1  
OGN  
UBALD1  
FAM229B  
CDC27  
STXBP4  
FCGR3A  
TMEM91  
ACTR5  
KLHL28  
HUS1  
TACR2  
GATAD2A  
ZNF451  
PLIN2  
R3HDM2  
ABI3BP  
GPR149  
SEC22C  
DHFR2  
FADS2  
CACNB1  
CYP2A6  
TLX2  
MBD1  
SLC44A2  
SERINC5  
SNX24  
FAM129A  
PTGS2  
TIMM17A  
AMIGO1  
LPIN2  
IFNAR1  
SLC4A4  
ARRB1  
ZNF462  
INPP5B  
TNPO2

CYP4F3  
AHI1  
GSR  
PIGG  
NCAPG  
SEPT6  
FAM189A1  
MYO1H  
CCR5  
ZBTB37  
VSX1  
EPB41L1  
CBL  
RIMS3  
HOXC6  
IL26  
HAVCR2  
TMEM170B  
NCK1  
TWF2  
ATXN7  
TUBA8  
TIMP3  
MCHR1  
KCNAB2  
UBE2L6  
DPP3  
KRTAP3-3  
KRT19  
TMEM198  
PPP1R7  
WNT7A  
MRPS25  
KCNJ9  
ICE2  
FOXI3  
CCDC93  
RASSF2  
BPIFB1  
ASIP  
FRAT1  
IKZF5  
SCAMP1  
EDARADD  
SLITRK5  
ZNF326  
DBNL  
CISD1

REEP3  
ZNFX1  
OPRL1  
UBASH3A  
ATP5MG  
PHLDB1  
GLB1L2  
PRSS16  
CRIP3  
LRRC8A  
ZMYM4  
TIE1  
ZSWIM4  
DCAF15  
SAA4  
ZFHX3  
SMARCD3  
C8orf58  
ESCO2  
ASB7  
CCNQ  
LRP2BP  
UBR7  
NIPA1  
NINJ1  
SMG6  
AKT3  
CD40  
CHRNA1  
SNX11  
ACTR1A  
BTG2  
PTBP2  
DBT  
FAM104A  
UBE2G2  
PRDM10  
KIFC1  
RPS10-NUDT3  
NUDT3  
ASTN2  
CSMD2  
USP24  
ZNF382  
GALNT5  
PARVA  
ORAI3  
NOB1

GP5  
LEP  
ATXN3  
GJA3  
STAR  
HHAT  
RBAK  
PGR  
SRSF3  
TMEM212  
NSMCE1  
ACVRL1  
ACVR1B  
PRR13  
HOXC13  
LACRT  
TESPA1  
DNAJC14  
RPL41  
ZC3H10  
PAN2  
STAT2  
APOF  
BAZ2A  
SDR9C7  
NEMP1  
STAC3  
GLI1  
DTX3  
MARCH9  
EEF1AKMT3  
CTDSP2  
TBC1D30  
TMBIM4  
SLC35E3  
YEATS4  
RAB3IP  
PTPRB  
ZDHHC17  
CDK17  
RIC8B  
PRDM4  
DIAPH1  
PCDH12  
GRPEL2  
ANXA6  
FAM114A2  
LARP1

ADAM19  
THG1L  
CLINT1  
C1QTNF2  
CCNG1  
RANBP17  
STC2  
RNF44  
N4BP3  
RNF130  
GFPT2  
RREB1  
RIOK1  
EDN1  
TBC1D7  
FOXN4  
MVK  
NAA25  
TRAFD1  
LHX5  
FBXO21  
SUDS3  
TMEM120B  
KMT5A  
PGAM5  
ZNF10  
ZNF268  
GJB2  
LATS2  
SAP18  
SHISA2  
B3GLCT  
CCDC169  
SMAD9  
UFM1  
NHLRC3  
DNAJC15  
TPT1  
HTR2A  
ARL11  
UTP14C  
EIF4EBP1  
ASH2L  
ZMAT4  
AP3M2  
CHRNA6  
EFCAB1

ST18  
NSMAF  
TTPA  
MYBL1  
SULF1  
PI15  
HNF4G  
C8orf88  
OTUD6B  
ATP6V1C1  
MAL2  
ZHX2  
ATAD2  
FAM91A1  
KCNQ3  
TBC1D23  
NXPE3  
ZPLD1  
ALCAM  
IFT57  
CIP2A  
CD200R1L  
CFAP44  
ZDHHC23  
UPK1B  
TMEM39A  
NR1I2  
GSK3B  
GPR156  
ARGFX  
WDR5B  
HACD2  
KALRN  
UMPS  
CNBP  
TMCC1  
TRH  
ASTE1  
ACKR4  
RAB6B  
SLCO2A1  
IL20RB  
ARMC8  
ZBTB38  
U2SURP  
GYG1  
RAP2B  
ARHGEF26

ZNF197  
CCR1  
TMIE  
PRSS45  
PTH1R  
PLXNB1  
BSN  
MST1R  
SEMA3G  
PDE12  
MDFIC2  
RYBP  
HTR1F  
CRYBG3  
GPR15  
NCBP3  
ZZEF1  
UBE2G1  
ARRB2  
PFN1  
ZFP3  
CTDNEP1  
ELP5  
FGF11  
ATP1B2  
TMEM88  
SLC25A35  
ZNF18  
MYOCD  
HS3ST3B1  
CDRT1  
DRG2  
MFAP4  
AKAP10  
WSB1  
SLC13A2  
FOXN1  
SEZ6  
CORO6  
SSH2  
BLMH  
CPD  
RNF135  
SUZ12  
C17orf75  
SLFN5  
RASL10B  
TAF15



ZNHIT3  
TADA2A  
MRPL45  
DGCR2  
C22orf39  
TANGO2  
DGCR6L  
MMP11  
THOC5  
MTMR3  
SEC14L6  
HMGXB4  
APOL3  
DDX17  
JOSD1  
APOBEC3F  
SEPT3  
SMDT1  
NDUFA6  
PARVB  
NUP50  
ATXN10  
FAM19A5  
CCNL2  
FNDC10  
SLC35E2  
DFFB  
TNFRSF25  
MAD2L2  
KIAA2013  
AADA4L4  
PRDM2  
EFHD2  
AGMAT  
SRARP  
FAM131C  
ARHGEF19  
SZRD1  
PLA2G2C  
MTFR1L  
PAQR7  
DHDDS  
GPATCH3  
KDF1  
TRNP1  
FAM46B  
SESN2  
PHACTR4

TMEM200B  
ZDHC5  
BTBD18  
CD6  
RAB3IL1  
BEST1  
B3GAT3  
BSCL2  
CHRM1  
SLC22A9  
VEGFB  
GPHA2  
RIN1  
SSH3  
CLCF1  
RAD9A  
CARNS1  
ALDH3B2  
LRP5  
PDE2A  
RELT  
KCNE3  
POLD3  
RNF169  
SBF1  
PLCXD1  
GTPBP6  
TLR7  
RAB9A  
ASB11  
PIGA  
CA5B  
NHS  
RAI2  
PTCHD1  
KLHL15  
PDK3  
SYTL5  
CDK16  
PIM2  
KCND1  
KDM5C  
FAM120C  
FGD1  
APEX2  
MSN  
ZMYM3  
CHIC1

SLC16A2  
NEXMIF  
UPRT  
FAM46D  
SH3BGRL  
APOOL  
CWC25  
STAC2  
GRB7  
THRA  
WIPF2  
KRTAP1-1  
KRT32  
P3H4  
KLHL11  
GHDC  
MLX  
VPS25  
RUNDC3A  
MEIOC  
PLCD3  
ARHGAP27  
TBKBP1  
PNPO  
SKAP1  
SNF8  
ABI3  
KAT7  
DLX3  
MRPL27  
COX11  
TMEM100  
C17orf67  
TBX2  
METTL2A  
MAP3K3  
SMARCD2  
CFAP65  
GLB1L  
KCNE4  
CCL20  
SP100  
EIF4E2  
ATG16L1  
ARL4C  
ASB18  
KLHL30  
TWIST2

TRNT1  
BHLHE40  
LMCD1  
BRPF1  
CRELD1  
NUP210  
NR2C2  
DPH3  
UBE2E1  
TMPPE  
CRTAP  
ARPP21  
EPM2AIP1  
PKLR  
PMF1  
ETV3L  
FCRL5  
CADM3  
KCNJ10  
PEA15  
KLHDC9  
UFC1  
NR1I3  
SPATA46  
CCDC190  
RXRG  
UCK2  
F5  
CENPL  
ZSCAN29  
TP53BP1  
PDIA3  
CYP19A1  
PRTG  
GCOM1  
C2CD4B  
TLN2  
PLEKHO2  
RASL12  
PDCD7  
DENND4A  
RAB11A  
ZWILCH  
IQCH  
ANP32A  
PAQR5  
ARID3B  
CPLX3

SCAMP2  
MPI  
SCAMP5  
PTPN9  
IMP3  
SNX33  
CSPG4  
RCN2  
LINGO1  
PSMA4  
CHRNA5  
SLC28A1  
CRTC3  
MAN2A2  
IGF1R  
CEACAM6  
DMRTC2  
LOC390937  
KCNN4  
LYPD5  
PVR  
GEMIN7  
NOVA2  
IGFL1  
CALM3  
FKRP  
DHX34  
PLA2G4C  
FLT3LG  
RPL13A  
KLK2  
KLK9  
SIGLEC5  
ZNF836  
PRKCG  
TARM1  
FBXO48  
ANTXR1  
MXD1  
TIA1  
NOTO  
SMYD5  
MOB1A  
RTKN  
MRPL35  
RMND5A  
CD8B  
LOC100509620

DUSP2  
SOWAHC  
MALL  
BCL2L11  
TTL  
SCTR  
LYPD1  
SPOPL  
SKA1  
FECH  
KIAA1468  
CCDC102B  
CBLN2  
CNDP1  
ZNF407  
SALL3  
PTBP1  
ARID3A  
EFNA2  
PCSK4  
GADD45B  
AES  
CELF5  
DPP9  
VMAC  
MCOLN1  
RETN  
MARCH2  
ZNF414  
ZNF317  
PDE4A  
ATG4D  
QTRT1  
KANK2  
SWSAP1  
SHISA7  
ISOC2  
EPN1  
ZNF530  
ZNF134  
ZNF551  
TRIB3  
TMEM239  
ADAM33  
PROKR2  
HAO1  
BTBD3  
SEL1L2

CFAP61  
THBD  
ZNF337  
PDRG1  
PLAGL2  
SNTA1  
PXMP4  
CHMP4B  
RALY  
UQCC1  
PHF20  
SOGA1  
SAMHD1  
MANBAL  
NNAT  
VSTM2L  
TGM2  
ARHGAP40  
NUTM2B  
CCSER2  
TNKS2  
FGFBP3  
KIF11  
CEP55  
FRA10AC1  
FRAT2  
ENTPD7  
SCD  
SLF2  
ARMH3  
HPS6  
SUFU  
ARL3  
CNNM2  
CASP7  
PLEKHS1  
ADRB1  
ABLIM1  
FAM160B1  
EMX2  
PRLHR  
PLEKHA1  
FAM53B  
ADAM12  
RIC8A  
CDHR5  
CEND1  
ADAMTS6

COL4A3BP  
F2R  
DHFR  
VCAN  
ERAP1  
MAN2A1  
DCP2  
TRIM36  
PPIC  
PHAX  
PRRC1  
CTXN3  
IL13  
KIF3A  
CCNI2  
C5orf24  
PITX1  
FAM13B  
PSD2  
NDUFA2  
TEAD4  
LTBR  
CLECL1  
CLEC1B  
CREBL2  
EMP1  
H2AFJ  
RERG  
ARNTL2  
MRPS35  
SINHCAF  
FGD4  
ALG10B  
IRAK4  
SLC48A1  
ZNF641  
CCNT1  
RND1  
RHEBL1  
SMARCD1  
GPD1  
METTL7A  
LETMD1  
SEC16B  
ANGPTL1  
FAM20B  
LHX4  
LAMC2



NMNAT2  
RGL1  
EDEM3  
RNF2  
ODR4  
B3GALT2  
RABIF  
KISS1  
SLC26A9  
RAB7B  
IL19  
PIGR  
FAM177B  
FBXO28  
WDR26  
ENAH  
CDC42BPA  
TRIM11  
TRIM17  
RAB4A  
TSNAX  
DISC1  
SLC35F3  
HS6ST3  
ARHGEF7  
F7  
TFDP1  
RNASE6  
SLC39A2  
TPPP2  
RNASE13  
CHD8  
SLC7A7  
MRPL52  
DHRS4  
NOP9  
CMA1  
NFKBIA  
DNAAF2  
ARF6  
TRIM9  
AP5M1  
MNAT1  
TYW3  
SLC44A5  
GIPC2  
PTGFR  
ADGRL2

LPAR3  
SH3GLB1  
GBP1  
LRRC8B  
LRRC8C  
RPAP2  
EVI5  
AGL  
GPSM2  
SARS  
PSMA5  
GSTM3  
CSF1  
AHCYL1  
STRIP1  
PIFO  
PTPN22  
CD58  
TTF2  
LOC105371242  
C1orf54  
ARNT  
CDC42SE1  
TNFAIP8L2-SCNM1  
LYSMD1  
SCNM1  
TMOD4  
CACNG1  
PRKAR1A  
CDC42EP4  
KIF19  
SMIM6  
UNK  
CDK3  
SRSF2  
USP36  
TIMP2  
ENGASE  
BAIAP2  
TMEM105  
FAAP100  
CENPX  
FOXK2  
THOC1  
AKAIN1  
GNAL  
ANKRD62  
GREB1L

RIOK3  
ZNF521  
DSC1  
MAPRE2  
RPRD1A  
HDHD2  
SMAD7  
SAMD5  
GINM1  
LRP11  
IYD  
ESR1  
IPCEF1  
SNX9  
SYNJ2  
TULP4  
AFDN  
FSCN1  
PMS2  
RAPGEF5  
JAZF1  
WIPF3  
SCRN1  
KIAA0895  
INHBA  
UBE2D4  
SPDYE1  
POLM  
NPC1L1  
PURB  
TNS3  
KMO  
EXO1  
KIF26B  
ZNF496  
KLF11  
LPIN1  
FAM49A  
SMC6  
NT5C1B  
RHOB  
LDAH  
CENPO  
SELENOI  
KCNK3  
FNDC4  
ZNF512  
PPP1CB

CLIP4  
YIPF4  
STRN  
GPATCH11  
SRSF7  
ARHGEF33  
SLC8A1  
LRPPRC  
PPM1B  
NRXN1  
PNPT1  
XPO1  
OTX1  
SLC1A4  
AKR1C4  
ITIH5  
USP6NL  
PROSER2  
UPF2  
CDC123  
TMEM236  
RAB18  
ARHGAP12  
ZNF365  
MYPN  
EIF4EBP2  
MRPS16  
MSS51  
CAMK2G  
JPH2  
OSER1  
SEMG2  
SYS1  
EPPIN-WFDC6  
EPPIN  
WFDC11  
WFDC3  
MMP9  
ZNF334  
CBLN4  
FAM210B  
RBM38  
VAPB  
GNAS  
PPP1R3D  
DIDO1  
KCNQ2  
SMIM11B

LOC102723451  
LOC388813  
CHODL  
APP  
MAP3K7CL  
SMIM11A  
C21orf140  
CLIC6  
DYRK1A  
ETS2  
BACE2  
RIPK4  
TRAPPC10  
LRRC3  
KRTAP10-1  
NSUN7  
GABRG1  
OCIAD1  
RASL11B  
AMBN  
RUFY3  
CXCL8  
CXCL1  
CXCL13  
SNCA  
C4orf54  
ELOVL6  
AP1AR  
NEUROG2  
RPS3  
GDPD5  
TSKU  
KCTD21  
PCF11  
CCDC81  
FAT3  
SRSF8  
CNTN5  
TRPC6  
DCUN1D5  
SLN  
SDHD  
ZW10  
ZPR1  
UBE4A  
TMEM25  
DDX6  
DPAGT1

GRIK4  
CLMP  
PATE3  
KIRREL3  
TP53AIP1  
BARX2  
ADAMTS15  
SNX19  
MCUR1  
CD83  
FAM8A1  
MBOAT1  
SCGN  
SLC17A2  
TRIM39  
PPP1R10  
TCF19  
STK19  
TAP2  
HLA-DMB  
BAK1  
TAF11  
TEAD3  
CMTR1  
CCDC167  
ZFAND3  
SAYSD1  
APOBEC2  
TREML2  
TREM1  
TAF8  
C6orf132  
CCDC180  
HEMGN  
NIPSNAP3B  
SLC44A1  
C9orf152  
MUSK  
KIAA0368  
SNX30  
ALAD  
RGS3  
TMEM268  
GOLGA1  
ZBTB43  
NAIF1  
TBC1D13  
SURF6

TPRN  
ZCCHC17  
FABP3  
PEF1  
IQCC  
BSDC1  
RBBP4  
KIAA1522  
AZIN2  
GJB3  
ADPRHL2  
YRDC  
SF3A3  
EXO5  
ELOVL1  
IPO13  
ATP6V0B  
LRRC41  
TRABD2B  
SSBP3  
PARS2  
NFIA  
KANK4  
LEPROT  
TCTEX1D1  
FBXW9  
RAD23A  
NFIX  
STX10  
PRKACA  
SYDE1  
BRD4  
TPM4  
FAM32A  
C19orf44  
DDA1  
MVB12A  
MAST3  
PGPEP1  
TMEM59L  
HAPLN4  
ZNF486  
ZNF429  
CHST8  
KIAA0355  
SCGB2B2  
PSENN  
PROSER3

ZNF566  
ZNF569  
ZNF793  
ZNF780B  
ORC4  
RND3  
TNFAIP6  
LY75-CD302  
B3GALT1  
G6PC2  
ABCB1  
PHOSPHO2-KLHL23  
KLHL23  
GORASP2  
ITGA6  
RAPGEF4  
HOXD10  
HOXD1  
CERKL  
NEUROD1  
WDR75  
GLS  
ANKRD44  
COQ10B  
ORC2  
FAM126B  
ALS2CR12  
ICA1L  
CYP20A1  
PARD3B  
CCNYL1  
CPS1  
ARPC2  
CNOT9  
ZNF142  
WNT10A  
CTSD  
ART5  
OR51E2  
SMPD1  
SYT9  
CYB5R2  
IPO7  
AMPD3  
RNF141  
LDHAL6A  
TMEM86A  
CSRP3



NAV2  
PRMT3  
FSHB  
DNAJC24  
IMMP1L  
PAX6  
HIPK3  
PAMR1  
LDLRAD3  
EXT2  
TSPAN18  
DDB2  
FAM180B  
TRIM48  
ZNF689  
ZNF629  
ZNF720  
VPS35  
N4BP1  
TOX3  
IRX6  
BEAN1  
TERB1  
CBFB  
NOL3  
KIAA0895L  
DPEP2NB  
SLC7A6  
CDH3  
HAS3  
COG8  
NFAT5  
DDX19B  
IST1  
ADAT1  
WVOX  
RPL13  
FANCA  
SPIRE2  
PRDM7  
VPS53  
FAM57A  
PKHD1  
TRAM2  
LRRC1  
RIMS1  
SH3BGRL2  
ELOVL4

PNRC1  
GPR63  
TSTD3  
CD24  
SLC16A10  
HS3ST5  
TSPYL1  
FABP7  
HEY2  
HINT3  
SAMD3  
EYA4  
ABRACL  
VTA1  
EPM2A  
IRF5  
NRF1  
UBE2H  
CHCHD3  
CNOT4  
DENND2A  
WEE2  
CTAGE4  
ARHGEF5  
NOBOX  
ZNF212  
WDR86  
DPP6  
INSIG1  
CNPY1  
RNF32  
PRR23D1  
PRR23D2  
NAT1  
TNFRSF10D  
DPYSL2  
ZNF395  
KIF13B  
PHC3  
SLC7A14  
ECT2  
SOX2  
KLHL6  
THPO  
ADIPOQ  
TP63  
OSTN  
CCDC50

ATP13A4  
LRCH3  
LETM1  
POLN  
NSG1  
STX18  
TRMT44  
ZNF518B  
CPEB2  
MED28  
DCAF16  
CCDC149  
PI4K2B  
RBPJ  
KLHL5  
KLB  
SMIM14  
LOC102723502  
C16orf91  
MRPS34  
PDPK1  
HCFC1R1  
MTRNR2L4  
SRL  
SHISA9  
TMC5  
GDE1  
CCP110  
METTL9  
USP31  
SCNN1G  
MAZ  
SEZ6L2  
SEPHS2  
TMEM248  
AUTS2  
BCL7B  
VPS37D  
CLDN4  
ANKIB1  
CALCR  
CYP3A4  
LAMTOR4  
GAL3ST4  
SERPINE1  
IFRD1  
CAV2  
KCND2

ING3  
CPED1  
WNT16  
SYTL4  
TMEM35A  
PLP1  
VSIG1  
NXT2  
CHRD1  
LRCH2  
IL13RA1  
ZCCHC12  
CXorf56  
XIAP  
SH2D1A  
SASH3  
ARHGAP36  
IGSF1  
ZNF449  
RBMX  
LDOC1  
MAGEC1  
ZNF185  
MAGEA1  
MECP2  
PRY2  
PRY  
SCLT1  
C4orf33  
EDNRA  
CLCN3  
CDKN2AIP  
ENPP6  
SLC25A4  
SNX25  
CCDC110  
TERT  
IRX1  
C1QTNF3  
SPEF2  
IL7R  
EGFLAM  
RICTOR  
SELENOP  
PARP8  
MOCS2  
RAB3C  
PDE4D

RAD51B  
ERH  
CCDC177  
SRSF5  
TTC9  
DNAL1  
VRTN  
PROX2  
JDP2  
GTF2A1  
STON2  
KCNK10  
KCNK13  
UNC79  
SYNE3  
GSKIP  
DLK1  
TRAF3  
CLBA1  
GABRG3  
KLF13  
PGBD4  
DISP2  
CHST14  
RMDN3  
RTF1  
PLA2G4F  
MAF1  
C8orf82  
ZNF250  
CBWD1  
DMRT3  
RIC1  
ERMP1  
MOB3B  
TAF1L  
NFX1  
AQP7  
UBAP1  
CNTFR  
DNAJB5  
CD72  
GLIPR2  
TRMT10B  
SHB  
FAM122A  
KLF9  
TLE4

SLC28A3  
ZCCHC6  
IPPK  
BICD2  
FAM120AOS

---

ANEXO B - Lista gerada dos possíveis alvos para cada ferramenta de predição para o miR-1246 e interseção dos 118 genes alvos em comum às três ferramentas de predição de alvos.

<b>TargetScan 7.2</b>	<b>miRDB</b>	<b>miRWalk 3.0</b>	<b>Interseção</b>
FAM169B	FAM53C	NPVF	ZFP69B
GSG1L	C12orf71	RPGRIP1L	FAM53C
ZNF23	GLRB	SGCZ	FUT9
ZNF267	LENEP	KRT82	GLRB
ZNF83	FPGT	DRAM1	DMRT2
MEIS3	CREBL2	CLINT1	C15orf53
ZFP69B	QTRT2	RBM19	TNFRSF8
FAM53C	SLC12A2	WSB2	DENND2D
C12orf71	PLEKHB2	RNF122	METTL3
ZNF528	ANTXR2	ANK1	ADAT2
FUT9	MRPS14	RHO	CCNG2
ESM1	SCN3A	C3orf33	MSR1
ZNF273	ZNF425	GNAI2	REPS2
GLRB	RTKN2	RYBP	DYNC111
DSCC1	HECTD2	OR3A1	NHLH2
VIM	ANKDD1B	FLII	DUSP18
RQCD1	SEPHS1	POLDIP2	NDFIP1
TTC29	ISCA1	FAM222B	ZNF680
GNGT2	ADAT2	LUZP1	SKIL
EFHC2	COL6A6	CD6	DCX
SMCO1	MIER1	MAGIX	ZNF425
ZNF566	NDFIP1	EFTUD2	HECTD2
CCDC178	ATP2B1	HOXB3	CALM2
ZNF845	DYNC111	GATAD2B	GMNC
GLIPR1L1	MYOT	MEX3A	PLEKHB2
TRIM17	ELF5	KCNJ10	ZFP36L1
CREBL2	FAM45A	CASQ1	MIER3
OGN	TBCK	BNC1	KCNH8
DMRT2	KLHL14	MALL	LAMP2
PRPF18	KDM5A	ZFR2	KIAA0895
NFE2L3	EIF2AK3	ERBIN	SIAH3
SPAM1	PANX1	PPFIBP1	TCN1
RBM45	OPRM1	ABL2	CALB1
C15orf53	CNOT9	TMEM63A	LZTFL1
FKBP1C	ZNF888	TTLL7	IYD
PCBP2	TNFRSF8	ZNHIT6	PTAR1
TSACC	C15orf53	FAM212B	CHST9
MYOT	GMFB	PRKAR1A	CPLX2
CDO1	SORBS2	DSC3	DUSP3
HIST2H4B	HLF	ZSCAN30	PRLR
TNFRSF8	REPS2	PHF14	SLA
LAX1	DYRK1A	FAM228B	FAXC
DENND2D	HTR5A	ACBD5	HCCS
C19orf82	CEP126	GRIK1	ESRRG

ZNF627	ADAM22	KYAT1	PAPOLG
METTL3	TAF9B	S100PBP	DKC1
ZSCAN31	CDO1	DMBX1	TMEM33
ANKDD1B	RPL36A	TMEM61	PTGER3
ADAT2	LYPD1	PRKAA2	SCN3A
CCNG2	DUSP18	NWD1	WASF3
ZNF655	GPR85	ZNF91	PREX2
MSR1	ESM1	CD28	SRPK2
ARFIP1	ACE2	KIAA1549L	TMTC3
PMP2	DLG1	VAT1L	ZCCHC14
DUSP9	SLC38A2	ECHDC1	RAD9B
AL353791.1	SHISA9	ADAT2	SEPHS1
AC093802.1	MIER3	CYREN	SEPT14
HS3ST1	RAB14	CUL1	BCL2L2
C22orf42	DDX3X	PPP1R3B	HLF
RP11-181C3.1	SCEL	MSR1	TET2
FAM151B	ZCCHC14	NRG1	ANTXR2
FLG2	SGO1	IMPDH1	XG
FKBP1A	ZNF518B	TRIM2	PXK
REPS2	PSD3	GPX8	FGF14
RP11-552114.1	TTC14	LRRC14	NRP2
BEND7	DUSP9	ADGRL3	PSD3
MIS18A	GRIA1	PCYT1B	VPS53
ZNF502	DMRT2	KRT74	NRG4
C17orf80	TNKS2	PTPRR	COL6A6
FAM153B	NFE2L3	ADTRP	METAP2
ZNF124	SYT16	RIMBP2	THRB
DYNC111	ZSCAN31	STARD13	SCEL
CYSTM1	ABI1	LCP1	SORBS2
ZNF225	SYN2	UNC5D	MARCH6
FAM45A	SMIM10L1	RNF170	MBNL3
CRADD	CALB1	TRAM1	SEMA6A
GDF2	TMEM33	KCNQ3	EDA
ZNF823	EML5	TMCC1	RASAL2
ZNF224	SLC28A3	B3GALNT1	ZNF514
CGRRF1	SORL1	SLC6A20	PSMA5
RTKN2	SLITRK4	CCDC51	FPGT
KRTAP19-1	ALDH7A1	AP2B1	STARD13
NHLH2	GOLGA1	CACNG2	MALT1
RP11-386G21.1	SLA	RERE	KDM5A
LUZP2	FGF14	SYF2	ERBB4
ZNF808	PXK	DTX4	ATRN
YAF2	ZNF267	CD5	RPS6KA6
DUSP18	HS3ST1	PGAP3	LRRC15
FAM214A	SDHC	SOST	AMMECR1
HIGD1A	BHLHE41	VGLL4	KLF8
ZNF420	UGGT1	KCNN3	CRIM1
CTD-2054N24.2	DENND2D	TRABD2A	OSBPL6



GLS2	TSTD2	TMEM150A	ARHGEF26
NDFIP1	OSBPL6	DPP10	GALNT15
ZSCAN29	SRPK2	TTLL9	EML5
EPC2	PSMA5	PCSK1	BACH2
AQP1	IFIT5	RGMB	PLEKHG2
FAM104A	CKS2	PRKAG1	ELMOD2
ZNF680	MAFK	DHH	ZXDB
SKIL	NUP153	C1orf21	RDX
CLEC4C	GAREM1	TAF5L	DLG1
LHFPL3	SGIP1	ENSA	SPATA6
ELF5	MIS18A	CELF3	UGGT1
MUT	C1orf141	DLGAP1	FMNL3
SPA17	ZBTB1	PAPOLB	LRP6
SLC35C1	PRPF18	OSBPL3	IP6K1
MSRB1	C1orf52	GHRHR	ANAPC16
CLVS1	TET2	ARL5B	PHC3
SYT16	TSPAN31	EIF4EBP2	GPR180
PLBD2	ZNF254	SULF2	ENTPD7
CCER1	FAXC	PTGIS	SEC63
DCX	STYX	ATP9A	ATF6
ZNF425	MSR1	BMPR1B	FZD5
BRCC3	MPZ	RPS10-NUDT3	LYPD1
ZNF561	CTNND2	MYCL	PCDHA9
AC022431.2	MALT1	WDR78	CADM1
TTPAL	ZNF816	ZNF93	ARHGAP29
ZNF30	ZNF697	ZNF461	CERS5
ZNF431	CFTR	ZEB2	
WDR77	BACH2	HBB	
HECTD2	ZBTB21	CTCF	
EIF4E	IP6K1	RSPO3	
CALM2	SIX4	FNDC3B	
CFTR	ARFIP1	KCNMB2	
FAM98A	PRRG4	ZMAT3	
INSIG1	KIAA0825	GP5	
FOXA2	APH1B	NCBP2	
RP11-664D7.4	PITPNC1	LMLN	
NDUFV3	GLS2	GSG1L	
AC002472.13	THRB	ZNF680	
DNAJC12	DCX	SLC25A13	
GOLT1B	ATXN7L3	BCAP29	
GMNC	ARHGAP29	LONRF3	
FAM13B	KCNH8	ANKH	
RGS7BP	UBE2G1	NPR3	
RBBP9	CLEC4C	TTC33	
PLEKHB2	MRPS18C	FLVCR2	
CLLU1	GPM6B	CPSF2	
NRXN1	SKIL	SMU1	
RWDD4	TRIM17	DDX51	

AASDHPPT	FMNL3	DCLK1
MED22	ZNF28	RAB11FIP1
B9D1	ERBB4	COL14A1
PYGO1	SH3TC2	HPS4
ZFP36L1	GSK3B	CRTAP
EHF	FERMT2	IL6R
MIER3	GYG2	GOLGA7B
EPYC	ZNF845	BNIPL
	PALM2-	
ZNF697	AKAP2	PREPL
KCNH8	SLC16A7	HRH3
UBXN2B	AKAP2	EIF4E
RP11-73M18.2	TBC1D4	PDGFD
ZDHHC20	LAX1	VPS53
ATF1	MARCH6	LGSN
ZNF41	LY75	BCL11A
CR769776.1	IL20RA	BTG1
NAT8	ARSJ	SLC28A1
LAMP2	CCNG2	BAK1
MRI1	MMUT	SORBS3
KIAA0895	TMEM184A	MMD2
TBX20	PIK3C2A	SMAGP
HTN1	ARHGAP24	SLC4A8
HOPX	BTNL9	KRT77
TMEM218	SFTPA1	ATF7
ZNF33A	AXIN2	HOXC11
PPP2CB	HCCS	HOXC10
SIAH3	PREX2	HOXC8
GPR139	SLC35C1	TESPA1
TCN1	CDKN2AIP	ERBB3
KLHL14	CYSTM1	CNPY2
ISCA1	THSD7A	RBMS2
AL603965.1	NRG4	ZBTB39
AL591684.1	CFAP61	ARHGEF25
ARL4C	AFF3	AGAP2
ZNF816	BEND7	MARCH9
C1D	SMCO1	CTDSP2
NDC80	CTSC	ATP23
MAP3K13	ZNF761	TBC1D30
RHOJ	BRWD1	HMGA2
CXorf27	WDR72	IRAK3
AC115618.1	CCDC178	CAND1
AP1S3	PIP4K2A	MDM2
PRELID2	CLASP1	KCNMB4
SLC28A3	C4orf3	RAB21
BPIFA1	ZNF714	ATXN7L3B
VPS45	WASF3	KRR1
GPR26	ZNF566	LIN7A

LYAR	MAP3K13	MGAT4C
PTH	TAB3	KITLG
FIGF	DKC1	DCN
TMEM130	VPS45	NDUFA12
CT62	FRK	METAP2
MC2R	GIGYF2	HAL
C3orf36	NHLH2	STAB2
ZNF814	DMAC1	RIC8B
FAM180A	AMMECR1	WSCD2
RCAN3	AUTS2	SLC25A2
FAM71C	ERO1B	KIAA0141
CLEC5A	PRR27	NDFIP1
MTRNR2L7	PAPOLG	SPRY4
C20orf26	STXBP5	FGF1
NCALD	ZNF570	C5orf46
ERO1LB	CRIM1	CSNK1A1
MCCC2	PCSK6	TCOF1
ACBD3	RAB22A	CD74
FHL5	RDX	MYOZ3
MITF	EPC2	MRPL22
JMJD6	GIMAP8	ADAM19
DYRK1A	C17orf80	EBF1
NCAPH	USP25	CCNJL
RPGR	FZD5	ATP10B
CALB1	TMEM132B	UBTD2
PIP4K2A	RANBP1	NEURL1B
ZNF860	GOLPH3L	NKX2-5
TMEM253	CPLX2	CPLX2
PGBD4	TMEM132C	ZNF346
SLC18A2	MOB4	ADAMTS2
ZKSCAN8	FKBP1A	MGAT1
DIO2	CBX5	MYLK4
DLGAP1	LCOR	CDYL
PRRG1	GMNC	NRN1
SH3GL2	FBXO33	SSR1
FAM122B	NPFFR2	TXNDC5
HAPLN1	ERICH3	NEDD9
		TBC1D7-
LZTFL1	ZNF547	LOC100130357
TGM4	MED23	CMKLR1
RPE	NEGR1	SSH1
PRL	PTGER3	SVOP
RAP2C	SLC25A21	ANAPC7
GAS1	SPA17	RAD9B
ATP6V1G3	STARD13	ATXN2
C4orf26	SEMA6A	TRAFD1
MREG	CHST9	TPCN1
CFHR5	SPTY2D1	FBXO21

GDE1	ESRRG	NOS1
AC145676.2	FUT9	PRKAB1
URAD	DSCC1	GATC
B3GAT2	PSIP1	UNC119B
FAM8A1	ZNF431	P2RX7
IYD	LRRC15	KDM2B
PTAR1	AFAP1L1	MLXIP
FAM155A	MARK1	B3GNT4
EHD3	GALNT15	SBNO1
RP11-192H23.4	ZC3H10	RILPL1
RNF182	VPS53	RAN
CHST9	GDF2	ZNF26
OLFML2B	NRP2	ZNF84
RSPH3	OLFML2B	GJB6
C6orf201	CEP89	AMER2
ZNF321P	MCCC2	ATP8A2
C1orf27	ZNF502	WASF3
KIAA0196	ZFP69B	POLR1D
ZNF24	PCM1	CDX2
GRHL1	ZNF611	UBL3
EID1	ANKFY1	USPL1
STATH	ZDHHC20	N4BP2L1
TGIF2LY	NT5E	SERTM1
GCFC2	CDH2	SMAD9
TMEM261	PCBP2	FOXO1
AXIN2	TMTC3	DNAJC15
SHISA9	RASAL2	SLC25A30
ANKEF1	ZNF680	SIAH3
SOCS4	QKI	LRCH1
GCLM	ZNF426	FNDC3A
RPF2	GTF2I	CCDC70
HIST1H4H	RPS6KA6	NEK5
LRFN5	CFHR5	ADGRA2
DNAJB14	FSTL5	ADRB3
AKAP2	CEP104	BAG4
AKAP5	TCN1	LETM2
ZNF415	KLC1	FGFR1
NCOA7	ATP13A3	PLEKHA2
IQCA1	CDC73	NKX6-3
HIST1H3F	MEX3C	PLAT
FAM167A	PPP2CB	IKBKB
RNF39	HHAT	HOOK3
EREG	KCNAB1	PPDPFL
UBE2G1	RBM45	ST18
CPLX2	EDA	CA8
DUSP3	XK	ASPH
PRLR	DYNLL1	CRH
ZNF85	SETDB2	PREX2

SLC24A5	METTL3	TPD52
BTC	GPR139	ZNF704
METAP1D	PTH	CA1
CTXN3	EXOSC9	PSKH2
SLCO3A1	ERCC4	ATP6V0D2
TSTD2	GUCY1A1	RIPK2
C10orf129	CLPX	RUNX1T1
KIAA0355	PHC3	PDP1
F8A2	MATN2	VIRMA
F8A1	SCN1B	CCNE2
C11orf44	XG	TP53INP1
F8A3	SOCS4	GDF6
	ZNF816-	
GREM1	ZNF321P	SDC2
ALS2CR11	PRICKLE2	NCALD
HHAT	BBOF1	RRM2B
DDI1	NDUFA5	ANGPT1
ZNF583	LAMP2	RSPO2
IGJ	HCN3	TRPS1
NARS2	MARCH1	FAM83A
SLA	ENTPD7	HHLA1
KDEL3	ATF6	SLA
HTR5A-AS1	ARHGEF26	ST3GAL1
PALM2-AKAP2	PRLR	ZFAT
OR11A1	TMEM130	ARC
ZFP42	VCPIP1	PSCA
ZNF230	TRPM1	NXPE3
PARK7	ONECUT2	ALCAM
FAXC	ZNF808	BBX
XK	PHLDA1	NECTIN3
TPD52	PTAR1	SLC9C1
BHLHE41	GIT2	CCDC80
RPL31	SH2B3	SPICE1
AC093677.1	DOCK7	SIDT1
RNF141	CTXN3	TIGIT
CEP89	CD44	ZBTB20
AC069547.1	LRP6	IGSF11
CASP14	CXorf40A	ADPRH
SLAIN1	FAM71C	STXBP5L
SNRNP48	MGME1	EAF2
ESR2	SEC63	SLC15A2
KCNJ6	TEAD1	ILDR1
HCCS	GPATCH11	CD86
CCDC176	LHFPL3	KPNA1
FSTL5	DERA	PARP9
TRDMT1	NEK7	UMPS
SLC22A16	PARP14	HEG1
GPATCH11	RORA	SLC12A8

NUDT4	TMEM255A	RAB7A
ZIC3	FAM214A	PLXND1
CKS2	AFG1L	KY
FOXD4L6	YAF2	ARMC8
KTI12	TUSC3	NME9
ESRRG	ATRN	CEP70
SS18L2	SRSF8	SPSB4
FOXD4L3	METTTL25	RASA2
ARL5A	CLEC5A	TRPC1
PAPOLG	CADM2	PAQR9
SFTPA1	KIAA0895	SLC9A9
PLEKHO2	ANAPC16	ZIC1
FLJ20373	TTC29	CPA3
ASPA	SNRNP48	TM4SF18
TBCA	FAM151B	RNF13
SCN3B	ELMOD2	SELENOT
NUPR1L	CD36	CLRN1
DKC1	ITGA1	PLCH1
MMP8	CALM2	ARL14
AC026703.1	SLAIN1	PPM1L
GOLGA1	ANTXR1	ACVR2B
MARCH1	PROM1	SCN11A
TMEM33	TICAM2	WDR48
PTGER3	CHN2	XIRP1
CALHM2	MYO16	ENTPD3
ZNF17	DRP2	ZNF619
ZNF726	PCDHA9	TRAK1
COLCA1	MBNL3	SNRK
MPZ	PRKCE	ANO10
STARD4	PLEKHG2	ZNF445
AL953854.2	CRADD	ZNF660
ARNTL	PEAK1	KIAA1143
ZNF664	JAM2	CDCP1
SSPN	PTCH1	LRRC2
SCN3A	TMED7- TICAM2	PRSS42
RPS15A	MAN1A1	KLHL18
TUBGCP3	TACC1	PFKFB4
RWDD2A	DTNB	SLC26A6
C5orf64	METAP2	NICN1
ZC3H10	MBOAT2	IP6K1
ALG10B	GPR180	CAMKV
ZNF254	ZFP36L1	GNAT1
GMFB	IYD	C3orf18
WASF3	BRCA1	CISH
MOB4	ZNF514	DOCK3
PPEF2	BCAM	RBM15B
PREX2	CADM1	GLYCTK

ZNF256	HOPX	NEK4
HELLS	UCP2	ITIH3
SDHA	SIAH3	TKT
PRRG4	ADAMTS6	IL17RB
HFE2	SMG7	WNT5A
RAB18	POLR2M	SPATA12
MTRNR2L5	CMTM6	ASB14
ZCCHC6	ZC3H12C	KCTD6
TLL1	CFLAR	FAM107A
ZNF701	LZTFL1	SUCLG2
LSMEM2	GCOM1	MDFIC2
SRPK2	PRELID2	EIF4E3
TMTC3	KLF8	ROBO2
ARF1	RAVER2	RIOX2
FRK	TRMT9B	TLCD2
ZNF250	ZXDB	SMG6
DUS4L	DUSP3	MNT
PREP	SPATA6	NCBP3
SRRT	ENDOV	ATP2A3
RPS17	ZNF701	VMO1
UFL1	BCL2L2	SLC25A11
FAM183B	EIF4A1	SLC25A35
ZNF28	PMP2	PIK3R5
RPS17L	ZSCAN26	GLP2R
DLX4	SEPT14	GAS7
MICALCL	RAD9B	PIRT
ZCCHC14	SCN1A	LRRRC75A
RAD9B	KCNS3	MPRIP
GSK3B	GNAO1	TOM1L2
SEPHS1	FAM20B	SLC47A1
SLC12A2	CERS5	KCNJ12
USP10		LYRM9
RNF125		MYO18A
MINPP1		CRYBA1
PAICS		TAOK1
NEK5		CPD
GPR12		RHBDL3
PARM1		SLFN13
HIST1H2AC		PEX12
PLGLB2		CCL3
KAT2B		SYNRG
PLGLB1		GAB4
CADM2		ADA2
C10orf90		CECR2
SEPT14		CRKL
RAVER2		GRK3
RNF11		TTC28
RFX4		MTFP1

AP3B2	SEC14L6
TAF15	PRR14L
NID1	YWHAH
NOXRED1	SLC5A1
SLC35B4	APOL6
NEK7	RBFOX2
NAT2	TXN2
CDC25A	FOXRED2
ZNF770	TMPRSS6
USO1	SSTR3
BCL2L2	PICK1
C10orf11	MAFF
	LOC400927-
SGK494	CSNK1E
ST8SIA6	FAM227A
KPNA5	SYNGR1
PIK3C2A	TOB2
SLC7A14	SEPT3
RINL	NFAM1
HSPE1-MOB4	PHF21B
BMP2	KIAA0930
RAD1	PPARA
LUM	TTC38
IFIT5	PEX10
KLRC4	KCNAB2
ZIM3	ICMT
EFTUD1	TNFRSF9
CCDC88A	SPSB1
RUFY4	LZIC
CLEC6A	UBE4B
PCDHB5	KIF1B
TMEM184A	TNFRSF8
CNOT11	PDPN
TMEM123	RCC2
ATOX1	PLA2G2F
HLF	LDLRAD2
C1orf141	CDC42
UNC13D	ZNF436
MFAP1	GALE
SLC25A48	HMGCL
TET2	SRSF10
TNFSF10	TMEM50A
PSORS1C2	DHDDS
C1orf162	HMGN2
SIGLEC14	GPR3
FKTN	EYA3
GDF11	DNAJC8
ADSS	LAPTM5



PRSS42	LRRC55
RGS6	P2RX3
NDUFA5	YPEL4
GKAP1	TCN1
LATS2	SYT7
ERCC4	MYRF
RP11-17M16.1	INTS5
ANTXR2	POLR2G
MSN	CHRM1
C17orf102	HRASLS5
XG	FKBP2
EIF4A1	MEN1
TNFSF18	EIF1AD
GMCL1	ZDHHC24
TGFA	MRGPRF
USP46	ANO1
ATG12	FAM86C1
ONECUT2	IL18BP
SC5D	LRTOMT
TMEM170B	PPME1
ZNF70	PGM2L1
GIGYF2	KCNE3
KCNAB1	XRRA1
VPS52	ARSA
HSPBAP1	PLCXD1
DAZ4	CRLF2
ANKFY1	P2RY8
PPP1R3C	XG
RORA	MXRA5
PROM1	TLR7
TBC1D4	TRAPPC2
PWWP2A	TXLNG
PSIP1	REPS2
PXK	RS1
GYG2	RPS6KA3
PIP5K1B	MAGEB3
IP6K2	GK
GOLPH3L	PRRG1
ALG10	CYBB
SETDB2	USP9X
SLC6A2	CASK
GPR161	CXorf36
CLINT1	RBM3
MAT2B	TIMM17B
C2orf68	TFE3
FLJ30594	CLCN5
NECAB2	IQSEC2
RS1	SMC1A

LILRA4	KLF8
PITPNM1	ARHGEF9
GDF10	MSN
FAM127C	OPHN1
RAB31	FAM155B
TMEM132D	IGBP1
EFHB	SNX12
GRAMD1C	NHSL2
FRRS1L	RLIM
VAMP1	P2RY10
CAP2	BRWD3
FBXO3	RPS6KA6
BROX	APOOL
DHX33	SOCS7
FGF14	EPOP
ZNF227	CISD3
GTF2I	IKZF3
MAGEA12	MSL1
N6AMT2	RAPGEFL1
PA2G4	WIPF2
RCN1	IGFBP4
PHF23	CCR7
GRIN2B	KRT26
AC008267.1	KRT20
PCBD2	KRT23
AC079210.1	KRTAP3-3
QKI	KRTAP9-8
TICAM2	KCNH4
CMTM6	RETREG3
GTPBP8	AOC2
MBNL2	PTGES3L
PLEKHG7	CCDC43
FGF13	ARHGAP27
NTN4	MAPT
GYS2	ARL17A
ZNF681	MRPL10
RAD51AP1	SP6
MGARP	COPZ2
RANBP1	CALCOCO2
BMP5	ABI3
BEGAIN	LRRC59
THSD7A	EPN3
GADL1	MBTD1
MED4	STXBP4
DUSP14	AKAP1
PTPRA	CUEDC1
ZFP2	SRSF1
WAC	RNF43

FAM13A	MTMR4
MAGEA3	SKA2
WLS	TBX4
HCN3	TLK2
SERAC1	TANC2
DTL	DCAF7
CHN1	MAP3K3
NRP2	STRADA
TM4SF18	CCDC47
ZNF525	DDX42
ARHGEF38	FTSJ3
SLC25A1	GH2
CBX5	SCN4A
TAF9B	SLC23A3
PCDH19	CNPPD1
TMEM132C	RETREG2
SLC17A8	DNPEP
CHRM1	ASIC4
CBX3	WDFY1
PCBP1	NYAP2
CDH2	IRS1
DAZ3	COL4A4
SEPT7	AGFG1
PBX3	FBXO36
TAP2	SLC16A14
CD244	GPR55
MYL2	ARMC9
ADAM22	TEX44
RAD54B	ALPI
E2F8	ARL4C
ZC2HC1C	AGAP1
CCNY	RAMP1
FKBP11	HES6
FAM20B	ASB1
TMED7-TICAM2	GPC1
KIAA0040	SNED1
HHLA2	GRM7
GRIA1	CAV3
PPTC7	SRGAP3
UBASH3B	CIDEC
EXOSC9	ATP2B2
C1QL3	IQSEC1
AMPD3	NR2C2
ANKRD33	MRPS25
HRNR	RBSN
RAB22A	METTL6
ZFY	GALNT15
SESN1	DPH3

NHLRC2	TBC1D5
LIG4	KCNH8
DAZ2	THRB
TMEM221	STT3B
CTD-2368P22.1	GPD1L
EDN1	FBXL2
GNAO1	UBP1
AC008394.1	PDCD6IP
PSD3	CTDSPL
ZCCHC5	RORC
SLC7A4	LCE5A
FCRL3	SLC39A1
ATP6V0B	TPM3
GIMAP8	C1orf189
HOXD13	UBAP2L
VPS53	CHRNA2
RAD51L3-RFFL	ARHGEF2
CAV1	PMF1-BGLAP
TBC1D31	BGLAP
CAMK2G	MEF2D
ZNF134	NES
SEMA3A	HDGF
SYT14	SH2D2A
DCAF17	ARHGEF11
MAGEA2	CRP
IL7	ATP1A2
H2BFM	DCAF8
MAGEA2B	CD48
GRIK1	TOMM40L
ADAMTS8	FCGR3B
PRKCQ	ATF6
APOBEC3F	C1orf226
KIAA1456	RGS5
SERPIND1	FAM78B
TCF4	POGK
DACH1	ILDR2
AKAP6	POU2F1
C9	DPT
ATP13A3	F5
POU2F3	ANKRD45
ZC3H12B	ZBTB37
SRR	KIAA0040
TSGA10	TP53BP1
ZNF518B	HYPK
TXLNA	FRMD5
TRIM25	DUOX1
ACADL	SLC30A4
CREG2	TNFAIP8L3

ITGB6	TMOD2
ATXN7L3	ICE2
GSX1	TLN2
CYP19A1	CA12
DRP2	SNX1
BRCA1	CSNK1G1
POLR2M	SPG21
STAM2	RASL12
MIB1	MEGF11
SLC16A7	GRAMD2A
VKORC1L1	PARP6
TBCK	ADPGK
PGR	C15orf59
RP11-625H11.1	PML
TNFSF13B	STRA6
ZDHHC15	CYP11A1
LAMP3	ARID3B
ZNF787	CLK3
AC009365.3	RPP25
TMEM215	NRG4
ANGPTL1	SCAPER
ZNF772	CIB2
DAZ1	ANKRD34C
RUSC1	KIAA1024
ADRB1	CEMIP
DENND1C	STARD5
NRG4	SAXO2
STC1	NTRK3
DYNLL1	ACAN
GPR50	PLIN1
ACE2	CIB1
POLA1	CRTC3
FBXW8	MAN2A2
ACTBL2	ST8SIA2
PRR11	RGMA
ETF1	MCTP2
PLD1	TTC23
COL6A6	CCDC97
JAM2	CEACAM6
RNF168	ZNF223
BRI3BP	CKM
MRPL27	PPP1R13L
EXOSC10	FOSB
COX4I1	RTN2
ASCL2	OPA3
KLHL6	EML2
GAPT	MYPOP
ZNF347	CALM3

RWDD2B	FKRP
MCTP1	C5AR1
DDX42	ELSPBP1
ASRGL1	CYTH2
MAFK	FUT1
PXN	NUCB1
PERP	DKKL1
MXI1	SLC17A7
PCYT1A	KLK7
MCIDAS	ZNF766
SOX2	ZNF415
SLC31A1	ZNF347
TMEM126B	CACNG8
ISX	SPRED2
KCTD7	CNRIP1
PABPC4L	ANTXR1
RGL3	GFPT1
METAP2	ADD2
CA2	CD207
THRB	CYP26B1
PEAK1	EXOC6B
DRAM1	SMYD5
MTMR9	FBXO41
PTER	MOB1A
TSSK1B	HTRA2
NT5E	C2orf68
SMEK2	SFTPFB
KREMEN1	REEP1
PRNT	RPIA
MLANA	TRIM43
ERI3	CNNM4
SIAE	TSGA10
IDS	CHST10
ARPC5	RPL31
LSS	SLC9A2
MARCH8	POU3F3
PPP1R11	TGFBRAP1
DKFZP434E1119	LIMS1
ACAA1	EDAR
SCEL	RGPD6
SKP2	CHCHD5
ZNF470	PAX8
CENPH	PTPN4
FRMD6	GLI2
CD44	CYP27C1
RNF150	SFT2D3
NIPAL3	HS6ST1
NBEAL1	CFC1

ADIPOR2	FAM168B
HAL	SPOPL
CCDC38	GTDC1
SULT1C4	MYO5B
EBF1	SKA1
SGMS1	MAPK4
IQCK	DCC
AGL	C18orf54
RFFL	RAB27B
ITGA1	CCDC68
TEAD1	MALT1
POLR3B	CCBE1
POSTN	ZCCHC2
LYRM2	BCL2
SORBS2	CD226
PPAPDC2	SOCS6
ZNF799	ZADH2
CDH7	SMIM21
ZNF641	ZNF516
OPHN1	MBP
RGS17	HCN2
MARCH6	C19orf25
POU6F1	TIMM13
SULT1B1	DIRAS1
USP45	ZNF555
LRIT2	TLE2
ANO4	NFIC
ZNF587	PLIN5
IARS2	TNFAIP8L1
PLCXD3	FUT6
SLC24A2	MLLT1
AC140061.12	TNFSF14
PIRT	CLEC4G
RCBTB1	ZNF317
C21orf62	TYK2
KIAA1522	PDE4A
DSTYK	ELAVL3
CLOCK	RDH13
C20orf144	ZNF667
ING1	USP29
FLI1	DUXA
BEND4	ZNF549
RPGRIP1L	ZIK1
TPRG1L	ZNF154
AL590452.1	ZNF587
EFCAB13	ZSCAN18
TERF2IP	SRXN1
CDC73	ANGPT4

ANAPC1	SIRPB1
USP48	PDYN
SLC43A2	ZNF343
SPATA9	TMEM239
KRR1	TMX4
CDRT4	PLCB1
IRAK2	SEL1L2
SLC36A4	MACROD2
SEC22C	NAA20
ZKSCAN3	INSM1
FAR1	RALGAPA2
ONECUT1	FOXA2
GPALPP1	SYNDIG1
ZNF197	BCL2L1
C6orf211	PLAGL2
MAGEA1	CBFA2T2
ABHD14B	E2F1
ANKRD34C	PXMP4
GCSAML	CHMP4B
RSPO1	RALY
EIF2AK3	RBM12
STX16	EPB41L1
POLH	AAR2
VCPIP1	SLA2
GCLC	PPP1R16B
NAP1L6	ZHX3
TVP23B	PTPRT
FYB	RPS24
LEF1	ZMIZ1
REEP3	NRG3
MBNL3	C10orf99
PCDHB11	CDHR1
DOPEY2	LRIT2
MAGEA6	KLLN
ZNF143	ANKRD22
ICA1L	PCGF5
HCAR3	HECTD2
KIAA0391	SORBS1
NCAPG2	ZNF518A
SPOPL	OPALIN
CD58	TM9SF3
SEMA6D	PIK3AP1
PGM5	AVP11
SPCS2	HPSE2
C7orf76	CNNM1
CHCHD5	DNMBP
DIEXF	CWF19L1
FZD3	BLOC1S2



GCOM1	KCNIP2
EXOC6	SUFU
INIP	WBP1L
MEIS1	NT5C2
TM2D3	INA
QTRTD1	SH3PXD2A
KRT20	ITPRIP
GLDN	ADD3
HCAR2	ADRA2A
DIP2B	ACSL5
KIAA1598	HSPA12A
BTLA	SHTN1
SEMA6A	VAX1
FBXL3	EMX2
KCNS3	FAM204A
ENPEP	ATE1
TRPS1	TACC2
PTPN1	DMBT1
ZZZ3	IKZF5
STRADA	GPR26
METTL7A	CHST15
C2orf69	CTBP2
FSBP	TUBGCP2
WBP1L	SIRT3
CYP24A1	SLC25A22
PRIM2	DIMT1
CXCL13	CWC27
TVP23C-CDRT4	SV2C
CYP2C18	F2RL2
CCDC19	ZBED3
ZNF829	WDR41
EDA	BHMT
TLR4	SSBP2
NLRP3	EDIL3
ZNF570	GLRX
CCNB1IP1	FER
CCDC82	TRIM36
FAM111B	ATG12
UBXN10	PRDM6
PYROXD1	RAPGEF6
NPFFR1	ACSL6
SCP2	PDLIM4
GRAMD2	SLC22A4
UVRAG	KIF3A
KRAS	VDAC1
STYX	TCF7
CCSER2	JADE2
PARP14	SAR1B

DCLK1	PITX1
SCAF8	FAM53C
RASAL2	EGR1
NUPL1	PCDHA1
RNF4	PCDHA2
BTBD19	PCDHA3
ANKS3	PCDHA6
RPA3	PCDHA7
POU4F1	PCDHA9
ATG10	PCDHA10
SRGAP1	PCDHA11
NAMPT	PCDHA12
PCDH9	PCDHA13
RPP14	PCDHAC2
ZNF304	ITFG2
HDHD2	CCND2
HIST1H3E	TIGAR
EMC2	SCNN1A
ARHGAP24	VAMP1
MPP4	LPAR5
NRM	EMG1
HAUS6	FOXJ2
NPY2R	CLEC4D
TSPYL4	CLEC4E
GOLGA6L9	MFAP5
ATF3	OLR1
CISD1	ETV6
GUCY1A3	LRP6
ZNF19	BORCS5
UPP2	GRIN2B
PPP1R16B	MGST1
ABHD17C	LMO3
P2RY13	AEBP2
ZNF514	SLCO1A2
LDB2	PYROXD1
MMP16	GOLT1B
PURB	SOX5
DDI2	BCAT1
SLFN5	SSPN
TIPRL	TM7SF3
GOLGA8G	IPO8
DOCK1	ALG10
ANGPTL2	GXYLT1
DNAJC24	TWF1
PLAT	DBX2
FAM196B	ARID2
ITGAV	HDAC7
PI15	ZNF641

PLEKHA2	CCNT1
TLK2	FMNL3
ASB7	TMBIM6
FERMT2	BCDIN3D
AP005482.1	GPD1
CCNT2	LARP4
ZNF625	SLC11A2
IL6ST	ASTN1
MUC4	BRINP2
UBE2V1	RALGPS2
ZBTB41	SOAT1
PSMA5	DHX9
CLPX	APOBEC4
FPGT	ODR4
GOLGA8J	DENND1B
AC104472.1	LHX9
TMEM154	ATP6V1G3
ZNF585A	PKP1
FCRL4	NAV1
ZNF773	SYT2
TACC1	RABIF
SH3RF2	FMOD
SLCO1B3	PRELP
ZMYND11	ATP2B4
STARD13	MDM4
ZBTB14	NFASC
AOX1	CNTN2
PRKAG3	TMCC2
CD83	NUAK2
MCPH1	LEMD1
ERLIN2	MFSD4A
SPTSSA	NUCKS1
MUM1	RAB29
SLCO4C1	SLC41A1
AP3D1	SLC26A9
SLITRK5	RAB7B
MOB1B	KCNH1
AGMO	LPGAT1
ZNF550	PTPN14
SHPK	KCTD3
TACSTD2	RRP15
TRPV1	C1orf115
NPY4R	SUSD4
NXPE4	CAPN2
MEFV	WDR26
ARCN1	CNIH3
ACPL2	LBR
CADM4	JMJD4

AC074091.13	WNT9A
KIF15	PGBD5
PANX1	AGT
PRDM10	C1orf198
GOLGA6L4	NID1
APOBEC3C	ERO1B
NUS1	HEATR1
RP13-996F3.5	PCDH9
C9orf69	KLF12
PEG3	SLITRK6
GOLGA6L9	GPC5
GPD1L	GPR180
CLASP1	CLDN10
GLP2R	ZIC5
SAMD13	NALCN
C10orf67	FGF14
AP001579.1	SLC10A2
UCP2	FAM155A
PPP2R3A	CUL4A
HNRNPA1	SLC7A7
ADAMTS5	PSMB5
ZNF569	CDH24
FAM135B	SLC7A8
MACROD2	PPP1R3E
LMO2	SLC22A17
MTR	NRL
ALG2	PCK2
TMEM55A	NFATC4
C5orf22	CBLN3
ZNF611	FOXP1
BDP1	AP4S1
CHRNA4	HEATR5A
BRPF1	EGLN3
ST3GAL3	CFL2
XKR4	SSTR1
CLCN4	KLHL28
SENP1	RPS29
C5orf28	VCPKMT
NPAT	TRIM9
ARID3A	FRMD6
GOLGA8H	DDHD1
SLC5A7	FBXO34
GOLGA8R	PELI2
KCNB1	TMEM260
GOLGA8F	DAAM1
MYH11	GPR135
CDC42EP3	PPM1A
CDS1	TRMT5

MALT1	TMEM30B
BRWD1	WDR89
KDM5A	MTHFD1
GOLGA80	SLC44A5
MOB3A	SSX2IP
SPDYA	LPAR3
UNC5B	MCOLN3
ITGA5	LRRC8B
ERBB4	GFI1
ARMC10	TMED5
FOPNL	FNBP1L
GOLGA8I	BCAR3
GOLGA8K	EXTL2
SSUH2	VAV3
C4orf50	SLC25A24
CXXC4	AKNAD1
C11orf54	PSRC1
KLHL38	GNAI3
RCCD1	ALX3
NXPE3	PROK1
OSBPL3	CHI3L2
ANO3	PIFO
FAM46A	CTTNBP2NL
SRSF6	ST7L
NDUFA10	OLFML3
GOLGA8M	NRAS
KIAA1244	NHLH2
DCP2	VTCN1
AFF3	MAN1A2
TAB3	GDAP2
MOB1A	TBX15
SGCD	SEC22B
PRKAR1A	FCGR1B
ATRN	NBPF20
SERTAD2	LOC105371242
BTNL9	NBPF12
MAN2A2	PRKAB2
FIGN	FMO5
ABI1	LOC100996763
POC1A	MTMR11
IKZF5	MCL1
LEP	CTSK
KMO	SNX27
GRHL2	SLC16A6
EPAS1	CD300LB
ADH1B	NAT9
LMLN	TMEM104
MYO16	FADS6

ZBTB37	HID1
LPCAT1	SRP68
MAN1A1	PRPSAP1
LRRTM3	TMC8
SLC25A25	CBX2
LRRC63	TBC1D16
C14orf79	PCYT2
KIRREL	PYCR1
SLC39A14	MYADML2
ARSD	OGFOD3
FAM199X	B3GNTL1
TMX1	ADCYAP1
GOLGA8N	ZBTB14
RGS8	ARHGAP28
RAP1GDS1	NAPG
ATP2B2	GNAL
GOSR2	CEP76
PRKACA	RNMT
LIN7A	NPC1
FAM78A	DSG1
UBE2D2	RNF125
ZNF444	MAPRE2
ZNF385B	SETBP1
OPALIN	PIAS2
ATP6V0D2	SMAD7
RPS6KA6	SAMD5
LYSMD3	IYD
MED9	MTRF1L
FEM1B	GTF2H5
PIK3AP1	PLG
ZNF585B	RPS6KA2
SYPL2	TCP10L2
F3	FRMD1
C6orf106	PDCD2
CNGB3	C7orf50
COL15A1	EIF2AK1
ZCCHC24	UMAD1
MAPK1	SNX13
KLHDC10	HDAC9
CEP104	MPP6
GNA13	CYCS
EHHADH	HOXA3
RGMB	TRIL
SMG7	INMT
FKBP4	PDE1C
DHRS12	KIAA0895
SNAPC3	ELMO1
C11orf57	POLM

RRAGD	NPC1L1
C16orf45	ZMIZ2
TNFRSF10B	IGFBP3
ALDH16A1	VWC2
SAMD12	FIGNL1
LRRTM2	GRB10
ITIH6	KMO
CD160	CHML
MAP10	PLD5
RAB27B	HNRNPU
C8A	CNST
THBS2	SH3BP5L
GPR137C	ZNF692
TBC1D23	TMEM18
AP4S1	PXDN
C20orf196	NOL10
LUC7L2	ROCK2
HERC3	SMC6
STK38	MATN3
RAB3IL1	NCOA1
LRRC15	EFR3B
DAB1	DNMT3A
FAM49A	ASXL2
HMG20A	KIF3C
EYA1	RAB10
FBXO28	ADGRF3
GOLIM4	SELENOI
PAX8	KCNK3
TBR1	DPYSL5
GFRA4	KRTCAP3
ACVR1	ZNF512
PELI2	FOSL2
SLC35G1	SLC30A6
ZNF654	CRIM1
EPHA4	ATL2
TIMM8A	SLC8A1
ZNF616	PLEKHH2
UBE2Z	ABCG5
C7orf55-LUC7L2	EPAS1
PDE11A	MCFD2
CDCA4	STPG4
WT1	CALM2
TWSG1	SPTBN1
SLC2A13	PAPOLG
ATRX	WDPCP
GOLGA6D	DPH7
GRM1	DIP2C
LIX1	ADARB2

TMCC3	IL2RA
ABCD3	ATP5F1C
DNAJC3	CELF2
PPAT	CCDC3
ZNF10	FAM107B
SLC41A2	C1QL3
SPRY3	TRDMT1
FOXRED1	VIM
RAB3B	STAM
CLEC1A	PLXDC2
FAM133A	YME1L1
C2orf88	MPP7
SPRED2	ITGB1
EPHA7	CCNY
SEC14L5	GJD4
AMMECR1	RASSF4
TSPAN5	MAPK8
PRPH2	ARHGAP22
C1orf173	ERCC6
RNASEH1	A1CF
ARPC2	CISD1
SIX4	SLC16A9
NEO1	ARID5B
LACTB	ZNF365
AC021218.2	ATOH7
PKIA	SLC25A16
ZFAND4	CHST3
FRS2	MICU1
OR1L8	VCL
ATXN7L1	AP3M1
KLF8	KCNMA1
SKA1	HNF4A
NT5DC1	KCNS1
NLGN1	WFDC12
GRK7	SLPI
SLC6A4	NCOA5
BAHD1	TP53RK
VPS13B	STAU1
ZNF737	KCNB1
IMPG1	TMEM189
OPCML	ADNP
MAP3K1	TSHZ2
FAM19A5	PMEP A1
CD22	STX16
AFF4	CDH4
SLC38A2	GATA5
ADAM19	YTHDF1
EXOSC6	COL20A1



TMEM255A	CHRNA4
ZNF853	KCNQ2
ZNF101	ZBTB46
CRIM1	LOC102723996
TMEM182	SIK1B
ADCY9	HSPA13
TMEM248	APP
ZNF284	HUNK
SLC9A7	SYNJ1
SHOX2	C21orf62
PPP1R3E	ITSN1
SLC25A27	SLC5A3
ACSL4	HLCS
TMEM194A	SIK1
TEF	PDXK
RFC3	PFKL
MTPN	TRPM2
CEP128	PTTG1IP
SORL1	TMEM33
AGGF1	DCAF4L1
ZBTB21	GABRA2
DDX20	TEC
LACE1	CHIC2
HOXC10	SRD5A3
AGPAT4	BTC
DDHD2	ODAPH
RSF1	ANTXR2
RORC	RASGEF1B
ACSL6	CDS1
METAP1	MAPK10
LRP2BP	ABCG2
PPP1R9B	UNC5C
TRUB2	ADH6
OSBPL6	ADH1B
MCMDC2	DNAJB14
TNFRSF10A	EMCN
CCR9	UBE2D3
PHF7	TET2
HTR7	CYP2U1
SPATA17	PLA2G12A
USP13	RRH
NAPEPLD	SYNPO2
PDE4D	QRFPR
VPS33A	TMEM155
C5orf24	CCNA2
FCHSD2	KIAA1109
NKX3-1	ARRB1
NOX5	MAP6

PLAGL2	NDUFC2
NANP	GAB2
CHMP3	TENM4
SOCS2	PRCP
ARNTL2	RAB30
AR	ANKRD42
PTCH1	DLG2
ZFP1	FZD4
PIK3CA	RAB38
AQP7	CTSC
USP9Y	SLC36A4
RBM7	PGR
QPCTL	CEP126
ZNF200	YAP1
COG5	TMEM123
ZNF155	CASP1
BACH1	GUCY1A2
THEMIS	EXPH5
LIN54	C11orf87
KIAA1671	ALG9
ARHGEF26	C11orf52
GDAP1	DLAT
INPP4B	USP28
MOB3B	CADM1
AP3B1	PAFAH1B2
NPFFR2	CEP164
GALNT15	SCN2B
ANXA8L1	DDX6
SYT11	BCL9L
ANXA8L2	ZNF202
ANXA8	SIAE
ADAMTS18	HEPACAM
CHRNA7	TMEM218
ARHGEF6	CHEK1
RNF103-CHMP3	CDON
TTC31	SRPRA
PIGM	PRDM10
ENPP4	ADAMTS8
FBXO40	NINJ2
ZNF107	TPMT
TRIM9	SOX4
FBXO33	ACOT13
PRICKLE2	SLC17A2
ZMYM2	BTN3A2
TNKS2	BTN2A2
IGF2	BTN3A1
ZMAT3	BTN2A1
DENR	ZKSCAN4

DR1	ZSCAN26
ZNF462	ZSCAN12
KIF1C	ZSCAN23
SLC32A1	ATAT1
LBH	NRM
RNF144B	DDR1
ZNF568	C6orf47
PRKAA2	PPT2
PTPLB	AGPAT1
HTR5A	GPSM3
PHYHIPL	HLA-DQB2
MTOR	HLA-DMA
GLE1	DAXX
SYN1	GRM4
CHRDL1	NUDT3
RXFP1	C6orf106
PRKACB	TAF11
FAM103A1	PXT1
ZNF813	RAB44
VAPB	FGD2
AL117190.3	RNF8
ENOX2	GLO1
CLCC1	KIF6
HUS1	DAAM2
SNAPC5	TREML2
VSIG10	TREM1
TRPC5	MED20
RALBP1	ZNF510
FGD3	TRIM14
MBIP	STX17
CHST4	TMEM246
MEIS2	PPP3R2
ARIH1	NIPSNAP3B
CXADR	PALM2
TRMT1L	INIP
C11orf70	RNF183
PAPD5	RGS3
AUTS2	TMEM268
CD84	TNFSF15
RASSF6	PSMD5
EML5	PHF19
BHLHB9	LHX6
SLC38A4	NR6A1
ZNF660	CFAP157
C4orf33	LRRC8A
ZFP3	FAM78A
PCK1	TSC1
PHF6	QSOX2

GJA5	LCN8
LRWD1	NRARP
RYBP	NSMF
KIAA1715	NKAIN1
PRKG1	TXLNA
KCNQ3	BSDC1
ANGPT2	RBBP4
FCRL2	FNDC5
MSTN	SMIM12
ZNF235	PSMB2
KCNA6	STK40
ATE1	ZC3H12A
ZNF112	MEAF6
GPLD1	GJA9
ZNF460	HPCAL4
GCNT4	PPT1
TNNI1	ZFP69B
PAFAH1B2	RIMS3
SAMD4A	NFYC
KITLG	EDN2
PCMTD1	CLDN19
EMB	ELOVL1
ZFYVE16	SZT2
CNTNAP3B	B4GALT2
ZNF564	RNF220
STS	ARMH1
PDE2A	ZSWIM5
BICC1	LOC110117498-
VAMP7	PIK3R3
SLC25A36	PIK3R3
ZNF169	MKNK1
TRIP12	CYP4A11
UBE2D3	SPATA6
ZBTB25	TTC39A
ZMYM4	COA7
PAWR	SCP2
FRMD3	LDLRAD1
GBP6	CACHD1
CD109	RPE65
C10orf111	PTGER3
AIDA	FPGT
FBXO48	TNPO2
VGLL3	RTBDN
HEPH	ADGRL1
RALGPS2	ZNF333
TTC9	WIZ
LONRF2	CYP4F3
	RAB8A

GPR85	KLF2
DDX3Y	SIN3B
NUCKS1	DDA1
RAB14	SLC5A5
FAM120AOS	IL12RB1
NAALADL2	PGPEP1
HNRNPA3	ELL
ELN	DDX49
RRN3	SUGP2
CIAO1	ZNF493
F8	ZNF257
C17orf100	ZNF676
KANSL3	ZNF728
AVPR1A	ZNF507
FOXG1	CEBPA
HMGB1	SCGB2B2
PTCHD4	ZNF302
SLC4A4	CAPNS1
BACH2	ZNF585A
USP33	ZNF793
KSR2	CAPN12
EPM2A	SAMD4B
LGR4	ZFP36
UGT2B4	TIMM50
PLEKHG2	ZNF780B
ESYT3	ZNF780A
NEGR1	HIPK4
AKR7A2	ACVR2A
RASGRF2	ORC4
ZC3H12C	NR4A2
CLVS2	CD302
STXBP4	RBMS1
LPP	SLC38A11
RP11-366L20.2	XIRP2
RASAL1	PPIG
STARD5	GAD1
MTF1	DCAF17
RRM2B	MAP3K20
KLF3	SP3
ITGB8	LNPB
INHBC	HOXD4
CDYL2	HOXD1
PPM1E	PDE11A
CAND1	SESTD1
RNF19B	UBE2E3
CHAC1	CERKL
C11orf45	SLC39A10
RASGRP3	CFLAR

PI4K2B	TMEM237
ALDH1B1	BMPR2
HSPA4L	CARF
COX20	ADAM23
KBTBD4	FASTKD2
KLRC3	CCNYL1
TCEAL8	FZD5
C3orf72	PLEKHM3
EIF3F	ERBB4
PPM1L	VWC2L
SLBP	TMEM169
MAP3K7CL	USP37
ADD2	MOB2
LMBRD2	OSBPL5
UCHL5	PGAP2
PLEKHA3	RHOG
USP6NL	OR51E1
UBE2J2	TUB
MBOAT2	RIC3
SHISA6	NRIP3
ZC3H11A	IPO7
PARP11	MRV11
ZNF436	PARVA
ZNF234	ARNTL
KCNMB3	NAV2
POLR1B	PRMT3
GDI2	LIN7C
SETD1B	METTTL15
GSTK1	CCDC73
RSBN1	LMO2
ANGEL2	LRRC4C
TMEM189	TTC17
RABGAP1	HSD17B12
ZMAT4	EXT2
UBP1	TSPAN18
MYO3B	DDB2
RP11-385D13.1	SLC39A13
TMEM189-	CELF1
UBE2V1	STX1B
KLHL11	MYLK3
ELMOD2	C16orf87
UBTD2	N4BP1
ANKAR	ZNF423
CRB1	CNEP1R1
TTC5	PAPD5
ZDHHC24	SNX20
ITPR1	BBS2
ZNF45	

ARID4A	MT1G
SHROOM4	MT1H
GAS7	FAM192A
COL14A1	CIAPIN1
ADAM28	CCDC113
EPOR	SLC38A7
UHMK1	GOT2
KIAA1377	CDH5
PIGK	BEAN1
EZH1	TK2
NUP160	B3GNT9
AKR1C2	TRADD
FGFR2	FHOD1
EGLN1	TPPP3
F11	RANBP10
KCNA1	NUTF2
ZXDB	SLC7A6
ACVR1B	CHTF8
C11orf30	CYB5B
PLAG1	NFAT5
ZNF37A	NOB1
ELK4	WWP2
CCDC170	AP1G1
GUCA1B	LDHD
LPIN2	BCAR1
FUT11	CNTNAP4
STEAP4	MAF
CLMP	CDYL2
SLC1A1	GAN
TNKS	FBXO31
FNDC3A	SLC7A5
ZNF704	DEF8
SCN7A	DBNDD1
DMBT1	DOC2B
SEC62	RPH3AL
RABGEF1	RFLNB
PGPEP1	FAM57A
SLC48A1	MYO1C
TMEM132B	SLC43A2
DCAF12	C6orf223
PHLDA1	SUPT3H
HS6ST3	IL17A
SFT2D2	ICK
ZNF226	MLIP
GCC1	EYS
TENM1	MYO6
SCN1A	TPBG
PARD3B	PGM3

HIPK2	TBX18
RANBP6	FUT9
SH2B3	ASCC3
RDX	BEND3
SEL1L3	SOBP
GNPDA2	SEC63
HOMEZ	FOXO3
PARK2	TRAF3IP2
SPRY1	CALHM5
EIF4G2	CALHM4
VASH1	VGLL2
POU2AF1	CEP85L
BCL2	MCM9
UEVLD	HSF2
SYT6	CLVS2
METTL21A	TRDN
G2E3	RNF217
SMC1A	TPD52L1
MAGI2	KIAA0408
MAN1A2	TCF21
SCN8A	VTA1
MT1A	UBE2H
WDPCP	KLHDC10
CHKA	LRGUK
KCTD1	FAM180A
DPY19L3	DGKI
CTNNA3	UBN2
SEZ6L	KDM7A
TOR1AIP2	MKRN1
PHF13	TMEM178B
PTPRD	MTRNR2L6
ABHD2	CASP2
STXBP5	CNTNAP2
ITCH	ZNF786
NAA38	ZNF862
GAREM	AGAP3
PPARA	CRYGN
PKN2	RBM33
SOS1	SHH
COA5	RNF32
UBE2H	NCAPG2
ZNF615	ERICH1
GABRB3	XKR6
COLEC10	FAM167A
ANKRD33B	TRMT9B
PSEN1	DLC1
PAQR3	PHYHIP
IKZF3	SLC25A37



CREB5	ADRA1A
DNM3	STMN4
PHACTR2	CLU
ZNF286B	SARAF
ZNF468	MECOM
RANGAP1	PHC3
EMP1	PLD1
DARS2	NCEH1
L2HGDH	PEX5L
NCAM2	ATP11B
NCMAP	KLHL24
METTL8	THPO
NECAB1	TMEM41A
ZFH3	TBCCD1
PAX5	ST6GAL1
RABL5	LPP
GFRA2	TP63
TSHZ2	OPA1
ZNF280B	CPN2
UBA5	LRRC15
RBM25	PPP1R2
EIF4E3	TFRC
CYCS	PIGX
DLG1	BDH1
RUNX3	LRCH3
IMPG2	ZNF141
ANKS1A	DGKQ
THBS1	FGFRL1
HELB	MAEA
UNC5C	UVSSA
LIMS1	TMEM129
ETS1	NSD2
LINC00346	RNF4
MTPAP	SH3BP2
MAML2	HTT
ZNF800	LYAR
PTPN11	EVC2
ANKRD34B	C4orf50
FOXJ2	PPP2R2C
GBP4	CLNK
C2ORF15	C1QTNF7
TMEM139	PACRGL
HHIP	CCKAR
LSG1	KLF3
KLHL42	RFC1
PALM2	PCSK6
CSGALNACT2	TM2D3
CREB3L2	JMJD8

STX6	BAIAP3
CSGALNACT1	NME3
RAB30	KCTD5
RASA2	CLDN9
BTN1A1	ZNF597
S100A7A	SRL
TANC2	TFAP4
TMPRSS11BNL	MGRN1
BMP7	C16orf71
SHE	ABAT
VWDE	USP7
FSD1L	RRN3
TNFAIP3	SYT17
CUL2	TMC5
PRKX	CCP110
DLG3	GPRC5B
RNF43	THUMPD1
PRRG3	DCUN1D3
PDE8B	VWA3A
CPM	CDR2
SOX9	HS3ST2
CLIP4	GGA2
FBXL4	HS3ST4
C10orf118	SBK1
NFIB	PRRT2
KIF3A	CD2BP2
PARP8	EGFR
BTBD7	VOPP1
CHRFAM7A	SEPT14
SNX30	SUMF2
HELZ	CRCP
FGD6	KCTD7
IRS1	CALN1
GRID2	TRIM74
REL	TBL2
ST8SIA2	CLIP2
B4GALT4	SPDYE16
SMYD1	RSBN1L
CALN1	PCLO
ANK2	SEMA3E
TET1	GTPBP10
VWC2	CYP51A1
PDGFRB	CALCR
APH1B	DYNC111
PGAP1	SMURF1
ANKH	CYP3A43
SPOCK2	TRIM4
SMC2	ZKSCAN1

CREBZF	CNPY4
NUDCD2	CASTOR3
PAQR5	TRIM56
LZTR1	CUX1
PLD5	POLR2J
SCN2B	RASA4
TGFBR3	POLR2J2
CREBRF	NAPEPLD
NTRK2	ATXN7L1
SLC9A2	CCDC71L
FAM168A	NRCAM
SLC45A3	PNPLA8
AVL9	DOCK4
BRWD3	FOXP2
KIF26B	CAPZA2
LHFPL2	ST7
FAIM2	FAM71F1
UGDH	CHM
KCNH5	PCDH19
STON2	ARMCX6
ZKSCAN2	BEX4
SPATA6	MORF4L2
XPO5	FAM199X
HIST1H3B	NRK
PDE1C	TBC1D8B
NIPAL2	TSC22D3
ZNF562	MID2
ZNF578	AMMECR1
RP11-766F14.2	CHRD1
PAIP2B	CAPN6
DSEL	TRPC5OS
TMEM117	HTR2C
SYT17	AGTR2
MANEAL	SEPT6
KPNA6	LAMP2
TNFSF15	MCTS1
GLTSCR1L	THOC2
SDC2	OCRL
LCOR	ZDHHC9
NPR3	FRMD7
ZIC5	MBNL3
TAF1D	GPC4
INSIG2	MMGT1
NFYA	SLC9A6
CCNJ	FHL1
OCRL	MAP7D3
ITGBL1	ARHGEF6
PTPLAD2	SLITRK2

FAM84A	CXorf40A
KLHDC7B	CXorf40B
C17orf85	HMGB3
MGAT4A	VMA21
GGPS1	CSAG1
REXO1L1	DKC1
ZDHHC22	MPP1
AASS	RAB39B
RUNX1T1	CLIC2
UGGT1	VAMP7
BIRC3	TGIF2LY
NRK	PCDH11Y
CSRNP3	MFSD8
CELF2	INPP4B
FER	MMAA
TAOK1	SLC10A7
PDGFRA	DCHS2
PLCB4	PLRG1
GRPEL1	MAP9
MPLKIP	GUCY1B1
AGO1	GLRB
KIAA1217	HPGD
MYPN	STOX2
NLN	ACSL1
SNX13	SLC25A4
ITGB3	LRP2BP
AIMP1	PDLIM3
DPH1	SORBS2
PDP2	ZDHHC11
MYEOV	C5orf38
ZKSCAN4	CMBL
DCTN5	MARCH6
KLHL28	DAP
COQ7	FBXL7
TPK1	CDH6
KIAA1009	GOLPH3
FMNL3	RAI14
IRAK3	DNAJC21
CLIC5	IL7R
SMAD4	GDNF
ZNF548	PRKAA1
BYSL	CARD6
ELK1	PLCXD3
CPSF2	TMEM267
PDAP1	EMB
FGF23	ITGA2
RHBDF2	SETD9
KLHL15	MIER3

PRELP	PDE4D
UNC5D	MAX
LARS	RDH12
C16orf52	DCAF5
PGM2L1	CCDC177
C1orf226	SLC8A3
COG6	SYNJ2BP
EAF1	ADAM21
SV2B	MED6
LONP2	MAP3K9
WNT2B	RGS6
HTR2C	DPF3
ZNF844	ZFYVE1
NAV1	ELMSAN1
KIAA0825	COQ6
LRP6	LIN52
FNIP2	ZC2HC1C
ADARB2	NEK9
C2orf43	GPATCH2L
TTC3	ESRRB
HOXB5	CIPC
ATP2B1	VIPAS39
RFX3	ISM2
MPEG1	NRXN3
EXOC7	TSHR
TRIM44	GPR68
UGT3A1	TRIP11
RBM47	SLC24A4
FCF1	SERPINA1
FOXL1	SYNE3
EIF2AK2	GSKIP
C2orf72	PAPOLA
ACVR2A	CCDC85C
SLC20A2	HHIPL1
MAP1B	WARS
CSNK1G1	BEGAIN
WDR6	TRAF3
CEP41	TRMT61A
AMER2	XRCC3
CCDC68	BRF1
KCTD16	TUBGCP5
ARSG	GABRG3
GPM6B	TJP1
NFIA	FAN1
ST8SIA1	OTUD7A
DIP2A	GREM1
KCND3	FMN1
SOAT1	CHRM5

JARID2	SLC12A6
TOLLIP	DPH6
RICTOR	BMF
DCPS	PLCB2
NKAP	CCDC32
CHIC1	GCHFR
KCNJ5	PPP1R14D
LNPEP	VPS39
TACR1	CCNDBP1
SLC6A1	GML
KIAA0513	TIGD5
TAS2R4	DMRT2
ZNF576	RFX3
GABRQ	PLPP6
SCAI	AK3
MSH3	ERMP1
CASD1	RANBP6
SETD3	GLDC
EXOC8	ACER2
RNF217	MLLT3
ZADH2	HACD4
SLC30A10	IFNA2
SUGT1	LINGO2
KIAA0922	NOL6
ILDR2	PRSS3
ARL5B	KIF24
ABCA12	PHF24
GNAQ	VCP
SRSF12	FAM214B
FDX1	GLIPR2
TRAK1	PAX5
STEAP2	ZBTB5
USP37	SHB
AGO3	PIP5K1B
CNOT6	FAM122A
P2RY2	PTAR1
ZNF286A	TRPM3
ZBTB39	TMEM2
SLITRK3	ABHD17B
MPP2	PRUNE2
EDAR	FRMD3
POMT1	NTRK2
PARVA	DAPK1
CCDC127	SEMA4D
MLLT3	MFSD14B
ZNF91	GABRG2
TMEM64	TRIM66
NOTCH2	TXNL4A

SPAG16	TRIQK
OTUD7A	ASAH2
GPR133	TMEM50B
PTPN4	AFF2
HYAL2	FAM160A1
SMARCE1	AMACR
NFASC	GRM6
FAM171B	ANKRD13A
H2AFJ	BRAP
WDR52	NECAP2
ARL13B	RABGAP1L
FAM83F	NR2F2
PCLO	MAP4K4
SPTY2D1	CPEB3
FAM178A	PLXNA2
MTHFD2	TMEM242
EXPH5	TMEM135
TTLL7	MAML2
MAF	HOXD9
MDGA1	ADAMTS17
HIPK1	TENM1
BICD1	TMEM255B
RCHY1	CD22
THUMPD3	HBEGF
VPS35	FYTTD1
CRCP	TMEM179B
MGME1	ADAL
PAK3	GLDN
EGR3	TMEM127
ZC3HAV1L	DACH1
TRIM58	PSMA5
LILRA1	GRID2IP
PLEKHM3	HSPA14
USP25	CCNG2
ANKRD6	OBP2B
MFN1	EEF1AKMT4
KIF11	MTMR12
FBXO32	PCDHB7
DSC1	TRIM26
ST8SIA4	PPM1H
ASTN1	HIGD2A
ABHD15	IL17RD
SLC9A1	MAGI1
SLC4A8	C17orf75
FANCF	RAD51D
GPC6	ZNF280B
MARCH3	ZNRF3
ADAM23	WNT4

ATF2	STS
CHD7	HCCS
MEF2C	GDPD1
SCML2	TIMP4
CYP7B1	PPIP5K1
SORD	ZNF772
ZDHHC23	IDE
FAM115C	PCBD2
ATP2B4	CEP350
NME6	SV2A
IP6K1	HELZ
FUBP1	SDK2
RIMBP2	CELF4
HS2ST1	DNAJC27
ZNF251	CD40
FZD7	TRPC6
FAM168B	DNM1
DHTKD1	OLA1
FAIM3	PAQR8
TGOLN2	SMO
CCDC125	CEP41
KRBA2	ZNF398
ZNF510	C16orf82
ARHGAP22	SRPK2
RBAK	LRRN3
MYOCD	C8orf33
CEP350	ANAPC1
FANCB	BROX
ZNF148	DDAH1
CHST11	SYPL2
KCNJ1	PIP5K1A
MAP9	DAGLB
SUSD1	CCDC126
CBX6	CRIP1
RDH12	USP6NL
KCNJ15	PI3
CHST10	FBXW2
SP1	PRPF38A
CCDC77	C19orf47
ATP1B1	PARD3B
CAMKV	SPEF2
GABRG2	SIGMAR1
PPP1R12B	DCAF10
PDE10A	MPP2
AL590235.1	CAMK4
TULP4	EPHA10
TRAF3IP2	SCN8A
C6orf223	NR4A1



APPBP2	KRT71
TSPYL1	KRT73
EDA2R	KRT76
RP11-169F17.1	ZNF740
KIF27	SP1
SNX27	AMHR2
ARHGAP28	MAP3K12
ERO1L	SMUG1
IGF2BP1	ITGA5
ANKRD50	SMARCC2
HSPA9	PIP4K2C
ZNF793	B4GALNT1
ZNF547	SRGAP1
WWTR1	HELB
TUSC3	LRRC10
MME	BEST3
ARHGAP31	RAB3IP
SIKE1	PTPRB
RAD50	TMEM19
TIA1	TRHDE
SLC16A10	SYT1
RPS6KA3	PAWR
FAF2	TMTC3
ANKMY1	NUDT4
TNRC6B	PLXNC1
SYNPO2	ELK3
IRS4	SLC17A8
NSL1	DPYSL3
FAM126B	JAKMIP2
SRPK1	PDE6A
TIMP4	SAP30L
ACER2	HAVCR2
LMNB2	IL12B
TMED10	SLIT3
ARHGAP42	FAM196B
SOX6	KCNIP1
KIT	KCNMB1
GLIPR1	FGF18
LIPG	SH3PXD2B
CES3	STC2
ZDHHC3	CPEB4
CCDC71L	C5orf47
RBM3	HRH2
NUDT3	KIAA1191
PPP1R9A	FAF2
KPNA4	DOK3
VMP1	CANX
EPS15	GFPT2

TRIM33	DUSP22
UBE2V2	FOXQ1
SORCS1	FOXC1
ZNF708	SLC22A23
WDR26	TMEM14C
PRDM13	FAM222A
DBT	VPS29
ZNF33B	PPP1CC
LRRN1	NAA25
C4orf40	HRK
QRSL1	SRRM4
LMBR1	MSI1
EFCAB14	COQ5
ANKRD46	TMEM120B
APLF	SLC15A4
IL20RA	GJA3
CRIP1	GPR12
NF2	FLT1
RAB5B	N4BP2L2
STX7	RFC3
SRFBP1	COG6
LRRC8C	FAM216B
DGKH	CAB39L
HK2	DLEU7
POTEM	ATP7B
CEP170	UTP14C
ZKSCAN5	MAK16
ZNF263	KAT6A
ARNT2	TMEM68
SLC4A5	YTHDF3
POTEG	PDE7A
WNK3	MCMDC2
KCNC1	OTUD6B
AP1G1	TSPYL5
KCNN3	LAPTM4B
KMT2D	GRHL2
PRND	SAMD12
ZNF25	EFR3A
PCDH7	AGO2
USP54	JRK
ETV3	MYH15
FAM84B	CD96
IL17RD	ZBED2
SP6	CD200
CACNA2D4	FBXO40
RFTN1	SEMA5B
C15orf52	KALRN
C9orf47	OSBPL11

SUSD5	KBTBD12
ELAVL3	COL6A6
KIAA1644	RAB6B
ZNF716	PRR23A
SLX4IP	U2SURP
SLCO1A2	GYG1
SOGA3	GPR171
XKR7	MBNL1
ROR1	RAP2B
KCTD14	ARHGEF26
PAX7	GPR149
NIPAL1	TRIM59
LYNX1	CCDC13
POMGNT1	TCAIM
MCC	ZDHHC3
FGF7	SACM1L
CCDC141	FYCO1
RNF165	PLXNB1
PLCB1	HEMK1
CDH5	TEX264
ZYG11B	RFT1
IGF1R	SELENOK
ZC3H6	ERC2
ROCK1	SLMAP
SPNS2	PXK
PKDCC	FOXP1
KIAA2022	ZNF717
CHTF8	VGLL3
COL4A3	EPHA3
ANK1	ZZEF1
APOL6	SCIMP
LIFR	DERL2
MFRP	ASGR1
ATP2B3	CTDNBP1
SNX29	YBX2
GLIS3	ZBTB4
ROBO1	CHD3
ZNF81	SHISA6
TAB1	HS3ST3B1
PRKCE	ZNF286A
PAPPA2	ADORA2B
CBX2	NCOR1
TAPBP	PIGL
SCD	ZNF287
TICRR	MYO15A
RPS6KA2	B9D1
SPIN1	SSH2
LRIG1	GOSR1

SRSF1	ASIC2
ANAPC16	FTCD
PODXL	LSS
CERKL	TMEM121B
DTNA	DGCR2
MRPS14	RTL10
PHC3	TXNRD2
MRPS30	UBE2L3
UBFD1	MAPK1
NCR3LG1	ZNF280A
ZNF175	GNAZ
PITPNC1	UPB1
ZNF207	KIAA1671
TSPAN31	XBP1
HDHD1	MTMR3
STK35	LIF
MAN2A1	SLC35E4
LAMC3	DUSP18
DPYSL3	GTPBP1
FYCO1	MIEF1
CACNA1D	EP300
PDPK1	L3MBTL2
DGKI	TEF
MICALL1	C22orf46
FAM126A	A4GALT
GPR157	WNT7B
AGFG1	TBC1D22A
GAB1	B3GALT6
ATP8A2	SLC35E2
SEPT6	NOL9
CCSAP	SLC2A5
DRG1	TARDBP
ZBTB16	CLCN6
TMEM242	FBXO42
RGS5	PADI2
CENPO	PADI4
EIF3L	TMCO4
ZNF638	PLA2G2D
TTBK2	CAMK2N1
HEBP2	CDA
ANKRD26	KIF17
TC2N	EPHB2
JHDM1D	CNR2
MRPL19	WDTC1
SH3BP2	TRNAU1AP
SATB2	GMEB1
CNIH1	PTGDR2
TEX22	SCGB1D1

BCL9	ATL3
WDR70	RTN3
ZNF652	MARK2
SLC25A21	FOSL1
AGPS	TMEM151A
PSMC4	BBS1
ZBTB40	SPTBN2
RILPL1	SYT12
SERBP1	KDM2A
ZNF471	FGF4
SLIT3	PDE2A
WFS1	SHANK3
SLC22A23	SHOX
TARDBP	BCLAF3
NUP153	PDK3
GPR180	ARX
AP5B1	RP2
PLXDC1	FOXP3
TMEM135	NUDT11
GNL3L	FAM120C
POGLUT1	ITIH6
NPHP3	ZXDB
CYP4F2	VSIG4
HSDL1	EDA
IFFO2	RTL5
TPRG1	SLC16A2
MAP3K9	ATRX
KIF20A	FBXL20
TAL2	ORMDL3
RPP40	KRT35
NFAT5	ZNF385C
NDFIP2	STAT3
WSCD1	ATP6V0A1
KPNB1	COASY
PPP1R3F	CNTNAP1
SLC25A45	TMEM106A
WNT9B	DUSP3
DNAJB4	ITGA2B
SPTBN2	GPATCH8
RUFY3	KANSL1
TNFRSF13C	GOSR2
TTL	NXPH3
EIF1AX	FAM117A
USP31	DLX3
DDX3X	HLF
UBXN7	MSI2
ZNF480	LPO
ATP5G1	APPBP2

RASSF9	PECAM1
PPARGC1B	SMURF2
NF1	COL4A3
HECW2	SP140
CLSTN2	ASB18
RPL22L1	PER2
NCAM1	IL5RA
PLA2G12A	BRPF1
HES4	SLC6A11
RPS6KL1	HRH1
UBOX5	GRIP2
SFMBT2	DCLK3
CBS	EPM2AIP1
NR5A2	TDRKH
ISPD	DENND4B
EIF5B	C1orf43
TCEA3	TRIM46
ENOSF1	ASH1L
PIANP	LMNA
TSLP	PMF1
PADI2	TSACC
POLR1A	FCRL5
PIAS2	FCRL1
FBXL20	VANGL2
MRRF	SLAMF6
DAAM1	CD84
ENTPD7	F11R
ZNF507	FCGR2A
CECR2	FCRLB
SMARCAD1	DDR2
METTTL25	TADA1
CNDP2	SECISBP2L
RAB3IP	USP8
HEY1	FAM96A
SPG20	PLEKHO2
POU3F3	ANKDD1A
NACC2	DENND4A
ASXL2	PIAS1
C11orf58	ISLR
PPP2R2B	NEIL1
MTERF	SNX33
LPGAT1	ISL2
OXNAD1	PSTPIP1
SLC39A10	CHRNA4
ALDH6A1	RASGRF1
CALCRL	BTBD1
RPAP3	ALPK3
ZNF264	ABHD2

CMSS1	ARPIN
QSER1	PRC1
DNMBP	PSG8
MPRIP	PSG1
BTN2A2	PSG7
COPS7B	PSG4
WDR72	IRGQ
MAP3K2	CLPTM1
CTNND2	HIF3A
SDHAF1	PPP5C
CNOT2	PNMA8B
BMP8A	ZC3H4
MRE11A	ZNF578
CLMN	C1D
CDH6	PAIP2B
PLCL1	ACTG2
PRSS21	WDR54
TXNL4A	MAT2A
HEPACAM	MAL
LGALS8	MRPS5
POLR3A	TRIM43B
POLR3E	IL1RL1
SEC63	SH3RF3
USP49	ZC3H6
UBE2L3	RGPD8
DDHD1	TTL
NPM1	IL36B
SART1	MAP3K2
NABP1	UGGT1
TMEM108	SMPD4
RXRA	PLEKHB2
SLC7A11	LYPD1
NAALAD2	UBXN4
BMPR2	NXPH2
LARP4	ST8SIA3
C3orf18	SERPINB12
MINA	C18orf63
CMTM8	PQLC1
UBE2A	PLPP2
NOL9	OAZ1
RSL1D1	LMNB2
DDR2	CD209
ZMIZ2	COL5A3
FGF5	PPAN-P2RY11
ANXA11	P2RY11
SLC35D1	DNMT1
UQCRRS1	KRI1
RPS23	EPOR

ATP5F1	GP6
ANO5	ZNF471
NIPBL	TCF15
ZNF223	RSPO4
C8orf46	SIRPB2
SCAND3	C20orf194
UTP23	ATRN
SLC25A33	SLC23A2
BACE1	GPCPD1
SH3BP4	PCSK2
TNS1	CST3
BEND3	DUSP15
ZNF512	CCM2L
ZNF500	GSS
PHLPP2	SOGA1
AMZ1	TGM2
RNF216	KIAA1755
FMN1	SLC32A1
ADAMTS19	POLR3A
CYP4F3	RGR
AKAP11	LDB3
CBL	PTEN
PTPRT	ACTA2
TSPAN11	IFIT2
B3GALT5	SLC16A12
DCAF4L1	PDE6C
KIAA1045	PI4K2A
SLC30A9	LOXL4
SLC16A2	ENTPD7
ZC3H13	SCD
MAMLD1	SLF2
HSPA12A	SEMA4G
FAM149B1	MRPL43
RAPH1	SFR1
MSI2	SORCS1
ZCCHC9	BBIP1
NKD1	JAKMIP3
SESTD1	RGS7BP
HSD17B12	SREK1IP1
OTUD3	NLN
RNF24	PIK3R1
SLITRK4	TNPO1
DGCR2	ST8SIA4
PIGN	SLCO4C1
EXOSC3	C5orf30
ATP9A	C5orf63
B3GALNT1	LYRM7
ST13	IRF1



SPATA33	SEPT8
PTBP2	HSPA4
PARG	DNAJC18
ARSJ	PFDN1
PCCB	PCDHA4
SHROOM2	PCDHA5
ABAT	PCDHA8
FAM204A	PCDHAC1
SOD2	NRIP2
SPRED3	DYRK4
TDRD6	KCNA1
SORT1	TNFRSF1A
USP8	RIMKLB
NUDT16	M6PR
C1orf50	MAGOHB
ADRBK2	SMIM10L1
CCDC50	DDX47
ARSB	H2AFJ
MGA	PLEKHA5
TIAM1	RECQL
PPIE	MED21
LDLRAD4	FAR2
CHDH	BICD1
ATF6	ALG10B
SUPT3H	ADAMTS20
GBA	ARF3
PHF14	ASIC1
SCARB2	CERS5
TRAF6	CSRNP2
BMP3	RASAL2
BTD	TOR1AIP2
TAF1B	TOR1AIP1
UHRF1BP1	QSOX1
ORC4	XPR1
PRKD2	KIAA1614
CENPA	LAMC2
EEA1	NMNAT2
MRPL17	COLGALT2
DDX52	TROVE2
RAB13	CAMSAP2
GAPVD1	KDM5B
FZD5	CHIT1
CNNM2	ETNK2
ZBTB8B	SYT14
ZRANB3	SERTAD4
DUSP2	NSL1
SNX1	TATDN3
ATP11A	PROX1

TTC28	USH2A
SH3PXD2B	ESRRG
EMC3	DUSP10
WSB1	CAPN8
ABHD6	TP53BP2
FGF2	ENAH
ZNF805	IBA57
GMPR	FAM89A
ZNF423	TRIM67
PSMC6	MAP10
FAM177A1	TOMM20
UBE2F	SCEL
CTBP2	MBNL2
ZNF473	RAP2A
NNMT	F7
PCM1	RNASE9
HSDL2	RNASE11
THAP1	SALL2
FEM1A	MMP14
DHX9	BCL2L2
BACE2	DHRS4
GNAL	DHRS4L2
RNASEH2B	PTGER2
TNIK	GNPNAT1
PDGFD	ATG14
IPO5	AP5M1
SLC5A12	AKAP5
LYPD1	ST6GALNAC3
AC007375.1	ZZZ3
OMD	PRKACB
BUB1	SELENOF
SNTB2	GBP4
STAMBP	GBP5
SLFN12	BARHL2
SMAD2	ARHGAP29
GAN	AGL
MARCKS	TRMT13
NUP50	DBT
CCDC80	SLC30A7
MMS22L	S1PR1
ZNF446	SORT1
G3BP1	AMIGO1
ARSE	SLC6A17
SDHAF2	DENND2D
PACS1	WNT2B
ERCC6L	BCL2L15
DOCK5	BCAS2
KLHL5	SIKE1

UBE2B	FAM46C
VAMP4	REG4
ELOVL6	ANKRD34A
C14orf166	GJA5
CYP20A1	PDE4DIP
MAD2L1	ANP32E
TNFRSF11A	CDC42SE1
IRGQ	CGN
PCDHA7	MRPL9
TCHP	C17orf58
PCDHA5	SUMO2
PCDHA2	GRB2
PCDHA12	FOXJ1
PCDHA4	TEPSIN
PCDHA10	CCDC57
TMPPE	THOC1
PCDHA8	AKAIN1
ZNF780A	VAPA
PCDHA9	MC2R
DDRKG1	MIB1
SGIP1	ANKRD29
PCDHA6	TTC39C
PCDHA3	SS18
TYW5	CHST9
PCDHA13	DTNA
CA8	RPRD1A
FADS6	OPRM1
PCDHA1	IGF2R
PCDHA11	MRM2
KIAA1462	LFNG
PCDHAC1	FBXL18
TEP1	PMS2
GDAP2	ZNF12
C6orf203	TMEM106B
CENPC	FAM126A
ZNF417	JAZF1
UBA2	CREB5
RRP8	SCRN1
BID	MTURN
TCF21	CRHR2
N4BP3	ADCYAP1R1
ATG14	DPY19L1
PCDHAC2	AMPH
DSE	SUGCT
CALU	SPDYE1
PDGFC	NUDCD3
RAB3C	ADCY1
UBE2T	DESI2

RALY	ZNF496
CXorf23	FAM110C
FAM69B	RSAD2
TFAM	ITGB1BP1
CDS2	ADAM17
SAMD8	C2orf50
TPST2	MYCN
KLF10	PFN4
TRIM24	MAPRE3
KDELRL1	SLC30A3
WDR35	GPN1
SCIN	MRPL33
EARS2	FAM98A
KLHL4	FEZ2
NEK10	CEBPZOS
LIG3	CDC42EP3
C4orf32	GALM
ZNF622	SOS1
GTF3C6	THADA
HDLBP	FOXN2
C22orf29	CCDC88A
C10orf54	REL
MGST3	FAM161A
TFAP2B	SERTAD2
DCUN1D1	CEP68
C9orf41	ANKRD16
HJURP	GATA3
C14orf132	UPF2
XPNPEP3	SEPHS1
RMND5A	DCLRE1C
HNRNPR	MEIG1
ABCG2	ACBD7
DNAJC10	NMT2
SHANK2	WAC
GRK5	ZNF37A
COX18	OR13A1
MECP2	GPRIN2
TSKU	NPY4R2
EHD1	C10orf53
DLD	SGMS1
IPO9	LRRTM3
ZNF485	DDX21
RGP1	ANAPC16
NUF2	DNAJC9
FKBP7	MRPS16
SHC4	SEC24C
GINS3	DUSP13
OXSM	SAMD8

CHMP2A	JPH2
CNKSR3	SERINC3
CDH11	STK4
MYLK	SYS1
SNRPD3	WFDC6
ACTRT3	SNX21
ANKRD9	SLC12A5
ISCA2	ZNF334
STRAP	RBM38
IMP4	ANKRD60
PEX26	SOX18
MAPKAPK5	KRTAP19-1
MND1	CLIC6
WDR37	CBR1
IFT74	ETS2
MKKS	BACE2
FGL2	PRDM15
TXNL1	C2CD2
ZBTB11	LRRC3
ZNF780B	TSPEAR
FOXN3	RBM47
CTH	GABRA4
ZNF404	SGCB
CDKN2AIP	KIT
MIER1	GNRHR
OPA3	PRR27
ARHGEF5	THAP6
FZD1	CXCL10
MDFIC	CXCL11
AZI2	CNOT6L
C1orf52	ENOPH1
ZNF555	PTPN13
PDE12	MEPE
SF3B3	HERC6
ELP2	CCSER1
CDR1as	SMARCAD1
MAPK14	DDIT4L
TMEM168	CENPE
CYLD	PDE5A
RBM4B	SERPINH1
SLC35F6	LRRC32
STRBP	ACER3
TMBIM4	SYTL2
FANCM	PRSS23
OBFC1	GPR83
LRPAP1	SESN3
UQCRB	MMP8
CCDC90B	DCUN1D5

LYN	RDX
CYB5R4	NKAPD1
COL9A2	RBM7
POLDIP2	SIK3
ASTN2	SIDT2
RBFA	BACE1
SLC8A1	DSCAML1
PHF8	ARCN1
NSUN3	PHLDB1
CAPN7	VPS11
DNAJC30	HINFP
FAM179A	RNF26
WDR3	ETS1
CALCOCO2	IQSEC3
CHML	KDM5A
HACE1	ATXN1
FAM107B	KIAA0319
GRID1	HMGN4
FAM212B	ZNF391
MATN2	ZKSCAN8
SENP8	ZKSCAN3
AGPAT6	TRIM27
TGIF1	RNF39
TPR	HLA-E
SZT2	MUC21
DMD	HLA-DQB1
SIK3	TAP2
ABHD5	CUTA
BNC2	CLPS
DYRK2	MAPK13
RAP2B	PNPLA1
PLCG2	MDGA1
TACO1	USP49
RBM12B	CCND3
SLC44A1	DNPH1
AGTPBP1	ZNF318
KDM5B	ABCA1
TRMT10B	FRRS1L
SNRNP35	C9orf152
MAP4K4	ZNF483
CADM1	SLC31A1
RAB32	TLR4
TMEM200C	DENND1A
ANKRD28	NR5A1
TIPIN	ZBTB43
TFG	RALGPS1
HSBP1	FAM129B
SSR1	GLT6D1

PCDHB2	UBAC1
SLIT2	FAM167B
SULF2	KIAA1522
MARK4	YARS
YIPF4	AGO1
USP47	GRIK3
MCM4	CDCA8
AZIN1	SF3A3
DENND4A	MYCBP
KCMF1	SLFNL1
ACTG2	RIMKLA
SERINC1	TMEM53
SMU1	KNCN
ADAM10	STIL
GNPTG	RAB3B
RNF20	NFIA
ATG4D	AK4
ABI2	ANKRD13C
APEX2	ADGRE2
MRPS18C	OR7C1
MRPL3	EPHX3
PPP1R12A	BRD4
SCO1	IFI30
RFC5	POP4
RPAP2	FXVD7
SAR1B	PSENN
CORO1C	ZNF829
NOL6	SPRED3
TPBG	PLEKHG2
COBLL1	CNTD2
SGPL1	CYTIP
DERA	LY75-CD302
RBM28	LY75
GTDC1	METTL8
ATP5G3	CYBRD1
APTX	SLC25A12
AHSA2	AGPS
ZNF668	OSBPL6
ACP6	ORMDL1
C6orf62	C2orf88
TRIP4	MARS2
PLA2G16	C2CD6
LRIG3	ICA1L
TBRG1	ABI2
ST3GAL6	NRP2
TM9SF2	MDH1B
PDCD6IP	ACADL
CYB5D1	IKZF2

EPPK1	SPAG16
VIL1	KRTAP5-2
ARHGAP29	IGF2
FRA10AC1	TSPAN32
ZCRB1	STIM1
RNGTT	OR56B4
CDK1	RPL27A
MRPL44	RRAS2
INPP4A	INSC
MRT04	SOX6
SLC25A12	SAA2
ZNF280C	TMEM86A
BRE	PTPN5
G6PC3	SLC5A12
ACO1	PAX6
PTCD3	TCP11L1
PAK1IP1	FBXO3
CXorf38	ATG13
MORF4L1	ZNF785
CORO7	PHKG2
CAPZA1	RNF40
CEP68	ZNF720
AIG1	SIAH1
GSTM3	SALL1
VEZT	ADGRG1
FAM122A	ADGRG3
MED28	USB1
TSC22D2	CDH11
C15orf61	CMTM4
ALDH7A1	THAP11
EIF5A2	PLA2G15
FMO3	ZFP90
TJP1	HAS3
CLEC14A	HYDIN
TGFBR2	ZNF19
DYRK3	ATXN1L
RNF149	TERF2IP
VLDLR	NUDT7
CUL3	ZDHHC7
GNRHR	KIAA0513
CMC1	FAM92B
TMEM134	CYBA
C3	CBFA2T3
SCNM1	FANCA
MB	POLH
PNO1	SPATS1
TRA2B	CLIC5
BCL2L15	ENPP4



LMF1	CD2AP
ANXA4	TFAP2B
GALNT2	EFHC1
TMED3	ZNF451
NCKAP1	OGFRL1
MBD5	CD109
ADNP	SH3BGRL2
RBM22	FAM46A
AC005003.1	SYNCRIP
EXT1	PM20D2
SP3	UBE2J1
CD36	FHL5
DCTN6	FAXC
IST1	PNISR
COX16	CD24
CNTNAP3	AFG1L
TTR	CD164
PRR13	NKAIN2
CYR61	HDDC2
KIAA0930	L3MBTL3
FAM216A	EYA4
ZBTB20	PDE7B
C14orf23	MAP3K5
GTF2H5	SLC35D3
VGLL2	ECT2L
ACKR4	CALU
RBFOX2	TMEM209
BRMS1L	MEST
ZFP62	AGBL3
BCAS3	STMP1
FTO	ZNF425
CRP	ATP6V0E2
MCTS1	ANGPT2
TIMM10	FAM86B1
KNSTRN	FAM86B2
CYB5B	MICU3
DHX40	PSD3
FARSB	SH2D4A
TPCN2	SLC18A1
XPO4	NKX3-1
SLC36A3	CCDC25
SLCO1B1	HMBOX1
YTHDC1	SKIL
HLA-DOB	CLDN11
FKBP15	NAALADL2
MGAT4C	ABCC5
NT5C2	C3orf70
OGFRL1	DGKG

C12orf73	MASP1
CNNM3	TPRG1
ORC6	IL1RAP
OS9	FGF12
NBN	LSG1
GLYAT	UBXN7
CACNG2	DLG1
SLC2A9	SPON2
URB1	LRPAP1
DCC	TRMT44
HLA-DRB5	LGI2
CERS4	CERS3
MOBP	ALDH1A3
CTC1	FAM234A
TRDN	RAB40C
GABRB1	UBE2I
SPATS2L	MSRB1
HNRNPL	CREBBP
GPR22	NAGPA
DCUN1D5	CLEC16A
MSH2	PRM2
WDR33	LOC400499
DCAF10	SNN
AKR1D1	SNX29
C7	ABCC6
ALG14	GP2
XXYL1	AQP8
NCAPD3	MAZ
RPL5	RABGEF1
MRPL12	EIF4H
SH3TC2	SPDYE5
RP11-793H13.10	MAGI2
NUDT21	HGF
KIAA1468	RBM48
SNTG1	VPS50
ANKRD22	BET1
MASTL	PEG10
LRRC37A3	PPP1R9A
GOLGA6A	PTCD1
PON2	SPDYE3
NLRP9	FIS1
TG	POLR2J3
RNMTL1	NFE4
CYSLTR2	ARMC10
XRCC5	DUS4L
ATIC	CADPS2
SP140L	TGIF2LX
SLC10A6	RBM41

MALSU1	FRMPD3
OR7A5	ATG4A
NPFF	ENOX2
TSPAN14	MTM1
GOLGA6B	USP9Y
TSHR	JADE1
MT1F	PABPC4L
MAGEB10	MAML3
PTCHD3	ELMOD2
TMEM106B	RNF150
DBNL	ABCE1
PRH2	FHDC1
GPR65	GUCY1A1
RPL37A	RXFP1
KANSL1L	TLL1
FAM3C	MFAP3L
ITIH5	PLEKHG4B
TMED7	IRX4
RNF115	UBE2QL1
FAM162B	ADCY2
MLIP	SEMA5A
EBF4	FAM105A
DPH3	ZNF622
AVPI1	UGT3A1
HBS1L	EGFLAM
PARP2	DAB2
GPX8	C5orf51
KCNK10	HCN1
NRXN3	SNX18
SSTR2	CDC20B
MCM5	ELOVL7
GRWD1	CHURC1
ADCYAP1R1	PLEK2
ZNF607	TMEM229B
TLR8	ZFP36L1
NPHS1	SLC39A9
CSTF2T	SIPA1L1
PRPSAP1	DNAL1
VWA2	ENTPD5
PMVK	BBOF1
IL1RAPL1	AREL1
ENPP5	TGFB3
CCR7	ANGEL1
ARIH2	ADCK1
METTL24	STON2
CNBP	FLRT2
ZNF619	KCNK10
MED16	EML5

B3GAT3	FOXN3
EPS8	CLMN
PGLS	C14orf132
FHL2	HSP90AA1
RNF187	RCOR1
NDUFC2-	
KCTD14	BAG5
ABCD2	TMEM179
ATP1B4	POTEB3
USPL1	NIPA1
EPN1	CYFIP1
SYNCRIP	KLF13
ACACA	SPRED1
C18orf32	FAM98B
SOX17	BUB1B-PAK6
ZNF8	PAK6
SDHC	INAFM2
PLSCR1	CHAC1
NFE2L1	PLA2G4E
RCL1	SNAP23
GORAB	UBR1
SURF6	GLIS3
HPGD	SPATA6L
CNTNAP5	CNTLN
ANGPTL3	HAUS6
ACSM2A	KLHL9
RYK	UBAP1
ELMO1	MYORG
AKR1A1	CARNMT1
KLF2	RASEF
NFAM1	GAS1
PKHD1L1	WNK2
UBC	TRIM71
CDH19	STEAP3
ZNF626	TMTC1
KDM3A	MON2
TCN2	STAR
ZNF189	HGSNAT
DNAJC15	LZTFL1
MSL1	TMEM182
QSOX1	NXT1
SNAP25	RASA3
SFPQ	PKHD1
FOSL2	BACH2
SHC3	CCDC107
TBC1D9	SHISAL1
YAE1D1	AKAP17A
FECH	ZNF544

PBX1	USH1G
ERP44	PRCD
CHIC2	CES3
ACSM2B	CHST6
GHR	CD83
PLCXD1	LIMD2
ZNF843	RAD50
SLC17A2	SMAD2
SF1	IGF2BP3
C1S	CEBPG
C9orf114	GALNT13
SLC22A15	SOX2
PRMT7	TRPM6
FRRS1	UHMK1
CELF3	SNAPC5
ITGB1BP1	ZSCAN5A
CACNA1C	WDR35
GATA6	COX18
FUS	IFT74
SPTLC3	GALNT6
AHI1	LEMD3
ATP2C1	DYRK2
F5	E2F7
ARMC2	NT5DC3
FAM115A	KCTD16
ACTR10	SLC26A2
C4orf3	GPX3
UCHL3	SLC36A2
PCDH17	SLC36A1
MAML3	SLC34A1
NCF1	NHP2
CERS5	MAPK9
IRF2BP2	UBE3B
DUSP1	CUX2
COMMD9	MLEC
CCDC132	ATP6V0A2
ZNF763	AKAP11
ADM5	CPB2
SERPINB9	CDADC1
TTLL2	ERLIN2
LRRC40	DDHD2
TCTN1	PCMTD1
BSND	SDR16C5
IFIT1	IL7
HTRA2	RALYL
ZNF426	MMP16
SEMA4F	CALB1
VCAM1	ANKRD46

CPE  
ITGB1  
PAM  
TROVE2  
CD59  
GRIN2A  
CBLN2  
MMD2  
NPC1  
RAB1F  
KLHL9  
ZNF367  
ORC2  
PIM1  
SLAMF6  
DPH7  
EVC  
HOXA3  
TRIM56  
GPR141

TMEM74  
ENY2  
PKHD1L1  
NOV  
FER1L6  
DZIP3  
USF3  
SEC22A  
SLCO2A1  
LEKR1  
MYRIP  
ABHD5  
CELSR3  
DCP1A  
ACTR8  
ZFP3  
ATP1B2  
ZNF286B  
FOXN1  
ABHD15  
RFFL  
SLFN5  
RNF215  
JOSD1  
TNRC6B  
DES11  
FBLN1  
FAM19A5  
HES5  
THAP3  
ANGPTL7  
KAZN  
DDI2  
PLEKHM2  
FAM43B  
E2F2  
NR0B2  
TMEM200B  
PRG3  
MS4A4A  
BEST1  
SBF1  
MID1  
POLA1  
SUV39H1  
WNK3  
SPIN3  
EDA2R

PABPC1L2B  
PABPC1L2A  
ARHGAP23  
SRCIN1  
CWC25  
MIEN1  
KRTAP17-1  
JUP  
PSME3  
GJC1  
HSF5  
CLTC  
MARCH10  
GNA13  
NHEJ1  
PID1  
SP140L  
ITM2C  
KCNJ13  
PPARG  
EAF1  
LINGO4  
KPRP  
FLAD1  
TTC24  
PIGM  
NECTIN4  
NOS1AP  
BLZF1  
EID1  
ZNF609  
DPP8  
SMAD3  
FEM1B  
MYO9A  
HMG20A  
HOMER2  
C15orf40  
SV2B  
AXL  
KLK10  
AAK1  
STAMBP  
ATOH8  
RMND5A  
ZNF514  
COA5  
MGAT4A

CREG2  
TFCP2L1  
ARHGEF4  
LCT  
MBD1  
ME2  
SERPINB5  
DOK6  
FEM1A  
FUT5  
NDUFA11  
DENND1C  
ADGRE1  
CLEC4M  
ICAM4  
DEFB126  
SIGLEC1  
MAVS  
ACSS2  
PAPSS2  
SLC25A28  
TAF5  
WDR11  
POLK  
ARSB  
JMY  
ATP6AP1L  
LIX1  
SEMA6A  
KDM3B  
USP5  
FAM234B  
STK38L  
SLC2A13  
SLC38A1  
AQP2  
RGS8  
PPP1R12B  
KLHL12  
KCNK2  
CHRM3  
ABCC4  
IRS2  
METTL3  
STXBP6  
STRN3  
NPAS3  
BRMS1L



GPR137C  
RHOJ  
ZBTB1  
HS2ST1  
FAM102B  
WDR77  
NOTCH2  
ZNF687  
FAM20A  
EXOC7  
PDE6G  
GAREM1  
RSPH3  
HOXA13  
GPR141  
H2AFV  
KIF26B  
GCSAML  
ASAP2  
NT5C1B-RDH14  
WDCP  
CENPA  
LCLAT1  
ZFP36L2  
SOCS5  
EML6  
AFTPH  
KLF6  
SUV39H2  
ST8SIA6  
CREM  
SYT15  
PKIG  
SLC13A3  
NCOA3  
SPO11  
VAPB  
NCAM2  
BEND4  
TXK  
UBA6  
EREG  
PARM1  
HNRNPDL  
GPAT3  
DMP1  
HERC3  
METAP1

ARHGAP42  
CWF19L2  
DIXDC1  
NXPE1  
PCSK7  
NECTIN1  
POU2F3  
STT3A  
PATE3  
RPUUSD4  
RNF182  
DTNBP1  
RNF144B  
E2F3  
CDKAL1  
PSORS1C2  
EHMT2  
PBX2  
SCUBE3  
FKBP5  
CLPSL2  
PIM1  
BTBD9  
CDC14B  
RAD23B  
TXNDC8  
SNX30  
BSPRY  
COL27A1  
MRRF  
KPNA6  
HECTD3  
POMGNT1  
CYP4A22  
SLC35D1  
IL12RB2  
ERICH3  
CYP4F22  
CYP4F2  
UNC13A  
RBM42  
RPS16  
GCA  
SCN3A  
KLHL41  
HOXD13  
ALS2  
ICOS

INO80D  
MRPL23  
SYT9  
MICAL2  
CALCA  
LUZP2  
CCDC34  
FBXL19  
PDP2  
DDX19A  
SF3B3  
CMIP  
ZCCHC14  
RPL13  
C17orf97  
RUNX2  
HTR1B  
ME1  
SMIM8  
LYRM2  
MAP3K7  
HBS1L  
FAM131B  
OR2F1  
ZNF212  
ZNF783  
ABCF2  
DPP6  
CSMD1  
AGPAT5  
CTSB  
BMP1  
POLR3D  
ADAMDEC1  
PPP2R2A  
PURG  
WRN  
NLGN1  
USP13  
LAMP3  
GMNC  
HRASLS  
XXYLT1  
SEPSECS  
PAQR4  
ZNF75A  
MPV17L  
YWHAG

DLD  
DCX  
AMOT  
GRIA3  
XIAP  
ADGRG4  
LDOC1  
PLXNA3  
CMC4  
LARP1B  
PGRMC2  
SETD7  
RAPGEF2  
TMEM192  
PRLR  
RPL37  
CHURC1-FNTB  
FNTB  
RAD51B  
GPR65  
ATG2B  
DLK1  
PPP1R13B  
NSMCE3  
CHRFAM7A  
CHRNA7  
ARHGAP11A  
RASGRP1  
C15orf53  
CCDC9B  
ZNF696  
ZNF250  
PTPRD  
SH3GL2  
CHMP5  
UBE2R2  
LOC730098  
FAM205C  
FBXO10  
RORB  
PCSK5  
TLE4  
SPIN1

---