

**AVALIAÇÃO DE MECANISMOS ENVOLVIDOS NA
TRANSFERÊNCIA DA RESISTÊNCIA A 5-FU
MEDIADOS POR VESÍCULAS EXTRACELULARES
EM ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

DAYANE DE FÁTIMA SCHMIDT

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Vilma Regina Martins

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

S349 Schmidt, Dayane de Fátima
Avaliação de mecanismos envolvidos na transferência de resistência a 5-FU mediados por vesículas extracelulares em adenocarcinomas gástrico /
Dayane de Fátima Schmidt – São Paulo, 2020.
75p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientadora: Vilma Regina Martins

Descritores: 1. Câncer Gástrico/Gastric Cancer . 2. Vesículas Extracelulares/Extracellular Vesicles. 3. Resistência a Quimioterapia/Chemotherapy Resistance. 4. 5-fluoracil/5-fluorouracil. 5. Fascina/Fascin.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através de auxílio à Pesquisa - processo número 2014/50943-1.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, à meus pais pelo apoio incondicional que foi essencial para tornar possível a realização deste trabalho. Agradeço por me incentivarem a alcançar meus objetivos, pela compreensão e por sempre estarem presentes mesmo distantes fisicamente;

À Dra. Vilma Regina Martins, pela oportunidade e por tudo que me ensinou durante o desenvolvimento deste trabalho. Foi uma experiência fundamental no meu crescimento profissional e uma honra ser orientada por uma pesquisadora tão admirável;

Ao Laboratório do Dr. Daniel Martins-de-Souza na Unicamp, em especial a aluna Giuliana Zuccoli, pela colaboração e auxílio com a realização da proteômica;

Ao Dr. Fabio Marchi pelo auxílio com análise da proteômica e discussões científicas;

À Janaina Germano e Dr. Vinicius Calsavara pela ajuda com a análise estatística;

Ao Dr. Tiago Goss e Martin Roffé pelas contribuições científicas durante o desenvolvimento do projeto;

Ao Dr. Tiago Medina pelas discussões sobre resultados da proteômica;

Aos demais professores e pesquisadores do A.C.Camargo Cancer Center que auxiliaram de alguma maneira em minha formação e realização do projeto;

Aos técnicos Danilo Santos, Felipe Moreira e Julia Cassim pelo suporte essencial para a realização do trabalho;

À Paula Amaral pela parceria no laboratório e por ter me ensinado sobre as técnicas para trabalhar com vesículas extracelulares. À Amanda Ikegami pelo auxílio no experimento de transferência de fenótipo, pela paciência em sempre me ouvir e pelas diversas discussões científicas. À Carolina Cavarson pela amizade que ajudou a tornar mais leve esse período. Aos demais colegas de laboratório, que sempre se mostraram dispostos a ajudar e a compartilhar conhecimentos, em especial Ariane Cavalcante, Dimas Pontes, Ethiene Castellucci e Paula Borzino.

Aos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro;

RESUMO

Schmidt DF. **Avaliação de mecanismos envolvidos na transferência de resistência a 5-FU mediados por vesículas extracelulares em adenocarcinomas gástrico.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Os tumores gástricos estão entre os mais incidentes e são o terceiro tipo de câncer com maior mortalidade mundialmente. Para tumores localmente avançados, além da cirurgia, é geralmente recomendada a quimioterapia neoadjuvante, sendo utilizado o 5-fluoracil (5-FU) na maioria dos esquemas combinados de quimioterápicos. Apesar da quimioterapia possibilitar um aumento de sobrevida, a taxa de resposta patológica completa é baixa e muitos pacientes são resistentes ao tratamento. Com o objetivo de investigar os mecanismos envolvidos na resistência a 5-FU, nosso grupo gerou um modelo *in vitro* de células resistentes a 5-FU, rAGS_FU, a partir da linhagem de adenocarcinomas gástrico, AGS. Com esse modelo, foi observado que as vesículas extracelulares (VEs) de rAGS_FU são capazes de transferir a resistência a 5-FU para as células parentais AGS. Análises de proteômica mostraram maior expressão da proteína fascina (FSCN1) nas células resistentes (rAGS_FU) e em VEs secretadas por estas células quando comparadas a células parentais e suas VEs. O presente estudo buscou explorar os mecanismos de resistência a 5-FU e da transferência desse fenótipo por VEs. Para isso a expressão de fascina foi inibida nas células resistentes a 5-FU (rAGS_FU) pelo uso de vetores lentivirais contendo shRNA específicos, e clones celulares com diferentes níveis de expressão desta proteína foram gerados. Ensaios de viabilidade celular frente a 5-FU mostraram que não houve diferença na morte celular entre células resistentes (rAGS_FU), células *knockdown* para fascina (FSCN KD L5) bem como em células resistentes (rAGS_FU) que receberam o vetor controle (FSCN Control). Também não foram observadas diferenças no crescimento celular na presença de 5-FU entre estas células. Abordagens de transferência de fenótipo mostraram que as VEs de células *knockdown* para fascina (FSCN KD L5) mantiveram a capacidade original das VEs de células resistentes (rAGS_FU) de transferir a resistência a 5-FU à células parentais (AGS). Este conjunto de dados demonstra que apesar da alta expressão de fascina em células resistentes a 5-FU e em suas VEs, esta proteína não é responsável nem pelo mecanismo de resistência celular a 5-FU nem pela transferência da resistência a 5-FU por VEs. Com o intuito de identificar novos candidatos envolvidos da resistência a 5-FU e sua transferência por VEs, foi realizada uma nova

análise de proteômica das linhagens parental (AGS), resistente a 5-FU (rAGS_FU), VEs de ambas as células (VEs AGS e VEs rAGS_FU) e de células AGS tratadas com VEs de células resistentes a 5-FU (AGS_rFUEV) ou tratadas com VEs de células AGS (AGS_AGSEV). Foram identificadas 1.448 proteínas diferencialmente expressas entre os grupos avaliados. Entre as proteínas diferencialmente expressas nas células parentais AGS que foram tratadas com VEs de células resistentes, e que adquiriram o fenótipo de resistência a 5-FU, destacou-se a expressão aumentada da histona acetiltransferase KAT6A, o que pode sugerir que mecanismos epigenéticos estejam envolvidos no processo de transferência da resistência a 5-FU por VEs. Foi ainda identificado um aumento de vitronectina em VEs de células resistentes a 5-FU (rAGS_FU) com um potencial de ativação de mTOR nas células alvo tratadas com estas VEs. Por sua vez, a via de mTOR mostrou-se mais ativa em células resistentes rAGS_FU do que nas parentais AGS. Além disso, a inibição de mTOR por rapamicina levou a diminuição da viabilidade de células resistentes rAGS_FU e a queda da expressão de timidilato sintase, sugerindo o envolvimento da via de mTOR nos mecanismos de resistência a 5-FU. Desta forma, os resultados gerados neste estudo indicam que a fascina não está relacionada a resistência a 5-FU e a transferência do fenótipo de resistência a 5-FU por VEs e apontam novas hipóteses e alvos a serem investigados.

Descritores: Câncer Gástrico. Vesículas Extracelulares. Resistência a Quimioterapia. 5-Fluoracil. Fascina.

ABSTRACT

Schmidt DF. **[Evaluation of mechanisms associated with 5-FU resistance transference mediated by extracellular vesicles in gastric adenocarcinomas]**. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Gastric tumors are among the most incident and are the third cancer with highest mortality in the world. For local advanced tumors, beyond surgery, neoadjuvant chemotherapy is usually recommended with most regimens including 5-fluorouracil (5-FU). Although chemotherapy is associated with higher survival, the complete pathological response is low and many patients are resistant to treatment. In order to investigate mechanisms involved in 5-FU resistance, our group developed an *in vitro* model of 5-FU resistant cells, rAGS_FU, derived from the gastric adenocarcinoma cell line AGS. Using this model, it was observed that extracellular vesicles (EVs) from rAGS_FU cells were able to transfer the 5-FU resistance phenotype to parental cells AGS. Proteomic analysis demonstrated higher fascin expression (FSCN1) either in 5-FU resistant cells (rAGS_FU) or its EVs when compared to parental cells and their EVs. This study aimed to explore mechanisms associated to 5-FU resistance and its transference via EVs. In order to address that, fascin expression was inhibited in 5-FU resistant cells (rAGS_FU) using lentiviral vectors expressing specific shRNAs and cellular clones expressing different fascin levels were generated. Cell viability assays showed no differences in cell death among 5-FU resistant cells (rAGS-5FU), fascin *knockdown* cells (FSCN KD L5) and its control cells (FSCN Control) when treated with 5-FU. These cells also presented no differences in cell growth in the presence of 5-FU. Phenotype transfer approaches have shown that EVs from fascin *knockdown* cells (FSCN KD L5) maintained the original capacity of EVs from resistant cells (rAGS_FU) to transfer the 5-FU resistance phenotype to parental AGS cells. These results demonstrated that despite the high expression of fascin in 5-FU resistant cells and in their EVs, this protein is not responsible for either the mechanism of resistance to 5-FU or the transfer of 5-FU resistance by EVs. In order to identify new candidates involved in 5-FU resistance and its transference via EVs, new proteomic analysis were performed using parental cells (AGS), 5-FU resistant cells (rAGS_FU), their EVs (AGS EVs and rAGS_FU EVs) and AGS cells treated with EVs from 5-FU resistant cells (AGS_rFUEV) or treated with EVs from AGS cells (AGS_AGSEV). A total of 1.148 proteins were identified as differentially expressed among the

analyzed groups. Among the proteins differentially expressed in parental AGS cells that were treated with EVs from resistant cells, which acquired the 5-FU resistance phenotype, the increased expression of histone acetyltransferase KAT6A is pointed out, which may suggest that epigenetic mechanisms are involved in the process of transferring 5-FU resistance by EVs. An increase in vitronectin expression was also identified in EVs from 5-FU resistant cells (rAGS_FU) with a potential for mTOR activation in target cells treated with these EVs. The mTOR pathway was more active in rAGS_FU resistant cells than in parental AGS. In addition, the inhibition of mTOR by rapamycin led to decreased viability of rAGS_FU resistant cells and decreased expression of thymidylate synthase, suggesting the involvement of the mTOR pathway in 5-FU resistance mechanisms. Thus, the results generated in this study indicate that fascin is not associated to 5-FU resistance or to the transference of 5-FU resistance phenotype by EVs, and points to new hypotheses and targets to be investigated.

Keywords: Gastric Cancer. Extracellular Vesicles. Chemotherapy Resistance. 5-Fluorouracil. Fascin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Histologia do estômago	2
Figura 2	Classificação histológica de Laurén	3
Figura 3	Mecanismo de ação do 5-FU	5
Figura 4	Representação da estrutura de uma VE	8
Figura 5	Esquema representando mecanismos de transferência de resistência a drogas via VEs	10
Figura 6	Representação da base dos vetores MISSION Lentiviral Transduction Particles	16
Figura 7	Western Blotting para avaliação do knockdown de fascina	28
Figura 8	Quantificação da expressão de fascina nas linhagens em relação a rAGS_FU.	29
Figura 9	Análise de resistência a 5-FU avaliada pela viabilidade celular medida por MTT.....	30
Figura 10	Curvas de crescimento celular sem e com 10 μ M de 5-FU.....	31
Figura 11	Proliferação celular medida por incorporação de BrdU	32
Figura 12	Transferência de resistência a 5-FU através de VEs	33
Figura 13	Ensaio de migração celular.....	35
Figura 14	Quantificação do ensaio de migração.....	35
Figura 15	Esquema representando as amostras utilizadas na proteômica.....	37

Figura 16	Clusterização hierárquica com as proteínas diferencialmente expressas identificadas em cada uma das análises.....	38
Figura 17	Diagrama de Venn de proteínas diferencialmente expressas.....	39
Figura 18	Rede de interação VES rAGS_FU vs. VEs AGS contendo a proteína vitronectina. Via enriquecida no IPA a partir dos resultados da proteômica	45
Figura 19	Rede de interação AGS_rFUEV_72h vs. AGS_AGSEV_72h contendo a proteína KAT6A.....	46
Figura 20	Western Blotting da avaliação da atividade de mTORC1	48
Figura 21	Quantificação da expressão de P(240/244)-rpS6.....	49
Figura 22	Curva de viabilidade celular após tratamento com rapamicina e 5-FU.....	50
Figura 23	Viabilidade celular após tratamento com rapamicina e 5-FU por 48 horas	51
Figura 24	Imunofluorescência e quantificação de timidilato sintas.....	52
Figura 25	Hipótese dos mecanismos envolvidos na resistência a 5-FU	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	FSCN1 MISSION shRNA Lentiviral Transduction Particles	15
Tabela 2	Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre células rAGS_FU x AGS.....	40
Tabela 3	Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre VEs rAGS_FU x VEs AGS	41
Tabela 4	Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre AGS_rFUEV_36h x AGS_AGSEV_36h.....	42
Tabela 5	Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre AGS_rFUEV_72h x AGS_AGSEV_72h.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-Fluoracil
BrdU	5-bromo-2-deoxiuridina
CO₂	Dióxido de carbono
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DPBS	Tampão salina-fosfato de Dulbecco (do inglês, <i>Dulbecco's phosphate-buffered saline</i>)
EBV	vírus de Epstein-Barr
F-12K	Ham's F-12K Kaighn's Modification
FSCN1	Fascina
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
IPA	do inglês, <i>Ingenuity Pathway Analysis</i>
lncRNA	RNA longo não codificante (do inglês, <i>long non-coding RNA</i>)
miRNA	microRNA
MOI	do inglês, <i>Multiplicity of Infection</i>
mRNA	RNA mensageiro (do inglês, <i>messenger RNA</i>)
mTOR	do inglês, <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
MTT	brometo de 3-(4, 5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio
NTA	do inglês, <i>Nanoparticle Tracking Analysis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Tampão salina-fosfato (do inglês, <i>phosphate-buffered saline</i>)
RAPA	rapamicina
RNA	Ácido Ribonucleico (do inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>)
rpS6	proteína ribossomal (do inglês, <i>ribosomal protein S6</i>)
shRNA	do inglês, <i>short hairpin RNA</i>
SFB	Soro Fetal Bovino
SNV	variante de nucleotídeo único (do inglês, <i>single nucleotide variant</i>)
TCGA	do inglês, <i>The Cancer Genome Atlas</i>
TU	do inglês, <i>Transduction Units</i>
VEs	Vesículas Extracelulares

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia.....	1
1.2	Classificação.....	3
1.3	Tratamento e Resistência.....	4
1.4	Vesículas Extracelulares e seu Papel no Processo Tumoral.....	7
1.5	Vesículas Extracelulares, Tumores Gástricos e o Papel de Fascina.....	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1	Cultivo Celular.....	14
3.2	Knockdown de Fascina (FSCN1).....	14
3.3	Isolamento e Análise de Vesículas Extracelulares	17
3.4	Transferência de Fenótipo	18
3.5	Western Blotting.....	18
3.6	Avaliação da Resistência a 5-FU pela Análise da Viabilidade Celular.....	20
3.7	Curva de Crescimento Celular.....	21
3.8	Quantificação da Proliferação Celular.....	22
3.9	Migração Celular	22
3.10	Ativação de MTORC1	23
3.11	Imunofluorescência.....	23
3.12	Espectrometria de Massas.....	24
3.13	Análise Estatística.....	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Geração de Linhagem Knockdown para Fascina	27
4.2	Avaliação da Resistência a 5-FU Nas Células Knockdown para Fascina.....	30
4.3	Curva de Crescimento.....	31

4.4	Quantificação da Proliferação Celular.....	31
4.5	Transferência de Fenótipo	32
4.6	Ensaio de Migração	34
4.7	Proteômica	36
4.8	Ativação de MTORC1	47
4.9	Avaliação do Papel de MTORC-1 na Resistência a 5-FU	49
4.10	Papel da Timidilato Sintase na Resistência a 5-FU	51
5	DISCUSSÃO	53
8	CONCLUSÕES.....	60
9	REFERÊNCIAS.....	61

ANEXO

Anexo 1 Lista de proteínas diferencialmente expressas na proteômica

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

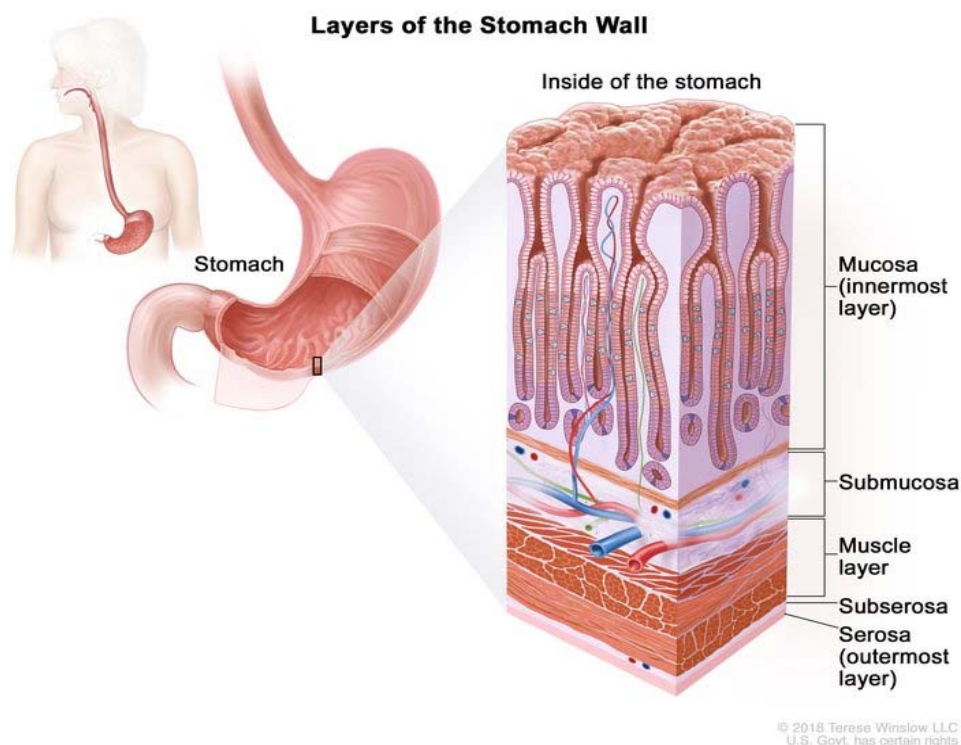
O câncer gástrico está entre os tumores com maior incidência e mortalidade, é o quinto tipo de câncer mais incidente no mundo, com mais de 1 milhão de novos casos. Ocupa o terceiro lugar em mortalidade com 782.685 mortes/ano no mundo, sendo precedido dos tumores de pulmão e colorretal. É mais comum em homens, com taxas de incidência duas vezes maiores do que em mulheres ¹. No Brasil, a estimativa de novos casos em 2020 é de 21.230, sendo 13.360 homens e 7.870 mulheres. Em 2018 o número de mortes no país foi de 14.761, das quais 9.387 em homens e 5.374 em mulheres ².

Com base em dados de 2009 a 2015, estima-se que a sobrevida global média em 5 anos dos tumores gástricos é de 31,5% nos Estados Unidos. Em tumores localizados a taxa de sobrevida em 5 anos pode chegar a 68,8% e em tumores com metástases, diminui para 5,3% ³. No A.C. Camargo Cancer Center a taxa de sobrevida global em 5 anos é de 36,5% no período entre 2007 e 2013⁴.

O câncer gástrico compreende tumores que se originam de diferentes regiões do estômago, sendo a maioria dos casos (90 a 95%) adenocarcinomas, os quais se desenvolvem a partir da camada mucosa que é composta por células glandulares (Figura 1) ⁵. Anatomicamente, o estômago é dividido em cárdia, corpo, fundo, antro e piloro ⁶. A relação entre localização e prognóstico é controversa, com alguns estudos não identificando uma correlação significativa, enquanto outros associam a região proximal a um pior prognóstico ⁷⁻¹⁰. Wang et al. ¹¹ identificaram uma relação variável entre a localização e o prognóstico, para estágios iniciais ou localmente avançados foi identificado pior prognóstico para tumores proximais, já para casos com metástase, um pior prognóstico foi associado a região distal. Os principais sítios metastáticos em pacientes com câncer gástrico são o fígado e o peritônio ¹².

A carcinogênese dos tumores gástricos é multivariada, existem componentes de risco conhecidos de origem infecciosa, como a infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) e pelo vírus de Epstein-Barr (EBV) ¹³. HP é o principal fator de risco, 89% dos tumores não cárdia são atribuídos a infecção pela bactéria, sendo as cepas CagA positivas as que oferecem maior risco, já que a proteína CagA pode iniciar a carcinogênese que é mantida mesmo após a resolução da infecção e ausência da proteína, processo chamado de *hit-and-run* ^{14,15}. Fatores não infecciosos

também podem estar envolvidos e incluem o tabagismo, a obesidade, o consumo de álcool, atividade profissional relacionada a compostos químicos como produção de borracha, idade avançada, além de haver uma maior incidência em homens como apontado anteriormente ¹⁶. De acordo com Brown et al., 54% dos casos de câncer gástrico poderiam ser prevenidos e a maioria dos tumores associados a fatores de risco conhecidos são atribuídos a tabagismo e obesidade no Reino Unido ¹⁷.



Fonte: Adaptado de NIH National Cancer Institute ¹⁸.

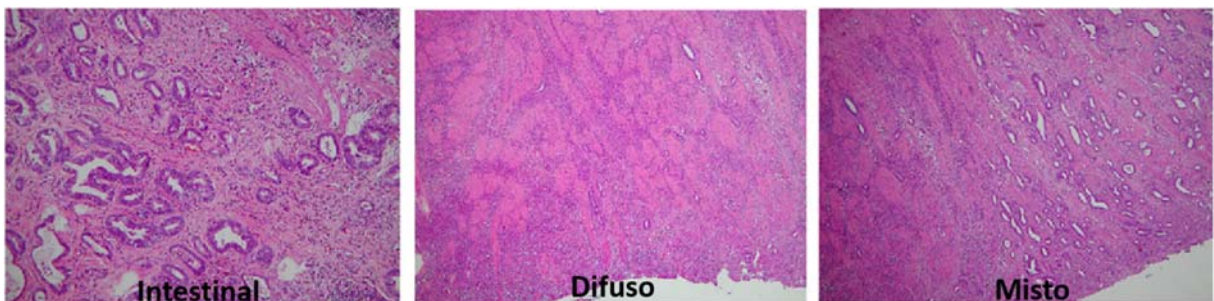
Figura 1 - Histologia do estômago. A parede do estômago é composta por 5 camadas, sendo da parte mais interna para a mais externa: mucosa, submucosa, muscular, subserosa e serosa.

O câncer gástrico também pode ser associado a mutações germinativas, em indivíduos com a síndrome do câncer gástrico hereditário difuso, relacionada a mutação germinativa no gene *CDH1*, o risco de desenvolvimento de câncer gástrico difuso é de 67 a 83% ¹⁹. Indivíduos com síndrome de Lynch, caracterizada por mutações germinativas no sistema de reparo *mismatch*, apresentam 7 a 8% de chance de desenvolver câncer gástrico, sendo a maior associação por mutações nos genes *MLH1* e *MSH2* ²⁰. Apesar de raro, o câncer gástrico pode estar associado a síndrome de Li-Fraumeni, causada por mutações germinativas no gene *TP53*, principalmente em casos em idade jovem ²¹.

1.2 CLASSIFICAÇÃO

Os tumores podem ser classificados seguindo o método TNM, onde T refere-se ao tamanho do tumor, N à invasão de linfonodos regionais e M à presença de metástase. O estágio 0 é carcinoma *in situ* (Tis, N0 e M0), no estágio I o tumor invade a submucosa, muscular própria ou subserosa e pode ter infiltrado linfonodos regionais (T1-T2, N0-N1, M0), no estágio II o tumor pode penetrar até a serosa e apresentar maior invasão de linfonodos regionais (T1-T3, N0-2, M0), o estágio III inclui tumores que invadem além da camada submucosa a cadeia linfonodal (qualquer T, N1-N2, M0) e no estágio IV ocorre metástase em órgãos distantes (qualquer T, qualquer N, M1) ²².

Uma das classificações histológicas mais usadas para os tumores gástricos é a classificação de Laurén que divide os tumores nos tipos intestinal e difuso, posteriormente o tipo misto também foi incluído (Figura 2). O tipo intestinal é o mais comum, seguido do tipo difuso que inclui os carcinomas de células em anel de sinete ^{23,24}. O padrão de metástase entre os dois tipos é distinto, sendo o tipo intestinal associado a metástases hepáticas e o difuso, a peritoneais ²⁵.



Fonte: Adaptado de Chen et al. ²⁶.

Figura 2 - Classificação histológica de Laurén. Imagens representativas de cortes histológicos com coloração hematoxilina-eosina (H&E) dos subtipos intestinal, difuso e misto da classificação histológica de Laurén para tumores gástricos.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui quatro principais tipos: tubular, papilar, mucinoso e pouco coeso, além de outras variantes menos comuns. Os tipos tubular, papilar e mucinoso são correspondentes ao tipo intestinal, o tipo pouco coeso ao tipo difuso, juntamente com carcinomas de células em anel de sinete e o tipo indeterminado na classificação de Laurén é correspondente ao que foi denominado como misto pela OMS ²⁷.

O consórcio *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) propôs uma classificação molecular dividindo o câncer gástrico em cinco subtipos principais, sendo o primeiro composto pelos

positivos para o EBV, os quais apresentam extensa hipermetilação. Os tumores hipermutados foram divididos em dois grupos, os com instabilidade de microssatélite (MSI - *microsatellite instability*), que incluem tumores hipermutados com defeito no reparo de *mismatch* de DNA e os que apresentam uma grande quantidade de variantes de nucleotídeo único (SNV – *single nucleotide variant*), os hipermutados - variantes de nucleotídeo único (HM-SNV). Os demais grupos são classificados pela presença ou não de alterações somáticas do número de cópias de cromossomos, tumores com aneuploidia são os com instabilidade cromossômica (CIN - *chromosomal instability* e os genomicamente estáveis (GS - *genomically stable*) não apresentam essas alterações ²⁸.

1.3 TRATAMENTO E RESISTÊNCIA

De acordo com a American Cancer Society, tumores gástricos de estágio 0 devem ser tratados apenas cirurgicamente, dos estádios I ao IV além da cirurgia pode ser feita quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante. Como o estágio IV inclui tumores metastáticos, não é esperado que o tratamento seja curativo, porém pode ajudar a prolongar a sobrevida dos pacientes, aliviar sintomas e evitar obstrução do estômago e/ou intestino ²⁹.

Os possíveis benefícios da quimioterapia neoadjuvante são a diminuição do tumor para tentativa de ressecção completa com margens negativas (R0) e maior adesão dos pacientes do que na fase pós-operatória ³⁰. Diversos estudos clínicos com combinações diferentes de quimioterapia demonstraram um aumento significativo na taxa de ressecção curativa, sobrevivência livre de doença e sobrevida global em pacientes com adenocarcinomas gástricos localmente avançados ³¹⁻³⁴.

A resposta a quimioterapia é variável e pode ser influenciada por uma combinação de mecanismos de quimioresistência. Esses mecanismos incluem redução na captação da droga ³⁵, aumento do efluxo da droga ^{36,37}, redução do agente ativo nas células tumorais por redução da ativação ou aumento da inativação da droga ^{38,39}, alterações na expressão/função de alvos envolvidos na ação do quimioterápico ⁴⁰, aumento da habilidade de reparo de dano no DNA ^{41,42}, e diminuição na expressão/função de fatores pró-apoptóticos ⁴³ e aumento de anti-apoptóticos ⁴⁴. A resistência pode ser intrínseca, ou seja, preexistente nas células tumorais ou adquirida durante o tratamento ⁴⁵.

O 5-fluoracil (5-FU) é comumente usado no tratamento do câncer gástrico em combinação com outros quimioterápicos, como no esquema ECF (epirrubicina, cisplatina e 5-FU) ⁴⁶. O 5-FU é uma fluopirimidina análoga da uracila, apresenta flúor no lugar do hidrogênio

em C-5 e atua através de três principais metabólitos: trifosfato de fluorodeoxiuridina (FdUTP), trifosfato de fluoridina (FUTP) e monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP). FUTP é incorporado ao RNA e prejudica seu processamento, inibindo, por exemplo, splicing de pré-mRNAs (*messenger RNA*) e processamento de rRNAs (*ribosomal RNA*) e tRNAs (*transporter RNA*). FdUMP inibe a enzima timidilato sintase ao ligar-se ao sítio de ligação a nucleotídeos formando um complexo ternário com a enzima e 5,10-metilenotetrahidrofolato (CH₂THF). Essa inibição resulta no desbalanço de deoxinucleotídeos com depleção de trifosfato de deoxitimidina (dTTP) e aumento de trifosfato de deoxiuridina (dUTP), o qual pode incorporar-se ao DNA, assim como o metabólito FdUTP. A tentativa de reparo dessas incorporações incorretas numa condição de desbalanço de deoxinucleotídeos leva a um ciclo fútil de reparos, provocando quebras no DNA e morte celular (Figura 3) ⁴⁷. Um dos mecanismos mais conhecidos de resistência a 5-FU é a expressão aumentada da enzima timidilato sintase (TS) que compensa a inibição feita pela droga ⁴⁸. A leucovorina, que é usada, por exemplo, no esquema FLOT (5-FU, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel), produz um metabólito que retarda a dissociação da TS do complexo ternário com 5-FU e assim é capaz de aumentar a citotoxicidade de 5-FU mesmo em células com maior expressão de TS, o que já foi demonstrado em células de tumor gástrico ^{49,50}. Apesar disso, em pacientes com tumores localmente avançados tratados com regimes neoadjuvantes combinando as duas drogas a taxa de resposta patológica completa varia de 5 a 29% ⁵¹⁻⁵³.

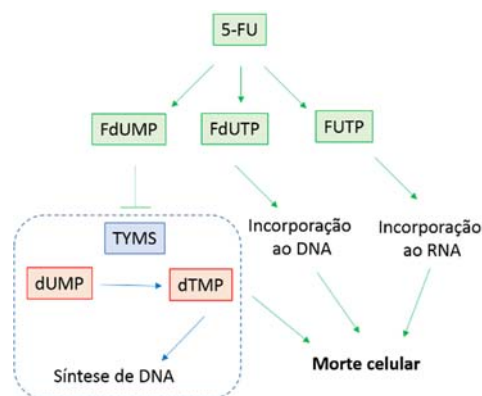


Figura 3 - Mecanismo de ação do 5-FU. Os principais metabólitos ativos são: monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP), trifosfato de fluorodeoxiuridina (FdUTP) e trifosfato de fluoridina (FUTP). FdUTP incorpora-se a DNA, enquanto FUTP ao RNA. FdUMP é capaz de formar complexo ternário com a enzima Timidilato sintase (TS), levando a sua inibição. A TS atua na síntese de monofosfato de desoxitimidina (dTMP) a partir de monofosfato de desoxiuridina (dUMP). As alterações causadas por 5-FU podem levar a morte celular.

Diversos estudos já foram desenvolvidos para explorar os mecanismos pelos quais as células tumorais sobrevivem ao tratamento com 5-FU. O aumento da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), que é responsável pela metabolização de 5-FU no fígado, pode levar a resistência por diminuir a biodisponibilidade do quimioterápico ⁵⁴⁻⁵⁶. A diminuição da expressão de p53 pode levar a aumento da expressão de DPD e assim, redução da sensibilidade a 5-FU ⁵⁷. A macropinocitose de *debris* celulares de necrose pode interferir na resposta a 5-FU, pois pode fornecer nucleotídeos para biossíntese ⁵⁸. Foi demonstrado que células tumorais de estômago resistentes a 5-FU adquirem características de células tronco tumorais, como quiescência, aumento da capacidade de auto renovação e tumorigenicidade ⁵⁹. Diversos estudos com linhagens celulares relacionaram a resistência a 5-FU a microRNAs (miRNAs) e RNAs longos não codificantes (lncRNAs, *long non coding*) ^{60,61}.

A epigenética está associada a tumorigênese e a resistência ao tratamento através de modificações reversíveis em histonas, metilação de DNA, regulação por RNA não codificantes e remodelamento de cromatina ^{62,63}. A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais estudados, caracteriza-se pela adição de grupos metil no carbono 5 da citosina e está associada a inibição da expressão gênica ⁶⁴. As modificações covalentes pós-transcricionais nas caudas das histonas, como metilação de lisinas e argininas e fosforilação de serinas e treoninas, regulam o estado da cromatina e podem resultar em ativação ou inativação da expressão gênica ⁶⁵.

A inibição epigenética de miR-129-5p por metilação de ilhas CpG foi relacionada a resistência a 5-FU e cisplatina no câncer gástrico através de transportadores ABC, que podem realizar o efluxo das drogas ⁶⁶. Foram observadas alterações na metilação de células AGS de adenocarcinomas gástrico resistentes a 5-FU ou cisplatina, sendo identificado, por exemplo, a hipometilação de *NOTCH3* e diminuição da sua expressão nas células resistentes a 5-FU ⁶⁷. O lncRNA HOTAIR foi associado a resistência a 5-FU através de diminuição da expressão do miR-218 dependente do complexo de repressão polycomb 2 (PRC2, *polycomb repressive complex*), que trimetila a histona H3 na lisina 27 (H3K27me3), o que resultou em ativação da via de NF- κ B ⁶⁸. Shen et al. ⁶⁹ avaliou células de câncer colorretal após tratamento com 5-FU e foi observado que em células resistentes ao tratamento genes envolvidos nas vias de metabolismo de pirimidinas e do citocromo P450 apresentaram hipermetilação em seus promotores e inibição da expressão. Foi observada redução do lncRNA LINC00261 em pacientes de câncer esofágico com resistência a 5-FU, enquanto que sua superexpressão em células levou a metilação do promotor da dihidropirimidina desidrogenase (*DPYD*) por

recrutamento de DNA metiltransferase, resultando na redução da expressão da enzima e aumento da sensibilidade a 5-FU ⁷⁰.

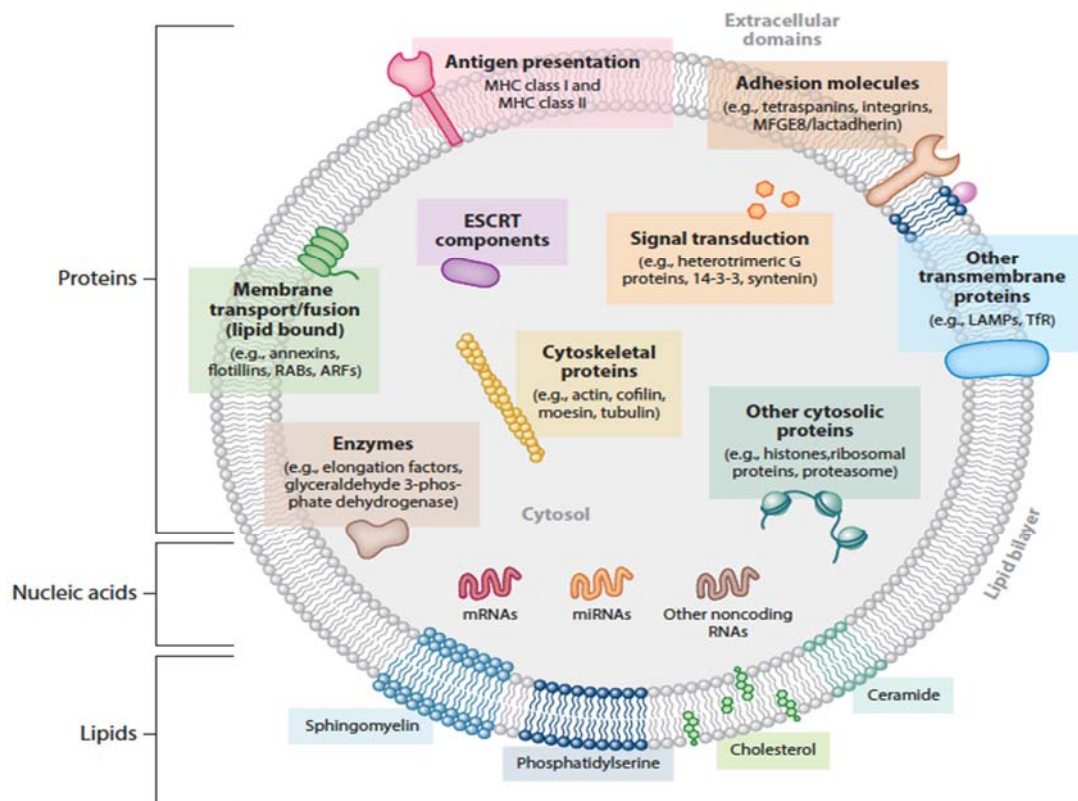
1.4 VESÍCULAS EXTRACELULARES E SEU PAPEL NO PROCESSO TUMORAL

As vesículas extracelulares podem ser encontradas em diversos fluidos corporais como sangue, urina, saliva, suco gástrico, entre outros. Elas são revestidas por uma bicamada lipídica e liberadas por diversos tipos de células, inclusive células tumorais, no meio extracelular ^{71,72}.

O tamanho das VEs é variável, podendo apresentar de 30 a 5000 nm de diâmetro ⁷³. As microvesículas (MVs), também chamadas de ectosomos, surgem de brotamentos externos na membrana plasmática, seguido de fissão e liberação no espaço extracelular. A membrana passa por diversos rearranjos moleculares no local de origem da MV, como mudança na composição lipídica e proteica, o que possibilita o brotamento ⁷⁴. A síntese de exosomos, incluindo a seleção do cargo proteico e secreção, é dependente do complexo ESCRT (*endosomal sorting complex required for transport*). Na endocitose, as vesículas endocíticas são formadas na membrana plasmática e fundem-se para formar os endossomos primários (*early endosomes*). Eles passam por invaginações e acumulam vesículas intraluminais (ILVs - *Intraluminal vesicles*), passando a ser chamados de corpos multivesiculares (MVBs - *Multivesicular bodies*). Os exosomos surgem da liberação das ILVs no espaço extracelular através da fusão dos MVBs com a membrana plasmática ⁷⁵. Exosomos também podem ser sintetizados por uma via alternativa independente de ESCRT e dependente de microdomínios lipídicos. Estes possuem esfingomielinases capazes de formar ceramidas que podem induzir a curvatura da membrana endossomal ⁷⁶. Há ainda VEs chamadas de *large oncosomes* que são liberadas apenas por células tumorais e apresentam tamanho de 1 µm a 10 µm ⁷⁷.

VEs carregam lipídeos, proteínas, mRNAs, miRNAs, lncRNAs, dentre outros (Figura 4) e podem transferir essas moléculas para células alvo, participando da comunicação intercelular ^{78,79}. A transmissão de informações através de VEs pode ser através de ação na superfície da célula alvo ou por sua internalização e transmissão de moléculas. A interação com a célula alvo pode ocorrer por mecanismos inespecíficos como macropinocitose ou micropinocitose, ou por interações moleculares específicas. Tetraspaninas presentes na membrana de VEs podem participar na fusão entre célula e VEs, como no caso de VEs expressando o complexo Tspan8-CD49d que interage com ICAM-1 em células alvo. Integrinas,

monoglobulinas, proteoglicanos e lectinas também participam das interações que levam a internalização de VEs. A endocitose de VEs é um processo dependente de energia que requer ação do citoesqueleto, estando envolvidos mecanismos dependentes de clatrina, dependente de caveolina, macropinocitose, fagocitose e balsas lipídicas. Na célula, as VEs internalizadas podem liberar seu conteúdo de forma indireta, sendo direcionadas aos endossomos liberando seu conteúdo pela rota de escape endossomal ou pode haver a liberação direta do conteúdo no citoplasma após fusão da VE com a membrana plasmática^{80,81}. Essa comunicação celular pela transferência de informação genética e molecular está relacionada a plasticidade de células tronco e reparo de tecidos, porém também pode estar envolvida na propagação de doenças⁸². Assim, as VEs têm potencial uso como biomarcadores e para o desenvolvimento de terapias alvo podendo também ser modificadas para a entrega de moléculas específicas^{83,84}. No câncer de mama, por exemplo, foi possível detectar possíveis biomarcadores para diagnóstico, progressão e recorrência através de proteômica de VEs de pacientes⁸⁵.



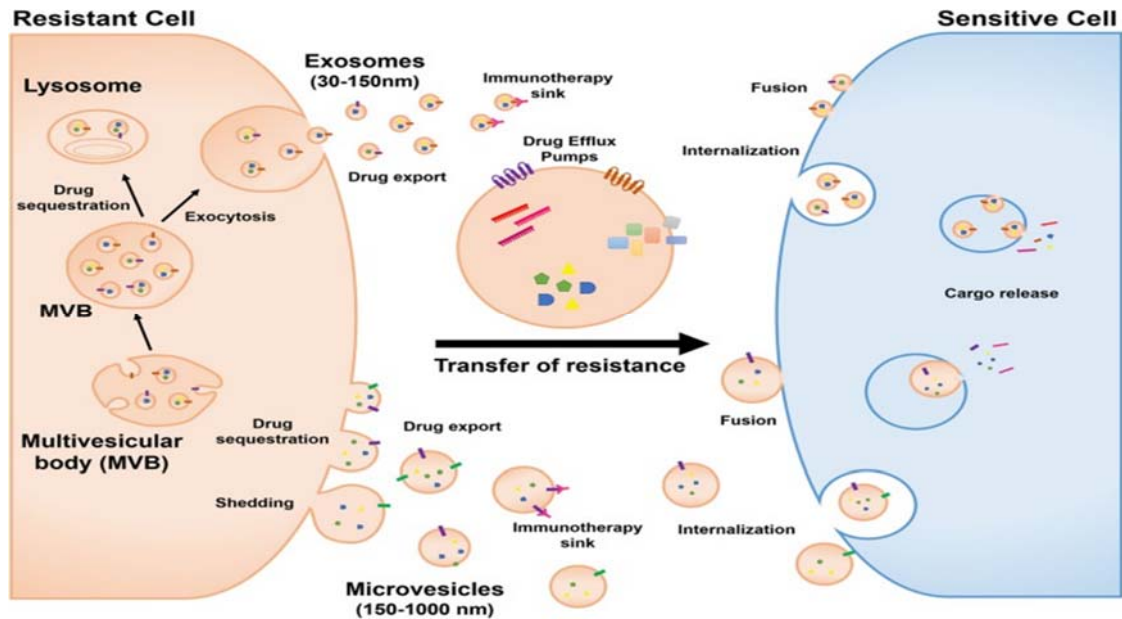
Fonte: Adaptado de Colombo et al.⁸⁶.

Figura 4 – Representação da estrutura de uma VE. Representação da composição das VEs com sua membrana composta por uma bicamada lipídica e cargo contendo proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Na membrana estão representados: esfingomielina, fosfatidilserina, colesterol, apresentadores de antígeno, moléculas de adesão, transportadores de membrana e outras proteínas transmembrana. No interior da vesícula extracelular estão representados; componentes do ESCRT, enzimas, sinais de transdução, mRNA, miRNAs, outros RNAs não codificantes, proteínas de citoesqueleto e outras proteínas citosólicas, Nem todos os componentes listados estarão necessariamente expressos em todas as vesículas extracelulares.

No câncer, as VEs têm sido relacionadas a iniciação do tumor, proliferação e metástase ⁸⁷. Nosso grupo mostrou que VEs podem modificar o microambiente tumoral ⁸⁸ apresentando um papel fundamental na regulação do processo tumoral ⁸⁹. Foi demonstrado que VEs de células de tumores de cabeça e pescoço são capazes de causar alterações em células imunes, contribuindo com a progressão tumoral ⁹⁰. VEs de células de tumores de próstata contendo integrina $\alpha\beta6$ são capazes de estimular a angiogênese em células endoteliais microvasculares ⁹¹. Em células de carcinoma hepatocelular foi observado que VEs contendo SMAD3 facilitam o processo de metástase ⁹².

Diversos estudos investigaram o envolvimento de VEs no desenvolvimento do câncer gástrico ⁹³⁻⁹⁷. Através da ativação de NF- κ B em macrófagos, VEs levam ao aumento de fatores pró-inflamatórios que estimulam proliferação e migração celular ⁹³. Foi identificado aumento de lncRNA ZFAS1 tanto em tumores como em VEs de pacientes com câncer gástrico e VEs contendo esse lncRNA foram capazes de aumentar a proliferação e migração de células de câncer gástrico *in vitro* ⁹⁴. miR-155 de VEs de tumor gástrico pode levar a promoção de crescimento tumoral e angiogênese por meio do aumento da expressão de VEGF ⁹⁵. VEs de diferentes linhagens de câncer gástrico são capazes de induzir *in vivo* um microambiente imunossupressor, por alteração da expressão gênica de células TCD8⁺ e da liberação de citocinas, favorecendo o desenvolvimento de metástases no pulmão ⁹⁶. VEs no câncer gástrico já foram associados indução de apoptose em células mesoteliais peritoneais facilitando o desenvolvimento de metástases peritoneais⁹⁷.

Sabe-se ainda que moléculas transmitidas pelas VEs de células tumorais podem causar modificações epigenéticas e alterar a expressão de oncogenes e de genes supressores tumorais em células alvo ^{98,99}. VEs, apresentam inclusive o potencial de transferir fenótipo de resistência a agentes quimioterápicos para outras células (Figura 5) ¹⁰⁰⁻¹⁰³.



Fonte: Adaptado de Maacha et al. ¹⁰⁴.

Figura 5 - Esquema representando mecanismos de transferência de resistência a drogas via VEs. Células resistentes através da liberação de exossomos e microvesículas são capazes de transferir resistência para células alvo sensíveis a determinada droga. No esquema é representado o envolvimento das VEs na resistência a drogas por mediarem o seu efluxo ou competirem pela ligação com agentes imunoterapêuticos. Além disso, é mostrado a transferência de resistência para células sensíveis através da transferência de seu cargo incluindo RNAs não codificantes, bombas de efluxo de drogas, inibidores de apoptose e fatores de sobrevivência.

Foi demonstrado que VEs de células de carcinoma hepatocelular multiresistentes a 5-FU, oxaliplatina, gencitabina e sorafenibe podem transferir essa multirresistência para células sensíveis através da ação do miR-32-5p, que leva a redução de PTEN e ativação da via PI3K/Akt ¹⁰¹. A transferência do miR-155-5p através de VEs provenientes de células de câncer gástrico resistentes a paclitaxel, é capaz de alterar o comportamento de células sensíveis para um fenótipo de resistência ¹⁰⁵. Utilizando células de câncer gástrico resistentes a doxorrubicina, foi ainda observada a capacidade da transferência do fenótipo resistente para células sensíveis com envolvimento de miR-501 ¹⁰⁶.

Células de câncer de pulmão não apenas transferem resistência a drogas para células sensíveis, mas também transferem a resistência a drogas através de VEs que levam a fosforilação de EGFR, AKT1 e mTOR em células alvo ¹⁰⁷. A resistência a cisplatina no câncer de ovário pode ser transferida para células *bystander* por VEs, que promovem um aumento da ativação da via de JNK ¹⁰². VEs provenientes de células de câncer de ovário em hipóxia contêm STAT3 e FAS e podem aumentar a resistência a cisplatina em células tumorais ¹⁰⁸.

Sabe-se que não apenas células tumorais mas também células associadas ao tumor podem mediar mecanismos de resistência a tratamento ¹⁰⁹⁻¹¹². Foi demonstrado que macrófagos associados ao tumor (TAMs, *tumor associated macrophages*) são capazes de conferir

resistência a cisplatina a células de câncer gástrico através do miR-21, que leva a inibição de PTEN e a ativação da via PI3K/AKT ¹⁰⁹. Também foi observado no câncer colorretal que fibroblastos associados ao câncer (CAF, *cancer associated fibroblasts*) podem estimular metástase, transição epitélio-mesênquima, características de células-tronco e resistência aos quimioterápicos 5-FU e oxiliplatina, através da ação do miR-92a-3p e ativação da via Wnt ¹¹⁰. VEs de CAF contendo o miR-522 também são capazes de transferir resistência a cisplatina e paclitaxel *in vitro* e *in vivo*, o que foi associado a redução da formação de peróxidos lipídicos e inibição de ferroptose ¹¹². Além da ação por miRNAs, as VEs de CAFs no câncer colorretal já foram associadas a promoção de resistência a oxiliplatina através da transferência de lncRNA, que leva a aumento de β -catenina na célula receptora ¹¹¹.

1.5 VESÍCULAS EXTRACELULARES, TUMORES GÁSTRICOS E O PAPEL DE FASCINA

No câncer gástrico, diversos estudos demonstraram a capacidade das VEs de participar na tumorigênese, metástase e até mesmo na resistência a drogas ^{105,106,109,112-115}. A transferência do miR-155-5p através de VEs provenientes de células de câncer gástrico resistentes a paclitaxel ¹⁰⁵ ou de miR-501 em VEs de células resistentes a doxorrubicina ¹⁰⁶ é capaz de alterar o comportamento de células sensíveis para um fenótipo de resistência. O aumento da resistência a 5-FU *in vivo* e *ex vivo* também pode ser mediado por VEs de células tronco mesenquimais em linhagens tumorais de estômago ¹¹³.

Trabalho recente do nosso grupo demonstrou que as VEs de células de tumor gástrico resistentes a 5-FU são capazes de transferir este fenótipo para células sensíveis, porém não foram avaliados os mecanismos moleculares associados a este fenômeno. A partir da linhagem celular de adenocarcinoma gástrico AGS, foi gerado um modelo de células tumorais resistentes a altas concentrações do quimioterápico 5-FU, rAGS_FU. Essas células apresentaram, por exemplo, aumento na expressão da enzima timidilato sintase. As células resistentes geradas secretam 2-3 vezes mais VEs, apresentaram maior proliferação, capacidade de formação de colônias e invasão que as células parentais. Após o tratamento de células AGS com VEs provenientes de células rAGS_FU, as células tornaram-se resistentes ao tratamento com 5-FU e aumentaram sua capacidade de invasão. A transferência de resistência por VEs foi mantida mesmo após 2 semanas da remoção das VEs. Já o tratamento de células resistentes com VEs de células sensíveis não levou a alterações no comportamento das células rAGS_FU. Dados de

proteômica mostraram proteínas com expressão diferencial entre as duas células e também nas respectivas VEs secretadas por elas, foram identificadas 309 proteínas diferencialmente expressas entre células rAGS_FU e AGS e 66 entre suas VEs. Foi observado maior expressão de fascina nas células rAGS_FU em relação a célula AGS, com um fold change de 24,8, e nas VEs de rAGS_FU em relação a VEs célula parental, com um fold change de 9,5 ¹¹⁶.

A fascina é uma proteína de citoesqueleto aglutinante de actina relacionada a adesão e motilidade ¹¹⁷. É pouco expressa em células epiteliais, sendo principalmente expressa em células neuronais, endoteliais e dendríticas. Também é expressa durante o desenvolvimento embrionário humano, como no trato gastrointestinal no período de 6 a 8 semanas de gestação, tendo sua expressão perdida da camada mucosa após esse período ¹¹⁸.

Foi observado ainda que as células expressando fascina apresentavam aumento na sinalização da via de PIK3/AKT, maior expressão de inibidores de apoptose e diminuição da expressão caspase 3, caspase 9 e PARP (poli (ADP-ribose) polimerase) após o tratamento com quimioterápicos do que aquelas onde fascina foi depletada (*knockdown*) ¹¹⁹. A associação de fascina com a diminuição de caspase 3 também já foi observada em câncer colorretal resultando em resistência a morte por perda de adesão (anoikis) ¹²⁰. Em células de carcinoma hepatocelular a fascina também foi associada a resistência a doxorrubicina, havendo redução na viabilidade após tratamento com a droga quando a proteína foi inibida ¹²¹.

A expressão de fascina tem sido associada a tumores agressivos e a baixa sobrevida global, baixa sobrevida livre de doença e agressividade no câncer gástrico ¹²²⁻¹²⁵. Tu et al. ¹²⁶ relacionou a sua expressão no câncer gástrico a tumores de tamanho ≥ 5 cm e ao subtipo intestinal. Estudos *in vitro* e *in vivo* relacionaram a expressão de fascina com o aumento na formação de metástase independente da sua função aglutinante ¹²⁷.

Como descrito acima, as VEs já foram associadas a transferência de resistência a diversos quimioterápicos por células tumorais, entre elas células de tumores gástricos ^{105,106}. Além disso, a fascina foi apontada por ter um papel importante em mecanismos de invasão e metástase em vários tumores ¹²⁸⁻¹³⁰ e de resistência a doxorrubicina e docetaxel em tumores da mama ¹¹⁹. Nossos resultados estão em linha com estas observações no tocante a capacidade de VEs de células de tumores gástricos transferirem a resistência a 5-FU. Porém, eles apontam um fato inédito que é a presença de grandes quantidades de fascina em VEs de células resistentes a 5-FU ¹¹⁶. Desta forma, este projeto tem por objetivo entender o papel da fascina presente em VEs sob a transferência de fenótipo de resistência a 5-FU. Além disso, buscamos identificar outros possíveis candidatos a participar da transferência de resistência a 5-FU através de VEs.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o mecanismo de transferência da resistência a 5-FU mediada por VEs em linhagens celulares de adenocarcinomas gástrico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o papel da fascina na resistência celular a 5-FU e como mediadora da transferência célula-célula de resistência a 5-FU, através da geração de células *knockdown* (KD) para fascina.
- Identificar e avaliar novas proteínas diferencialmente expressas em células de tumores gástricos e VEs derivadas destas células que podem estar envolvidas na transferência de resistência a 5-FU, através de proteômica e estudos funcionais.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CULTIVO CELULAR

Para o desenvolvimento de experimentos *in vitro* deste projeto foram utilizadas a linhagem de adenocarcinoma gástrico humano AGS (mulher, 54 anos, tipo intestinal, ATCC® CRL-1739™), adquirida da American Type Culture Collection (ATCC, Virgínia, EUA) e rAGS_FU, previamente desenvolvida pelo grupo¹¹⁶, a partir de células AGS tratadas com doses crescentes (10 µM, 20 µM, 30 µM, 40 µM e 50 µM) de 5-Fluoracil (# Cat 51-21-8, Sigma Aldrich, Missouri, EUA). As células foram mantidas com 10 µM de 5-FU durante aproximadamente 6 meses para manter a pressão positiva e selecionar as células resistentes.

As linhagens celulares foram cultivadas em estufa úmida à 37°C e 5% de CO₂ em meio de cultura Ham's F-12K Kaighn's Modification (F-12K) (# Cat 21127022, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA), na presença de 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) (# Cat 16000044, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA) e de 0,2 mg/mL do antibiótico Gentamicina (Novafarma, São Paulo, Brasil). As células rAGS_FU foram cultivadas na presença de 10 µM de 5-FU e o quimioterápico foi retirado 10 dias antes da realização de experimentos. Para a realização de passagens e obtenção das células para experimentos, foi utilizado PBS (*Phosphate-buffered saline*) (PBS 1X = 137mM NaCl, 2,7mM KCl, 10mM Na₂HPO₄, 1,8 mM KH₂PO₄ e H₂O MiliQ) para lavar as células 2 vezes e tripsina 0,2% (Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil) por aproximadamente 5 min para desprender as células do frasco de cultivo. Em seguida, meio era adicionado para auxiliar a coleta das células, que então foram centrifugadas por 3 min a 3.500 RPM. As células então eram manipuladas de acordo com o propósito que seriam utilizadas.

3.2 KNOCKDOWN DE FASCINA (FSCN1)

A expressão de fascina foi inibida na célula rAGS_FU utilizando MISSION shRNA Lentiviral Transduction Particles (# Cat SHCLNV, Sigma Aldrich, Missouri, EUA). Previamente, foi testada a quantidade mínima de puromicina (# Cat P9620, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) capaz de causar a morte em 3-5 dias de todas as células. Em placa de 96 poços (# Cat 5399, Corning Incorporated, Nova York, EUA), $1,6 \times 10^4$ células foram plaqueadas e no

dia seguinte foi adicionada puromicina nas concentrações 0,5; 1; 2; 4 e 6 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, o meio contendo puromicina foi trocado a cada 3 dias. A quantidade de 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ foi escolhida e utilizada na seleção de células transduzidas.

Como controle foi usado o MISSION® pLKO.1-puro Non-Mammalian shRNA Control Transduction (# Cat SHC002V, Sigma Aldrich, Missouri, EUA), que tem como vetor base TRC1/1.5, representado na Figura 6a. O pLKO.1-puro é um controle negativo e contém shRNA não humano nem camundongo, com a sequência: **CCGGCAACAAGATGAAGAGCACCAACTCGAGTTGGTGCTCTTCATCTTGTTGT TTTT** (em negrito *sense strand* e *antissense strand*). Essa sequência não tem como alvo nenhum gene conhecido de mamíferos, porém é capaz de ligar ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC, *RNA-induced silencing complex*) e ativá-lo.

Para a inibição de fascina foram testados cinco FSCN1 MISSION shRNA Lentiviral Transduction Particles (# Cat SHCLNV-NM_003088, Sigma Aldrich, Missouri, EUA). Os lentivírus usados foram adquiridos na concentração de 10^6 TU/mL em meio DMEM 10% SFB inativado contendo penicilina-streptomicina. Eles apresentam como vetor base TRC1/1.5 ou 2 (Figuras 6a e 6b) e possuem diferentes sequências de shRNA (Tabela 1).

Tabela 1 - FSCN1 MISSION shRNA Lentiviral Transduction Particles.

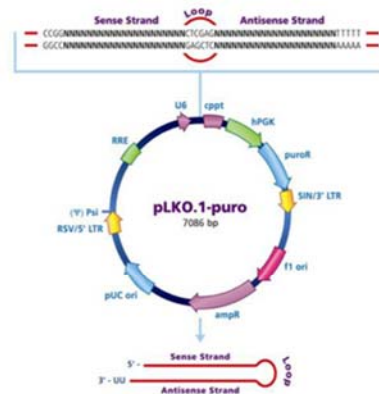
Número TRC	Clone_ID	Vetor	Alvo	Sequência
TRCN0000289001	NM_003088.216 99s21c1	TRC2	3'UTR	CCGGCCCTTGCCTTTCAAACCTGGAACCTCG AGTTCCAGTTTGA AAGGCAAGGGTTTTTG
TRCN0000123039	NM_003088.2- 1699s1c1	TRC1	3'UTR	CCGGCCCTTGCCTTTCAAACCTGGAACCTCG AGTTCCAGTTTGAAAGGCAAGGGTTTTTG
TRCN0000123040	NM_003088.2- 1482s1c1	TRC1	CDS	CCGGCGACTATAACAAGGTGGCCATCTCG AGATGGCCACCTTGTTATAGTCGTTTTTG
TRCN0000123041	NM_003088.2- 1112s1c1	TRC1	CDS	CCGGGCTGCTACTTTGACATCGAGTCTCG AGACTCGATGTCAAAGTAGCAGCTTTTTG
TRCN0000123042	NM_003088.2- 1170s1c1	TRC1	CDS	CCGGCAAGTTTGTGACCTCCAAGAACCTCG AGTTCTTGGAGGTCACAACTTGTTTTTG

Fonte: Adaptado de Sigma Aldrich ¹³¹.

Legenda: Clones com diferentes sequências de shRNA usados para o *knockdown* de fascina. TRC – O Consórcio de RNAi (*The RNAi Consortium*), 3'UTR – região 3' não traduzida (*3' untranslated region*), CDS – sequência codificadora (*coding sequence*).

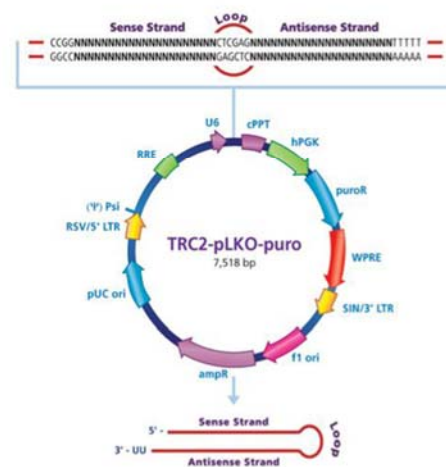
a TRC1 and TRC1.5 Lentiviral Plasmid Vector pLKO.1-puro Features

Name	Description
U6	U6 Promoter
cppt	Central polypurine tract
hPGK	Human phosphoglycerate kinase eukaryotic promoter
puroR	Puromycin resistance gene for mammalian selection
SIN/3' LTR	3' self inactivating long terminal repeat
f1 ori	f1 origin of replication
ampR	Ampicillin resistance gene for bacterial selection
pUC ori	pUC origin of replication
5' LTR	5' long terminal repeat
Psi	RNA packaging signal
RRE	Rev response element



b TRC2 Lentiviral Plasmid Vector TRC2-pLKO-puro Features

Name	Description
U6	U6 Promoter
cppt	Central polypurine tract
hPGK	Human phosphoglycerate kinase eukaryotic promoter
puroR	Puromycin resistance gene for mammalian selection
WPRE	Woodchuck Hepatitis Post-Transcriptional Regulatory Element
SIN/3' LTR	3' self inactivating long terminal repeat
f1 ori	f1 origin of replication
ampR	Ampicillin resistance gene for bacterial selection
pUC ori	pUC origin of replication
5' LTR	5' long terminal repeat
Psi	RNA packaging signal
RRE	Rev response element



Fonte: Adaptado de Sigma Aldrich ¹³².

Figura 6 - Representação da base dos vetores MISSION Lentiviral Transduction Particles. Os lentivírus são produzidos a partir de uma biblioteca de vetores de plasmídeos lentivirais para genes humanos e de camundongo com sequência verificada. **(a)** As bibliotecas TRC1 e TRC1.5 são constituídas de shRNA clonados em vetor pLKO.1-puro. **(b)** A biblioteca TRC2 é constituída de shRNA clonado em vetor TRC2-pLKO-puro. TRC2 apresenta um elemento adicional em comparação a TRC1, o elemento regulatório pós-transcricional de hepatite de marmota (WPRE – *Woodchuck Hepatitis Post-transcriptional Regulatory Element*). O WPRE possibilita aumentar a expressão dos transgenes do vetor.

A transdução foi feita seguindo o protocolo do fabricante. Em placa de 96 poços, foram plaqueadas $1,6 \times 10^4$ células rAGS_FU por poço. No dia seguinte, foi adicionado meio contendo brometo de hexadimetrina (polibreno) (# Cat H9268, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) na concentração de 8 µg/mL, que aumenta a eficiência de transdução. A placa foi movimentada cuidadosamente em círculos para homogeneizar. Os lentivírus foram descongelados no gelo e foi adicionado ao meio 1 MOI (*Multiplicity of Infection*) (16 µL) de cada lentivírus. A placa foi

agitada gentilmente em movimentos circulares para homogeneizar e incubada *overnight*. A quantidade em μL para 1 MOI foi calculada da seguinte forma:

$$\text{Total de unidades de transdução (Transducing Units – TU)} = (\text{número total de células por poço}) \times (\text{MOI desejado})$$

$$\text{Total de mL de partícula lentivirais por poço} = (\text{TU total}) / (\text{TU/mL do lentivírus})$$

Após o período *overnight*, o meio contendo polibreno e lentivírus foi substituído por meio F-12K 10% SFB. No dia seguinte foi iniciada a seleção com puromicina a $1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$. O uso de puromicina no meio foi mantido durante a expansão das células. A eficiência de inibição da fascina foi avaliada por Western Blotting, como previamente descrito em 3.2.

3.3 ISOLAMENTO E ANÁLISE DE VESÍCULAS EXTRACELULARES

Para o isolamento de VEs, as células foram cultivadas por 48 horas em meio F-12K 10% SFB depletado de VEs, preparado previamente por ultracentrifugação a $100.000\times g$ por 18 horas. O meio condicionado foi coletado e passou por centrifugações sequenciais, para remoção de fragmentos celulares, a $300\times g$ por 10 min, $2000\times g$ por 10 min e $10.000\times g$ por 30 min, a 4°C na Centrífuga 5804R (# Cat 5804000013, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha). Após cada centrifugação, o pellet foi descartado e o meio transferido para novo tubo. Para obtenção das VEs, foi feita ultracentrifugação a $100.000\times g$ por 2 horas com o rotor SW28 a 4°C na ultracentrífuga Optima XE90 Ultracentrifuge (# Cat A94471, Beckman-Coulter, Califórnia, EUA). O pellet foi ressuspensão em DPBS (*Dulbecco's phosphate-buffered saline*) (1X) (# Cat 14190136, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA) para ser lavado, e na sequência centrifugado novamente a $100.000\times g$ por 2 horas, a 4°C ¹³³. O pellet de VEs foi ressuspensão em 1 mL de DPBS filtrado e estéril e então analisado para avaliar a concentração e o tamanho das partículas isoladas por Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) usando o equipamento Nanosight LM10 (# Cat LM14C, Nanosight Ltda., Wiltshire, Inglaterra), acoplado a uma câmera CCD e um laser emitindo um raio de 60 mW com comprimento de onda de 405 nm. A aquisição foi realizada em cinco vídeos de 30 a 60 segundos cada com auxílio de bomba de seringa para injeção das amostras. Entre cada amostra, o *plate* foi limpo com H_2O miliQ e foi verificada a ausência de partículas antes de ser injetada a próxima amostra. O meio F-12K 10% SFB depletado de VEs também foi avaliado para descontar as VEs provenientes do meio da

quantidade total obtida por amostra. Os parâmetros utilizados foram mínimo de 2000 tracks válidos e *particles/frame* entre 20 e 100. Para a análise por espectrometria de massas em 3.11, foram isoladas VEs de 10 garrafas grandes de cultivo de cada linhagem (AGS e rAGS_FU), e após a segunda ultracentrifugação, os pellets foram congelados em freezer -80 °C até a realização da técnica.

3.4 TRANSFERÊNCIA DE FENÓTIPO

Para a transferência do fenótipo resistente a 5-FU, as células AGS e rAGS_FU foram cultivadas em meio depletado de VEs por 48 horas. O meio condicionado foi coletado e $2,5 \times 10^5$ células AGS e rAGS_FU foram plaqueadas em placa de 60 mm (# Cat 430166, Corning Incorporated, Nova York, EUA). Para o ensaio em que as células AGS também foram tratadas com VEs FSCN Control e FS CN KD L5, essas células também foram plaqueadas da mesma maneira. As VEs foram isoladas por ultracentrifugação como descrito em 3.4 e uma alíquota diluída 10x foi utilizada para a quantificação no NTA. Após aderência, as células foram tratadas com $1,15 \times 10^9$ VEs de rAGS_FU, AGS, FSCN Control ou FSCN KD L5 durante 36 horas, como estabelecido anteriormente por Cassinela ¹¹⁶. Para avaliar a resistência a 5-FU após esse período, o meio com VEs foi removido e foi adicionado meio contendo 200 μ M de 5-FU por 72 horas. As células foram então tripsinizadas, coradas com *Trypan blue* e contadas em câmara de Neubauer. Para a proteômica, descrita em 3.12, após as 36 horas com as VEs, as células tratadas com VEs AGS ou rAGS_FU foram tripsinizadas e o pellet congelado ou o meio foi trocado sem a adição de 5-FU e após 72h, as células foram coletadas e o pellet congelado em freezer -80 °C até a realização da técnica.

3.5 WESTERN BLOTTING

Cada linhagem celular foi lisada diretamente da placa de cultura com auxílio de *cell scraper* ou tripsinizada e depois lisada usando tampão de lise (50mM Tris-HCL pH 8, 150 mM NaCl, 1% Nodidet P-40 (NP-40), 0,5% deoxicolato de sódio, 1 mM EDTA e 1 mM EGTA) contendo inibidores de protease [10x] - (Halt™ Protease Inhibitor Cocktail - [100X]) (# Cat 78430, Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, EUA) e de fosfatase [10x] (Halt™ Phosphatase Inhibitor Cocktail – [100x]) (# Cat 78428, Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, EUA). As amostras foram centrifugadas a 14.000 RPM por 15 min a 4°C na

centrífuga 5427R (# Cat 5409000217, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) e o sobrenadante coletado para a obtenção das proteínas. A concentração de proteínas totais foi quantificada utilizando o método de Bradford (*colorimetric protein assay*) com o Bio-Rad *Protein Assay Die* (# Cat 5000006, Bio-Rad, Califórnia, EUA). Foi feita curva de diluição de BSA (*Bovine Serum Albumin*) (# Cat A2143, Inlab, São Paulo, Brasil) a 0,5; 1; 1,5 e 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ em 200 μL de *Protein Assay Die* (1:5 em H_2O) e a leitura da absorbância feita no iMark™ Microplate Absorbance Reader (# Cat 1681130, Bio-Rad, Califórnia, EUA). Para a análise de proteínas de VEs, após processo de isolamento e quantificação descritos em 3.3, as VEs foram precipitadas com 15% TCA (# Cat T0699, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) *overnight*. As amostras foram centrifugadas a 14.000 RPM por 30 min a 4°C e o sobrenadante foi descartado. Acetona gelada foi adicionada e as amostras foram centrifugadas a 14.000 RPM por 15 min a 4°C. O sobrenadante foi descartado e as amostras ressuspensas em tampão de ureia (50 mM Tris-HCl pH 7,2, 1% SDS, 36% ureia) e 1M Tris.

Foi utilizado de cada amostra 60 μg de proteínas totais para análise da expressão de fascina e 30 μg para expressão de rpS6. Para as análise de fascina em VEs, foi utilizado o volume equivalente a 5×10^9 VEs. Foi adicionado tampão redutor concentrado (4x: 125 mM Tris-HCl pH 6,8; 5% SDS (# Cat 817034, Merck, Darmstadt, Alemanha); 1 mM EDTA pH 8,5; 5% β -mercaptoetanol (# Cat 444204, Merck, Darmstadt, Alemanha); 20% glicerol; traços de azul de bromofenol), as amostras foram aquecidas a 95°C por 5 min e aplicadas em gel de SDS-poliacrilamida. Também foi aplicado no gel 3 μL de peso molecular Precision Plus Protein™ Dual Color Standards (# Cat 1610374, Bio-Rad, Califórnia, EUA). O gel de empilhamento foi preparado com 3 mL de dH_2O , 1,25mL de tampão 1M Tris-HCL pH 6,8, 625 μL de acrilamida, 25 μL de 10% persulfato de amônio (APS) e 10 μL de tetrametiletlenodiamina (TEMED). O gel de corrida para fascina foi preparado a 10% (2,5 mL de acrilamida, 4 mL de dH_2O , 950 μL de tampão 3M Tris-HCL pH 8,8, 75 μL 10% SDS, 75 μL 10% APS e 20 μL TEMED) e para rpS6 a 12% (3 mL de acrilamida, 3,5 mL de dH_2O , 950 μL de tampão 3M Tris-HCL pH 8,8, 75 μL 10% SDS, 75 μL 10% APS e 20 μL TEMED). A corrida para separação por eletroforese foi realizada com tampão de corrida (25 mM Tris; 191 mM Glicina (# Cat 33226, Sigma Aldrich, Missouri, EUA); 0,1% SDS) por 20 min com voltagem de 65V e depois de 120V até o final utilizando como fonte a PowerPac™ HC High-Current Power Supply (# Cat 1645052, Bio-Rad, Califórnia, EUA). Em seguida, foi feita transferência das proteínas do gel para uma membrana de nitrocelulose de 0,45 μm Amersham Protran Supported Western Blotting Membrane (# Cat 10600016, GE Healthcare, Life Science, Illinois, EUA), com tampão de transferência (25 mM Tris; 191mM Glicina; 0,1% SDS; 20% Metanol (# Cat 106009, Merck,

Darmstadt, Alemanha), utilizando 100V com a mesma fonte usada anteriormente. A membrana foi bloqueada em solução com leite (*non-fatmilk*) 5% em TBST (150 mM NaCl; 50 mM Tris-HCl pH 7,4; 0,1% Tween - # Cat P1379, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) durante 1 hora. Em seguida, foi marcada com anticorpo primário de interesse *overnight* diluído com BSA 5% em TBST a 4°C. Após o período de incubação e etapas de lavagem com TBST, foi incubado o anticorpo secundário Rabbit IgG HRP Linked F(ab')₂ (# Cat NA9340V, GE Healthcare, Life Science, Illinois, EUA), na concentração 1:2500 em leite (*non-fatmilk*) 5% em TBST, por 1 hora em temperatura ambiente. A revelação foi realizada por quimiluminescência usando o Immobilon® Western Chemiluminescent HRP Substrate (# Cat WBKLS, Millipore, Massachusetts, EUA) e as imagens adquiridas no equipamento de documentação de quimiluminescência UVITEC (Imaging System: Alliance Mini 4 16.08a, Cambridge, UK). A quantificação das bandas foi feita por densitometria com o software ImageJ (National Institute of Health, Maryland, EUA).

Os anticorpos primários usados foram anti-FSCN1 – Rabbit polyclonal (# Cat HPA005723, Sigma Aldrich, Missouri, EUA), na concentração de 1:1000; anti-ERK1/2 - Rabbit Polyclonal (# Cat 4695, Cell Signaling, Massachusetts, EUA), na concentração de 1:1000; Phospho-S6 Ribosomal Protein (Ser240/244) – Rabbit Polyclonal (# Cat 2215, Cell Signaling, Massachusetts, EUA) na concentração de 1:1000; e S6 Ribosomal protein (5G10) – Rabbit monoclonal (# Cat 2217, Cell Signaling, Massachusetts, EUA), na concentração de 1:1000.

3.6 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA A 5-FU PELA ANÁLISE DA VIABILIDADE CELULAR

Foi utilizado o ensaio de MTT (brometo de 3-(4, 5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio) para avaliar a resistência a 5-FU das linhagens AGS, rAGS_FU, L1 (rAGS_FU transduzida com o clone NM_003088.2-1112s1c1), L4 (rAGS_FU transduzida com o clone NM_003088.21699s21c1), FSCN KD L5 (rAGS_FU *knockdown* para fascina, clone TRCN0000123042 NM_003088.2-1170s1c1), FSCN Control (rAGS_FU transduzida com lentivírus controle MISSION® pLKO.1-puro Non-Mammalian shRNA Control Transduction). As linhagens foram plaqueadas em placas de 96 poços na densidade de $7,5 \times 10^3$ células e no dia seguinte, iniciou-se o tratamento. Foram feitas duas condições controle em que as células receberam apenas meio F-12K 10% SFB ou meio F-12K 10% SFB com 0,01% DMSO

(Dimetilsulfóxido) (# Cat D8418, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) (solvente usado na diluição de 5-FU). Para o tratamento com 5-FU foi adicionado meio F-12K 10% SFB contendo 200 μ M de 5-FU. O ensaio de MTT também foi utilizado para a avaliação da combinação de tratamento com rapamicina (# Cat R0395, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) e 5-FU, foram utilizadas as células AGS e rAGS_FU, plaqueadas da mesma forma citada anteriormente. Além da condição de 200 μ M de 5-FU, foi feita condição com 100 nM de rapamicina ou com ambas as drogas. Para o controle, foi feita condição com meio F-12K 10% SFB com 0,02% DMSO (assim como 5-FU, rapamicina é inicialmente diluída em DMSO). Em todos os experimentos as condições foram realizadas em quadruplicata. A cada 24 horas para o experimento com rapamicina e 5-FU ou no quinto dia no caso do experimento apenas com 5-FU, o meio de cultura foi removido e MTT (# Cat M5655, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) 5 mg/mL em PBS diluído em meio de cultura (100 μ L de meio F-12K 10% SFB + 20 μ L de MTT por poço) foi adicionado, incluindo uma condição sem células em quadruplicata (branco). Após incubação por 3,5 horas em estufa 5% CO₂ à 37°C, o meio foi retirado cuidadosamente e adicionado 100 μ L solvente de MTT (4 mM HCl, 0,1% NP-40) em isopropanol). A placa foi coberta com papel alumínio e agitada em Thermomixer (# Cat 22331, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) por 15 min. A absorbância foi lida no iMark™ Microplate Absorbance Reader.

3.7 CURVA DE CRESCIMENTO CELULAR

Para a avaliação do padrão de crescimento das linhagens AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5, 2,5x10⁴ células foram plaqueadas em placas de 35 mm (# Cat 430165, Corning Incorporated, Nova York, EUA), no dia seguinte foi adicionado 10 μ M de 5-FU em meio F-12K 10% SFB ou mantido apenas com o meio F-12K 10% SFB com 0,01% DMSO. O meio de todas as placas foi trocado a cada três dias e as células foram contadas em duplicata a cada 48 horas durante 10 dias. As células foram desagregadas como em 3.1 e os pellets ressuspensos em PBS e contadas com auxílio do Attune™ NxT Flow Cytometer (Invitrogen, Califórnia, EUA). Células sem tratamento foram usadas previamente para determinar o tamanho (*forward scatter*, FSC) e granulosidade (*side scatter*, SSC) de células viáveis. As amostras foram injetadas para leitura com um *sample rate* de 200 μ L/min. Para o total de células em cada amostra, foi considerado o a contagem de células e o volume quantificado pelo equipamento em relação ao volume total da amostra.

3.8 QUANTIFICAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO CELULAR

Foram plaqueadas 10^4 células por poço das linhagens AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 em placa de 96 poços. No dia seguinte, foram lavadas 2x com PBS, carenciadas (meio F-12K sem SFB) por 36 horas e após este período, foram feitas as seguintes condições em triplicata: meio F-12K 10% SFB, controle de meio F-12K 10% SFB com 0,01% DMSO e tratamento com 200 μ M de 5-FU em meio F-12K 10% SFB por 72 horas. Foi usado o kit BrdU Cell Proliferation Assay (# Cat 6813, Cell Signaling, Massachusetts, EUA) seguindo protocolo do fabricante. Foi adicionado aos poços solução de BrdU (5-bromo-2'-desoxiuridina) diluída em meio F-12K 10% SFB e então as células foram incubadas por 12 horas em estufa de 5% CO₂ à 37°C, incluindo uma condição sem células em triplicata. O meio com BrdU foi retirado e iniciou-se o ensaio de detecção do BrdU, realizado em temperatura ambiente. Foi adicionado solução de desnaturação/fixação (*Fixing/Denaturing Solution*) durante 30 min para a fixação das células. A solução foi removida e foi adicionada solução de anticorpo de detecção (*antibody detection solution*), que contém o anticorpo anti-BrdU, por uma hora. Após três lavagens com tampão de lavagem (*wash buffer*), foi adicionado o anticorpo secundário conjugado a HRP (*HRP-conjugated secondary antibody*) durante 30 min, seguido de três lavagens com tampão de lavagem (*wash buffer*). Foi adicionado o substrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) e após 15 min, a solução de parada (*Stop Solution*). A absorbância foi lida à 450 nm no equipamento iMark™ Microplate Absorbance Reader.

3.9 MIGRAÇÃO CELULAR

Para avaliar a capacidade migratória das células AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5, foi feito ensaio de migração utilizando câmara *transwell* (# Cat 3422, Corning, Nova York, EUA) com 6.5 mm de diâmetro e poros de 8 μ m. As células foram lavadas 2 vezes com PBS e meio F-12K sem SFB foi adicionado por 24 horas para carenciamento. Após este período, as células foram desagregadas com tripsina e 5 x 10^4 células foram incubadas em meio F-12K sem SFB na parte superior da câmara. Na parte inferior, foi adicionado meio F-12K sem SFB ou 10% SFB em duplicata. Após 16 horas, as células que migraram pela câmara foram fixadas usando paraformaldeído (PFA) 4% sem metanol por 20 min, lavadas 3 vezes com PBS e coradas com 300 μ M DAPI (4',6-diamino-2-fenil-indol) (# Cat D9542, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) 1:500 em PBS + 0,3% de Triton X-100 (# Cat 9410, EMD Millipore,

Massachusetts, EUA) por 1 hora. Em seguida, foram lavadas 3 vezes com PBS e as células na parte superior da câmara foram removidas com o auxílio de um cotonete antes da análise. Para cada poço, foram feitas 4 imagens de campos aleatórios das células que migraram através dos poros utilizando microscópio Nikon Eclipse TE2000-U (Nikon, Japão) com a objetiva 20X. A contagem de células foi feita com o software ImageJ.

3.10 ATIVAÇÃO DE MTORC1

Para avaliar a ativação de mTORC1 nas linhagens AGS, rAGS_FU, LC, FSCN Control e FSCN KD L5, foi realizado um estímulo por nutrientes com SFB e a ativação de mTORC1 foi avaliada pela fosforilação da proteína ribossomal S6 (rpS6). Foram plaqueadas 3×10^5 células em placas de 60 mm e após adesão, as placas foram lavadas 2 vezes com PBS e as células carenciadas com meio F-12K sem SFB por 24 ou 48 horas. Após o período de carenciamento, as células foram estimuladas com meio F-12K 10% SFB durante 15 min. Também foi feita uma condição de células apenas carenciadas por 24 horas como controle. Para avaliar a fosforilação de rpS6 as proteínas foram extraídas e sua expressão avaliada por Western Blotting como descrito em 3.2.

3.11 IMUNOFLUORESCÊNCIA

Foi realizada imunofluorescência para verificar a expressão de timidilato sintase após tratamento com rapamicina nas células AGS e rAGS_FU. As células foram plaqueadas na densidade de 5×10^4 células sobre lamínulas de vidro em placa de 24 poços (# Cat 3524, Corning Incorporated, Nova York, EUA), e após a adesão foram tratadas com 100 nM de rapamicina. Também foi feita condição controle para cada linhagem com meio F12-K 10% SFB + 0,01% DMSO. Depois de 24 horas de tratamento, o meio foi retirado e as células foram incubadas durante 20 min com paraformaldeído (PFA) 4% sem metanol para fixação. As células foram lavadas 3 vezes com PBS e incubadas por 5 min com PBS + 0,2% Triton. Em seguida, foi adicionado PBS + 5% BSA durante 1 hora para bloqueio. Foi realizada incubação *overnight* com o anticorpo primário anti-TYMS – Mouse monoclonal (# Cat WH0007298M1, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) 1:100 em PBS + 1% BSA em câmara úmida. No dia seguinte, o anticorpo primário foi removido e as lamínulas lavadas 3 vezes com PBS com auxílio de papel absorvente. As lamínulas foram incubadas com anticorpo secundário goat anti-mouse

Alexa-488 (# Cat A28175, Invitrogen, Califórnia, EUA) 1:1000 e Draq5 Fluorescent Probe Solution (5 mM) (# Cat 62251, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA) 1:200 em PBS + 1% BSA por 1 hora. O anticorpo foi removido e foram realizadas 3 lavagens de 5 min com PBS com auxílio de papel absorvente. Para a montagem da lâmina, foi usado FluorSafe Reagent (# Cat 345789, Calbiochem, Alemanha). As lâminas foram analisadas no microscópio confocal Leica TCS SP5II (Leica, Alemanha), 3 imagens representativas de cada lamínula foram capturadas com a lente objetiva de 60X e a quantificação da fluorescência foi feita no software ImageJ.

3.12 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A análise proteômica por espectrometria de massa foi realizada na Universidade de Campinas (UNICAMP, Campinas-SP-Brasil), cuja *facility* está sob coordenação do Dr. Daniel Martins-de-Souza. Para a extração das proteínas os pellets de células e VEs foram ressuspensos usando uma solução de 90% tampão de amostra (0,24 M Tris-HCl pH=6,8, 6% SDS, 30% Glicerol, 0,006% azul de bromofenol, 5% β -mercaptoenatol) e 10% inibidor de protease (# Cat 04 693 159 001, Roche, Suíça). As amostras foram aquecidas a 95 °C durante 5 min e em seguida colocadas no gelo. As amostras foram aplicadas em gel de poliacrilamida 12% (1,6 mL H₂O, 2 mL de acrilamida, 1,3 mL de tampão 1,5M Tris pH 8,8, 50 μ L de 10% SDS, 50 μ L de APS e 2 μ L de TEMED) com o gel de empilhamento preparado com 1,3 mL H₂O, 330 μ L de acrilamida, 250 μ L de tampão 1,5M Tris pH 8,8, 20 μ L de 10% SDS, 20 μ L de APS e 2 μ L de TEMED. Após eletroforese a 100 V a banda contendo as proteínas foi recortada e fragmentada com bisturi. O gel foi lavado 3 vezes com 50% Acetonitrila (ACN) em 50 mM bicarbonato de amônio (AmBic). Foi adicionado 10 mM de ditioneitol (DTT) e as amostras foram incubadas a 80°C por 30 min. Posteriormente, os fragmentos de gel foram incubados 20 min com 55 mM iodoacetamina em temperatura ambiente, seguido de duas lavagens de 10 min com ACN. Após descartar o líquido, os géis foram colocados no Speed Vac (# Cat 5305000177, Eppendorf Concentrator Plus, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) no modo acetonitrila durante 25 min e em seguida, as amostras foram digeridas em banho seco a 37°C *overnight* com tripsina (# Cat T6567, Sigma Aldrich, Missouri, EUA) a 10 ng/ μ l em 50 mM de AmBic.

Após o período de digestão *overnight*, as amostras foram retiradas do banho-seco, foi adicionado 50 mM AmBic e incubado por 20 min. O líquido foi transferido para um novo microtubo *low-binding* (# Cat MCT-150-L-C, Life Sciences, Nova York, EUA) contendo 50% AmBic 5% ácido fórmico (AF). No tubo com o gel, adicionou-se ACN por 10 min e o líquido

foi transferido para o microtubo *low-binding*, foram feitas ainda duas etapas de adição de 50% AAC, 5% AF no gel e uma etapa com 100% ACN. A cada etapa o líquido foi transferido para o microtubo *low-binding* correspondente. As amostras foram colocadas no Speed Vac no modo acetonitrila até o volume ficar próximo a 50 uL. Antes da realização da análise foi adicionado hidróxido de amônio e elas foram centrifugadas a 10.000 RPM por 20 min a 4°C em centrífuga 5424R (# Cat 540400022, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha). As amostras foram injetadas em triplicata num sistema ACQUITY UPLC M-Class (Waters Co, Massachusetts, USA) acoplado ao espectrômetro de massa Synapt G2-Si (Waters Co, Massachusetts, USA). Uma primeira análise (*Scouting run*) foi realizada para otimizar a quantidade de amostra que deveria ser injetada. Foi injetado 1 uL de amostra em uma coluna HSST3 1.8 µm, na qual foi corrido um gradiente de 7% à 40% de ACN/H₂O contendo 0,1% de AF por 35 min. A aquisição no espectrômetro de massas foi realizada com ionização de nanoESI no modo positivo, com aquisição por HDMSE. A aquisição dos espectros de íons produtos foi na faixa de 50 à 2000 m/z. Após a otimização de todas as amostras, a quantidade estabelecida para cada uma foi injetada em uma coluna HSST3 1.8 µm, alterando o tempo para 54 min. A aquisição no espectrômetro de massas foi por UDSME, também com ionização de nanoESI no modo positivo e a aquisição dos espectros de íons produtos foi na faixa de 50 à 2000 m/z, como na *scouting run*.

A identificação e quantificação das amostras foi realizada utilizando o software Progenesis for Proteomics 4.0 (Waters Co, Massachusetts, USA). Foi realizada busca no banco de dados revisado de Homo sapiens (HUMAN) da Uniprot. Os seguintes parâmetros foram considerados para identificar peptídeos nas amostras: 1) Digestão por tripsina com no máximo uma clivagem perdida; 2) modificações variáveis por oxidação (M) e modificação fixa por carbamidometil (C); 3) taxa de falso-positivo (FDR) menor que 1% em todas as condições e replicatas; 4) erro de massa inferior a 20 ppm. Dois ou mais fragmentos de íons por peptídeo, cinco ou mais fragmentos por proteína e um ou mais peptídeos por proteína foram necessários para a correspondência de íons. As identificações que não atendiam a esses critérios foram rejeitadas. A lista final de proteínas considerou apenas aquelas identificadas por pelo menos 2 peptídeos. Todas as análises foram feitas utilizando o R (versão 4.0.0, disponível em <https://cran.r-project.org>), incluindo os pacotes ggplot2 (<https://ggplot2.tidyverse.org>), topGO¹³⁴ e enrichR¹³⁵. Outras análises específicas de enriquecimento de proteínas em vias biológicas para determinar as vias mais influenciadas e predizer quais proteínas estariam ativadas ou inibidas nesse contexto foram conduzidas com o software Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (Ingenuity Systems Inc, Califórnia, EUA). O IPA utiliza o banco de dados privado, Knowledge

Base como fonte de informações e conforme informado pela empresa essa base de dados é constantemente atualizada e curada por pesquisadores. Entre outras particularidades, esse banco de dados inclui proteínas, substâncias endógenas, diferentes espécies, linhagens celulares e diferentes fármacos, com disponibilidade de informações para um amplo espectro de doenças.

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Diferenças na resistência a 5-FU e/ou rapamicina, medidas pelo ensaio de MTT, foram avaliadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

As diferenças entre os grupos avaliados na proteômica foram analisadas usando one-way ANOVA e foram consideradas significativas proteínas identificadas com $p < 0,05$ e fold-change < -2 e > 2 . O enriquecimento no software Ingenuity Pathway Analysis foi calculado pelo teste exato de Fisher para determinar a probabilidade de que a associação entre os genes e as funções biológicas não seja obtida ao acaso. Foram consideradas estatisticamente significativas as informações obtidas com $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 GERAÇÃO DE LINHAGEM KNOCKDOWN PARA FASCINA

Dados obtidos pelo grupo em ensaios de proteômica e confirmados por Western Blotting, mostraram que a proteína fascina tem expressão bastante aumentada tanto nas células de tumores gástricos resistentes a 5-FU rAGS_FU quanto nas suas VEs, quando comparadas com a célula parental AGS e suas VEs respectivamente (24,8 e 9,5 vezes respectivamente). Este dado levou a sugestão de que o aumento da expressão de fascina estivesse direta ou indiretamente relacionado ao fenótipo de resistência a este quimioterápico ¹¹⁶.

Assim, para explorar o efeito da fascina na resistência ao quimioterápico, foi gerada, a partir da linhagem resistente a 5-FU (rAGS_FU) obtida em trabalho anterior do grupo ¹¹⁶, uma linhagem celular onde a fascina teve sua expressão inibida pela expressão de shRNA específico, guiada por vetor lentiviral. Desta forma, células rAGS_FU foram transduzidas com 1 MOI de FSCN1 MISSION shRNA Lentiviral Transduction Particles contendo diferentes sequências de shRNA descritas na Tabela 1 ou com MISSION® pLKO.1-puro Non-Mammalian shRNA Control Transduction. As células transduzidas foram selecionadas com 1 µg/mL de puomicina e expandidas.

Foi realizado ensaio de Western Blotting para avaliar a expressão de fascina nos diferentes clones gerados (Figura 7). O clone denominado como FSCN KD L5 foi o que resultou em maior redução da expressão de fascina, cerca de 97% menor em relação a expressão da linhagem resistente a 5-FU (rAGS_FU), como mostrado pela média das quantificações relativas de densitometria na Figura 8. A expressão relativa nos demais clones variou com uma redução entre 8% e 71%, comparada a célula rAGS_FU.

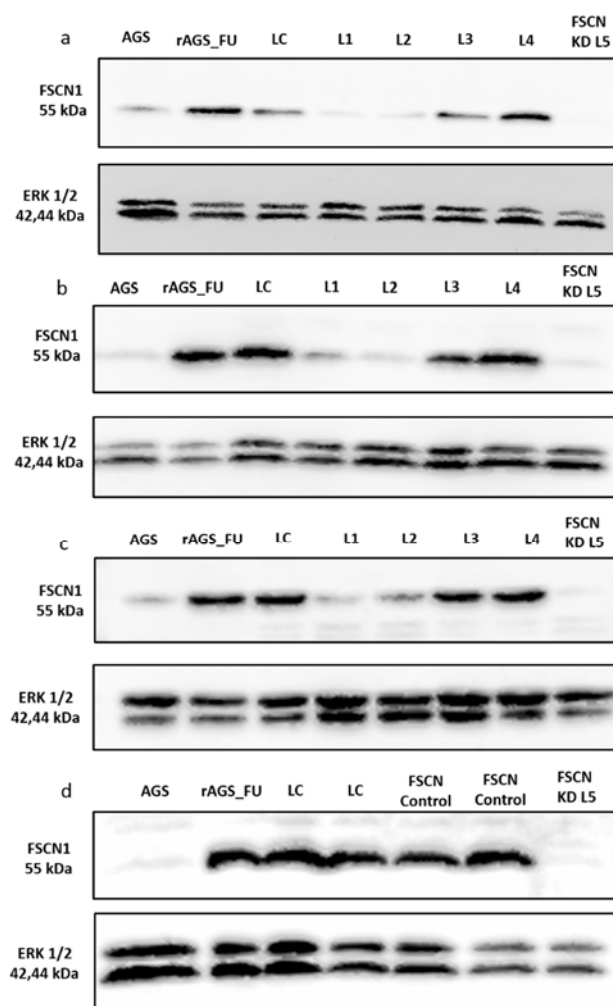


Figura 7 - Western Blotting para avaliação do *knockdown* de fascina. Em todos os ensaios, ERK 1/2 foi utilizada como controle de carregamento proteico. **(a, b, c)** Ensaios independentes para avaliação da expressão de fascina nas células AGS, rAGS_FU e células rAGS_FU transduzidas com lentivírus, LC: rAGS_FU transduzida com MISSION® pLKO.1-puro Non-Mammalian shRNA Control Transduction, rAGS_FU transduzidas com shRNA para fascina - L1: TRCN0000289001 Clone ID:NM_003088.2-1699s21c1, L2: TRCN0000123039 Clone ID:NM_003088.2-1699s1c1, L3: TRCN0000123040 Clone ID:NM_003088.2-1482s1c1, L4: TRCN0000123041 Clone ID:NM_003088.2-1112s1c1, L5 (FSCN KD L5): TRCN0000123042 Clone ID:NM_003088.2-1170s1c1 (sequências apresentadas na Tabela 1 Materias e Métodos). **(d)** Ensaio único para a avaliação da expressão de fascina nas linhagens controle geradas LC e FSCN Control, uso de preparações distintas de cada clone. Foram inclusas no blot amostras de AGS, rAGS_FU e FSCN KD L5.

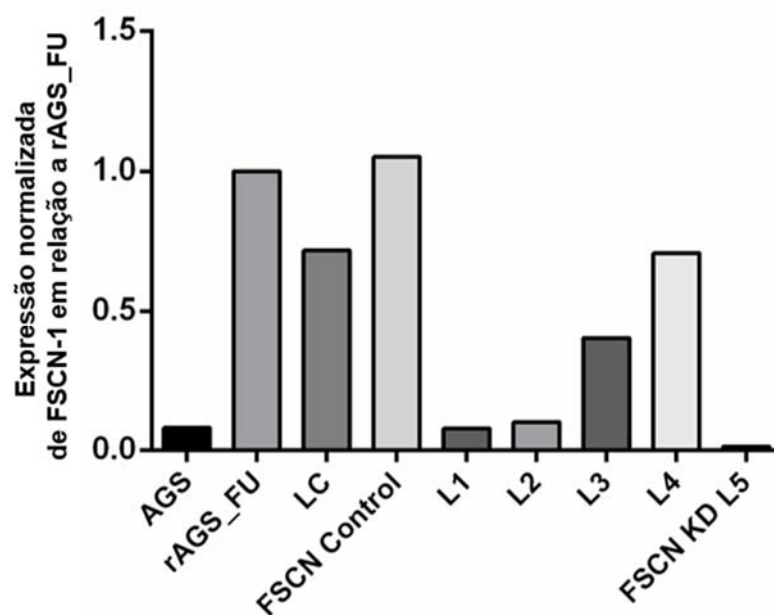


Figura 8 - Quantificação da expressão de fascina nas linhagens em relação a rAGS_FU. Foi realizada a quantificação de cada banda dos experimentos da Figura 7 por densitometria com auxílio do ImageJ. A expressão de fascina em cada amostra foi relativizada pela expressão de ERK1/2 que serviu como controle de carregamento. A expressão de fascina na linhagem resistente rAGS_FU, foi considerada como 1 e os valores de fascina nas outras linhagens são relativos ao da rAGS_FU. Os resultados apresentam a média dos valores de densitometria dos 4 blots mostrados na Figura 7.

As células LC, rAGS_FU transduzidas com MISSION® pLKO.1-puro Non-Mammalian shRNA Control Transduction, vetor controle que não tem genes conhecidos de mamíferos como alvos, apresentaram variações na expressão de fascina entre os ensaios, como é visto nas Figuras 7a, 7b, 7c e 8. Portanto, na tentativa de garantir a obtenção de um controle adequado, foi feita uma nova transdução de células rAGS_FU com o lentivírus controle, utilizando o mesmo protocolo anterior, e as células geradas foram nomeadas como FSCN Control. A expressão de fascina neste clone está mostrada na Figura 7d, onde também foram incluídas a linhagem LC gerada anteriormente. De acordo com a quantificação da expressão apresentada na Figura 8, tanto as células LC como FSCN Control estavam apresentando uma expressão próxima à da linhagem rAGS_FU, porém como a linhagem LC apresentou variações nos primeiros blots (Figura 7), a linhagem FSCN Control foi escolhida como controle.

4.2 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA A 5-FU NAS CÉLULAS KNOCKDOWN PARA FASCINA

Foi utilizado o ensaio de MTT para avaliar a viabilidade das células AGS, rAGS_FU, FSCN Control, L1, L4 e FSCN KD L5 após tratamento com 200 μ M de 5-FU durante 5 dias. Os experimentos foram realizados com as linhagens FSCN KD L5 e L1 por apresentarem depleção quase total da expressão de fascina (cerca de 97% e 92% respectivamente) e a L4 por apresentar redução parcial (cerca de 30%) na expressão de fascina (Figuras 7 e 8). A avaliação de 3 experimentos independentes indicou que, como já observado anteriormente ¹¹⁶, a célula rAGS_FU é mais resistente a 5-FU que a linhagem parental AGS (Figura 9).

As células L1, L4 e FSCN KD L5, que apresentam diferentes níveis de expressão de fascina, apresentaram viabilidade, frente ao tratamento com 5-FU, semelhante a observada para a célula FSCN Control (Figura 9). Os resultados mostram que estas células mostram-se mais resistentes que células parentais AGS, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre elas e AGS. Portanto, sugerindo nesta primeira abordagem que a depleção de fascina nas células rAGS_FU não altera a resistência a 5-FU.

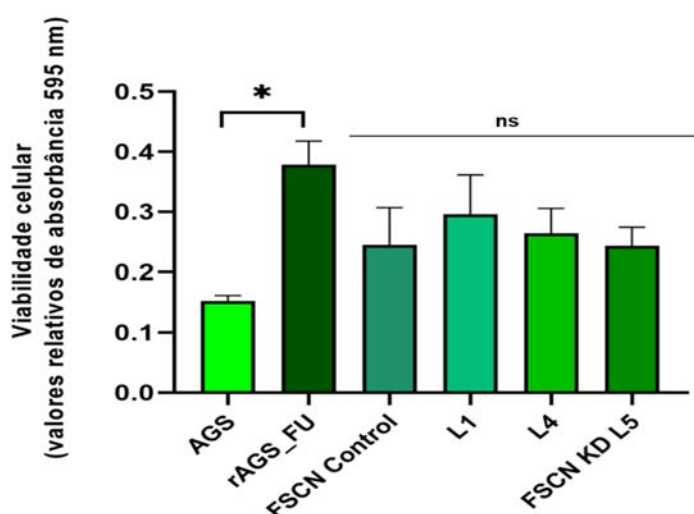


Figura 9 - Análise de resistência a 5-FU avaliada pela viabilidade celular medida por MTT. As células AGS, rAGS_FU, FSCN Control, L1, L4 e FSCN KD L5 foram plaqueadas na densidade de $7,5 \times 10^3$ e tratadas durante 5 dias com 200 μ M de 5-FU. A viabilidade celular foi analisada pelo ensaio de MTT, a absorvância obtida para as células tratadas com o 5-FU foi normalizada em relação aos valores equivalentes obtidos nos respectivos controles tratados apenas com meio F12K 10% SFB + 0,01 % DMSO. Os valores representam a média de três experimentos independentes realizados em quadruplicata \pm s.d. * $p < 0.05$, ns = não significativo, Teste de Kruskal-Wallis.

4.3 CURVA DE CRESCIMENTO

Ainda na avaliação do papel de fascina na resistência a 5-FU, foram realizadas curvas de crescimento das linhagens na presença ou não de 10 μM de 5-FU, concentração baixa do quimioterápico utilizada durante o cultivo de células rAGS_FU, para manutenção da seleção por pressão positiva. As células parentais (AGS), as resistentes a 5-FU (rAGS_FU), a linhagem depletada de fascina FSCN KD L5 e seu controle FSCN Control apresentaram curvas de crescimento semelhante na ausência do quimioterápico (Figura 10a). Com a presença de 10 μM de 5-FU por 10 dias, a linhagem AGS teve seu crescimento inibido em relação as outras linhagens, enquanto que rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 mantiveram o crescimento (Figura 10b), apesar deste ser menor do que na ausência de 5-FU (como é visto na escala do eixo y das Figuras 10a e 10b). Estes dados apontam que a deleção de fascina nas células FSCN KD L5 não alterou sua proliferação e sensibilidade a 5-FU quando comparadas as células rAGS_FU, resistentes a 5-FU.

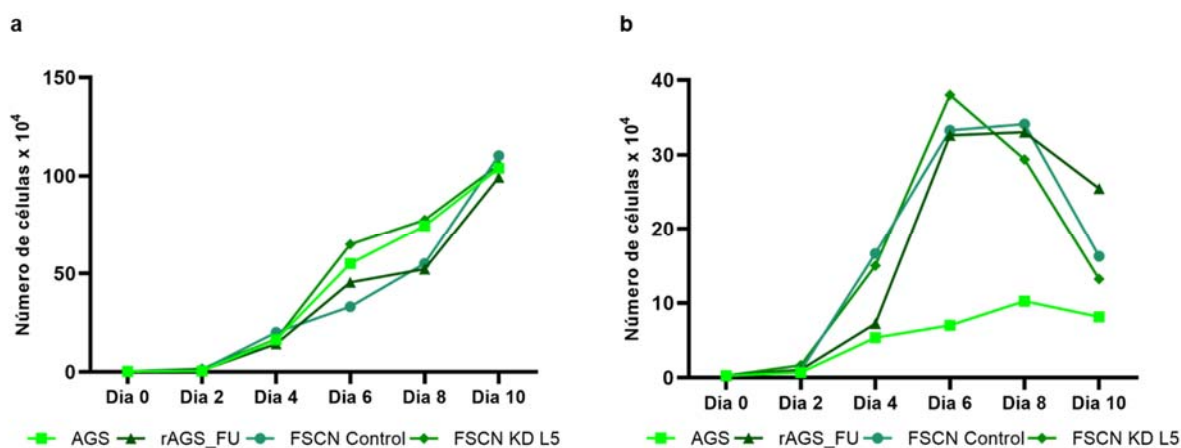


Figura 10 - Curvas de crescimento celular sem e com 10 μM de 5-FU. As linhagens AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 foram plaqueadas na densidade de $2,5 \times 10^4$ células por placa 35mm e contadas a cada 2 dias em duplicata. **(a)** Curva de crescimento das células em meio F-12K 10% SFB + 0,01 % DMSO. **(b)** Curva de crescimento das células em meio F-12K 10% SFB na presença de 10 μM de 5-FU. Os valores apresentados representam a média de um experimento realizado em duplicata.

4.4 QUANTIFICAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO CELULAR

Um experimento adicional para medida da proliferação celular foi realizado através da medida da duplicação do DNA celular pela incorporação de BrdU (5-bromo-2-deoxiuridina)

após tratamento com 200 μ M de 5-FU por 3 dias (Figura 11). O BrdU é um análogo de pirimidina e consegue incorporar-se ao DNA sintetizado durante a replicação das células substituindo a timidina. Assim, a absorvância detectada com a marcação de BrdU é proporcional a quantidade de BrdU incorporado as células, o que é indicativo direto da proliferação celular. A linhagem rAGS_FU manteve sua proliferação mesmo após tratamento com o quimioterápico, enquanto a linhagem AGS, sensível a 5-FU, apresentou queda na proliferação com o tratamento. Nas linhagens FSCN Control e FSCN KD L5, a proliferação na presença de 200 μ M de 5-FU manteve-se próxima ao observado para seus respectivos controles e para a linhagem rAGS_FU. Portanto, a inibição de fascina não alterou a capacidade proliferativa das células na presença de 5-FU, confirmando o resultado observado também na Figura 10.

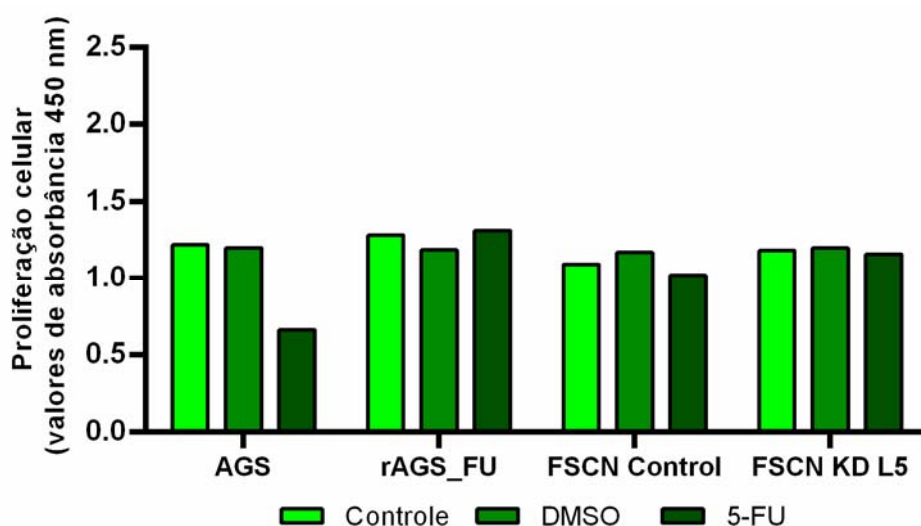


Figura 11 - Proliferação celular medida por incorporação de BrdU. Foram plaqueadas 10^4 células e carenciadas por 36 horas. Após esse período, as células permaneceram durante 72 horas em meio F-12K 10% SFB (controle); meio F-12K 10% SFB + 0,01 % DMSO (DMSO) ou 200 μ M de 5-FU (5-FU). Em seguida, as células foram incubadas por 12 horas com meio F-12K 10% SFB contendo BrdU. Os valores representam a média da absorvância em dois experimentos independentes com cada condição realizada em triplicata.

4.5 TRANSFERÊNCIA DE FENÓTIPO

Os ensaios anteriores indicam que a depleção (*knockdown*) de fascina nas células FSNC KD L5 não alterou sua resistência a 5-FU. Para avaliar se VEs derivadas destas células ainda eram capazes de transferir o fenótipo de resistência a células AGS parentais, conduzimos experimentos de resistência ao tratamento com 5-FU. Células AGS foram tratadas com VEs de

células AGS, rAGS_FU, FSCN KD L5 ou FSCN Control, seguido do tratamento com 200 μ M de 5-FU durante 72 horas. Como controle foram usadas células AGS, rAGS_FU, FSCN KD L5 e FSCN Control sem tratamento com VEs e na presença ou não de 5-FU.

Os resultados apresentados na Figura 12 mostram que as células AGS tratadas com suas próprias VEs mantiveram a sensibilidade a 5-FU semelhante aquela apresentada na ausência de VEs.

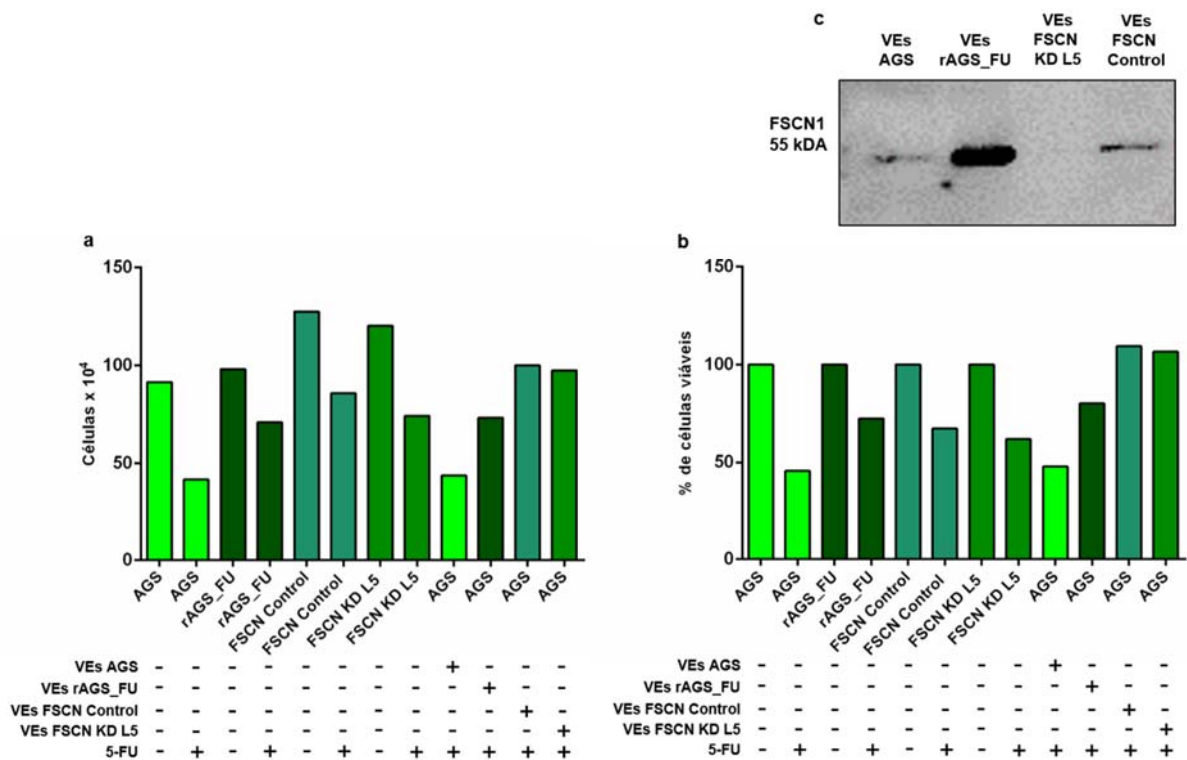


Figura 12 - Transferência de resistência a 5-FU através de VEs. VEs de células AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 foram coletadas após 48 horas de crescimento celular em meio F-12K 10% SFB depletado de VEs. Células AGS plaqueadas na densidade de $2,5 \times 10^4$ em placas 60 mm, foram tratadas com $1,15 \times 10^9$ VEs provenientes de células AGS, rAGS_FU, FSCN Control ou FSCN KD L5 por 36 horas. Culturas controle de todas as linhagens nas mesmas condições, mas sem tratamento com VEs também foram mantidas. Em seguida, iniciou-se tratamento com meio F-12K 10% SFB mais 200 μ M de 5-FU ou 0,01% de DMSO como controle de tratamento. Após 72 horas de tratamento as células foram contadas em câmara de Neubauer. Os valores representam a média de um experimento realizado em duplicata. **(a)** Número de células $\times 10^4$ obtidas por contagem de cada grupo. **(b)** Porcentagem do número de células total contadas para cada grupo. Os controles foram considerados como 100% e cada linhagem foi comparada com seu respectivo controle. **(c)** Western Blotting para avaliação de fascina em VEs. Foi realizada precipitação com 15% TCA das VEs AGS, rAGS_FU, FSCN KD L5 e FSCN Control. O equivalente a 5×10^9 VEs de cada amostra foi utilizado e foi realizado 1 ensaio para detecção da expressão de fascina.

O tratamento de células AGS com VEs de células rAGS_FU foi capaz de aumentar a resistência das células AGS a 5-FU, como já demonstrado anteriormente por Cassinela ¹¹⁶. Por sua vez, o tratamento de células AGS com VEs de células FSCN KD L5 também foi capaz de aumentar a resistência das células ao tratamento com 5-FU. Estes dados apontam que VEs provenientes de células *knockdown* de fascina, FSCN KD L5, são capazes de transferir o fenótipo de resistência a 5-FU (Figs. 12a e 12b), confirmando os dados das figuras anteriores que apontam que fascina não está envolvida no processo de resistência a 5-FU em células de tumores gástricos.

Na tentativa de avaliar a presença de fascina em VEs de células AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 realizamos ensaios de Western Blotting (Figura 12c). Como observado anteriormente por Cassinela ¹¹⁶, as VEs de rAGS_FU apresentaram expressão acentuada da proteína em relação a VEs de AGS. A depleção de fascina em VEs de FSCN KD L5 foi semelhante àquela observada para as células FSCN KD L5 (Figura 7) e em conjunto com a Figuras 12a e 12b, corrobora para a observação de que a fascina não está relacionada a transferência da resistência. As VEs de FSCN Control apresentam menor concentração de fascina do que VEs rAGS_FU, porém apenas um ensaio foi realizado e é necessário a otimização de um controle de carregamento proteico para avaliar as diferenças observadas de expressão de fascina nas VEs.

4.6 ENSAIO DE MIGRAÇÃO

Uma vez que fascina foi descrita anteriormente por mediar maior agressividade tumoral e mecanismos de metástase ^{122-125,127-130}, conduzimos experimentos *in vitro* que mimetizam estes fenômenos, para entender se mecanismos de invasão/migração celular poderiam ser independentes daqueles de resistência a quimioterápicos, em particular a 5-FU. Para avaliar a capacidade migratória das células e como a deleção de fascina modifica esta atividade, foram realizados experimentos de migração em câmara transwell. Os resultados mostram que a linhagem rAGS_FU apresentou maior capacidade migratória do que a linhagem parental AGS, como já fora observado anteriormente ¹¹⁶. Essa diferença é observada principalmente em condições de tratamento com 10% SFB, onde o número médio de células migrando/campo foi de 18 células para AGS e 53 células para a rAGS_FU. A linhagem FSCN KD L5 por sua vez apresentou baixa migração, tanto nas condições sem ou com 10% SFB, o que indicaria que a fascina, apesar de não estar envolvida com a resistência a 5-FU, estaria envolvida com a migração celular (Figs. 13 e 14). Entretanto, a célula FSCN Control apresentou resultados

semelhantes aos da FSCN KD L5, indicando que os efeitos observados na migração de células FSCN KD L5 estejam relacionados ao vetor lentiviral usado e não à deleção de fascina. Esta abordagem precisa ser melhor explorada futuramente.

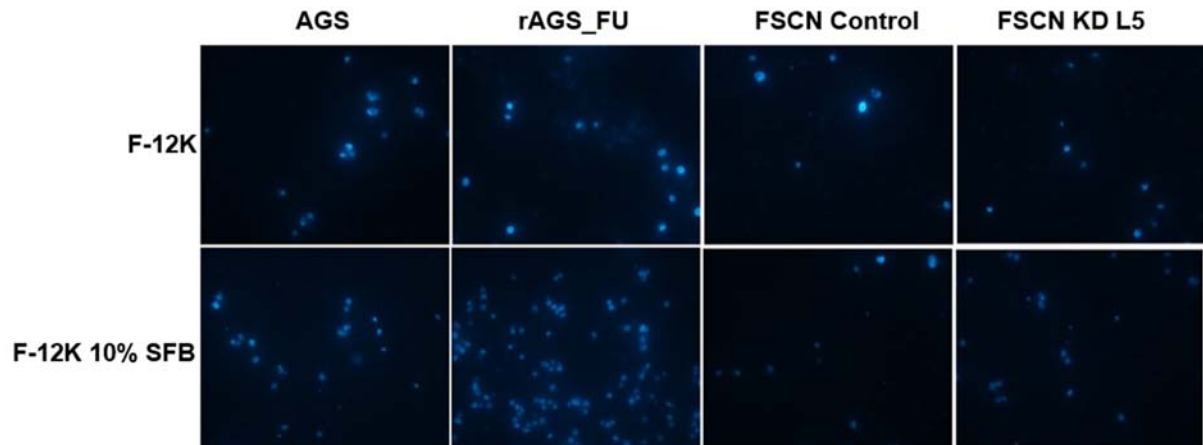


Figura 13 - Ensaio de migração celular. Imagens representativas de um dos campos fotografados com objetiva 20X para as linhagens AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 que migraram através da câmara transwell nas condições sem ou com 10% SFB durante 16 horas.

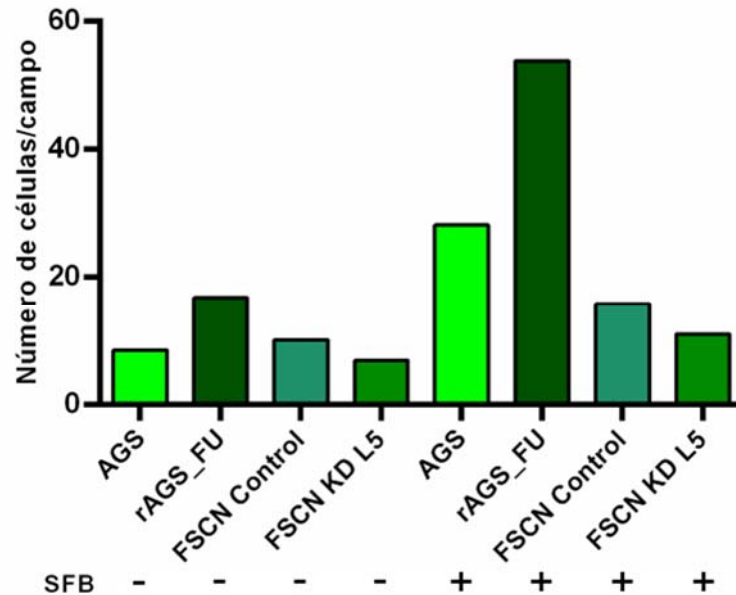


Figura 14 - Quantificação do ensaio de migração. Foram plaqueadas 5×10^4 células das linhagens AGS, rAGS_FU, FSCN Control e FSCN KD L5 foram plaqueadas em meio F-12K sem SFB na presença ou não de 10% SFB na parte inferior da placa transwell e sua migração foi medida após 16 horas. Os valores apresentados representam a média do número de células/campo. Os resultados apresentam média de duplicatas de dois experimentos independentes.

O conjunto de resultados apresentados nas Figuras 7 a 14 indicam que a fascina, encontrada inicialmente aumentada em ensaios de proteômica e confirmada por Western Blotting tanto em células rAGS_FU resistentes a 5-FU quanto nas suas VEs ¹¹⁶ quando comparadas as células parentais AGS, não está relacionada diretamente a resistência a este quimioterápico e nem a transferência deste fenótipo à células parentais por meio de VEs.

Desta forma, realizamos novos ensaios de proteômica para buscar candidatos adicionais que seriam responsáveis pela resistência a 5-FU e também pela transferência da resistência por VEs. Nesta nova abordagem de proteômica fizemos a depleção do VEs do soro para cultivar as células antes da coleta de VEs, pois com o carenciamento, feito no trabalho de Cassinela ¹¹⁶, pode ser prejudicial por levar a alterações na expressão de proteínas ¹³⁶.

4.7 PROTEÔMICA

Foi realizada a técnica de espectrometria de massas para análise proteômica de AGS, rAGS_FU e das VEs provenientes dessas duas linhagens. Também foram analisadas células AGS tratadas com suas próprias VEs (AGS_AGSEV) ou células AGS tratadas com VEs das células resistentes rAGS_FU (AGS_rFUEV). Similar ao que foi feito anteriormente para transferência de fenótipo ¹¹⁶, as células foram tratadas com VEs por 36 horas e em seguida o meio de cultura foi trocado por meio sem VEs onde as células permanecem por 72 horas. Assim foram coletadas amostras de células AGS após as 36 horas de tratamento com VEs delas mesmas denominadas como AGS_AGSEV_36h ou AGS tratadas com VEs de células resistentes rAGS_FU denominadas AGS_rFUEV_36h. Foi realizada ainda uma abordagem onde após 36 horas de tratamento com VEs de AGs ou de rAGS_FU, as células foram lavadas para a retirada dos tratamentos e permaneceram por 72 horas em cultura após as quais novas amostras foram coletadas e denominadas AGS_AGSEV_72h e AGS_rFUEV_72h (Figura 15).

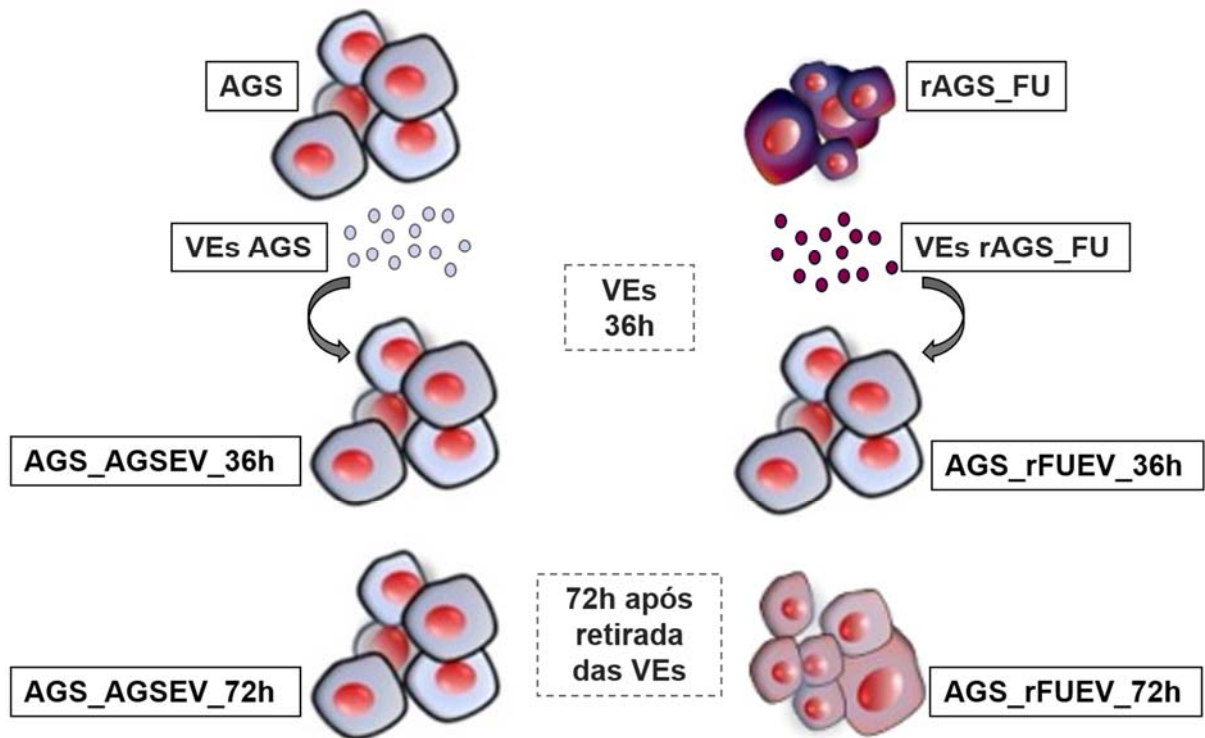


Figura 15 - Esquema representando as amostras utilizadas na proteômica. Células AGS e rAGS_FU após 48 horas de cultivo em meio F12-K 10% SFB depletado de VEs, foram coletadas. Seus respectivos meios condicionados foram utilizados para o isolamento de VEs por ultracentrifugação (VEs AGS e VEs rAGS_FU). As células AGS e rAGS_FU foram plaqueadas na densidade de $2,5 \times 10^4$ em placas 60 mm e foram tratadas com $1,15 \times 10^9$ VEs provenientes de células AGS ou rAGS_FU durante 36h. Em seguida, as células foram coletadas (AGS_AGSEV_36h e AGS_rFUEV_36h) ou tiveram seu meio trocado e permaneceram em cultura apenas com meio de cultura por 72 horas até serem coletadas (AGS_AGSEV_72h e AGS_rFUEV_72h).

A Figura 16 mostra a clusterização hierárquica realizada com as proteínas obtidas em cada uma das análises, mostrando a similaridade entre as triplicatas e a separação dos grupos comparados em função das diferenças de expressão entre eles.

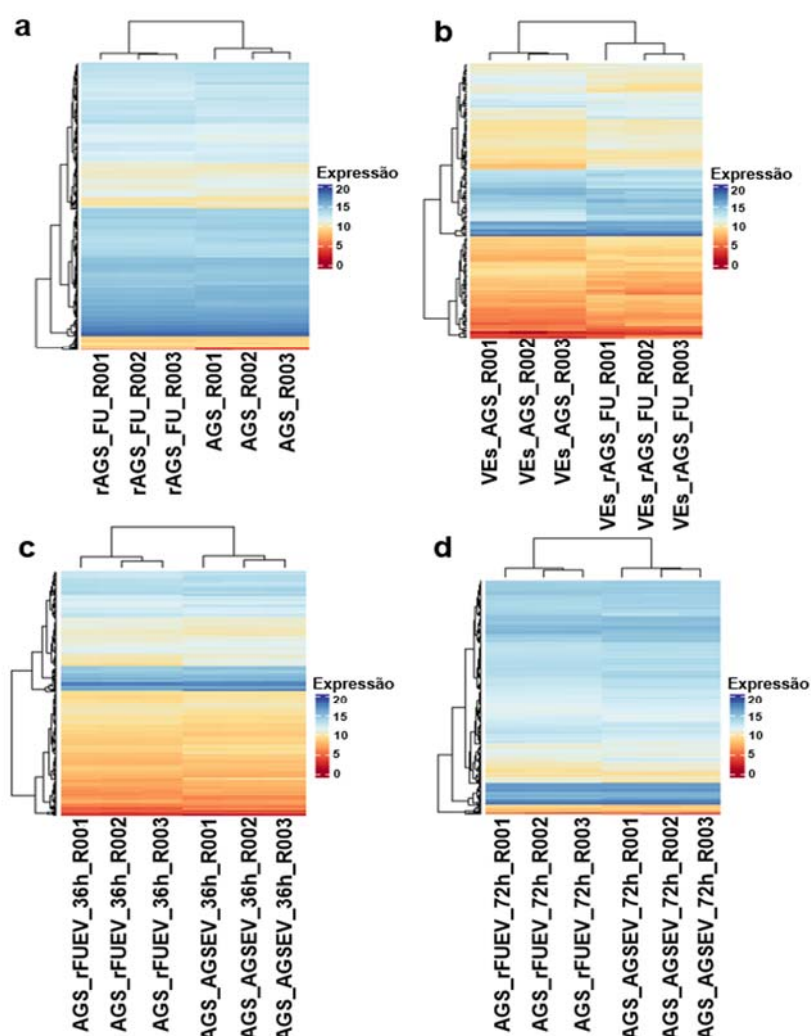


Figura 16 - Clusterização hierárquica com as proteínas diferencialmente expressas identificadas em cada uma das análises. (a) Triplicatas de células AGS e rAGS_FU. (b) Triplicatas de VEs AGS e VEs rAGS_FU. (c) Triplicatas de células AGS_AGSEV_36h e células AGS_rFUEV_36h. (d) Triplicatas de células AGS_AGSEV_72h e células AGS_rFUEV_72h.

As análises estatísticas considerando um valor de $p > 0,05$ identificaram um total de 1.448 proteínas diferencialmente expressas entre os grupos avaliados (Anexo 1). Destas, 552 proteínas foram diferencialmente expressas entre as células AGS e rAGS_FU, 190 proteínas diferencialmente expressas entre as VEs de células AGS e rAGS_FU, 457 proteínas diferencialmente expressas entre células AGS_AGSEV_36h e AGS_rFUEV_36h e 636 proteínas diferencialmente expressas entre células AGS_AGSEV_72h e AGS_rFUEV_72h. As Tabelas 2, 3, 4, e 5 apresentam as proteínas com expressão aumentada ou diminuída em cada comparação.

Na Figura 17, temos a representação com diagrama de Venn do número de proteínas diferencialmente expressas em comum ou não entre os grupos comparados. Foram encontradas

144 proteínas diferencialmente expressas exclusivamente entre rAGS_FU vs AGS, 148 em VEs rAGS_FU x VEs AGS, 116 em AGS_rFUEV_36h x AGS_AGSEV_36h e 195 em AGS_rFUEV_72h x AGS_AGSEV_72h. Em comum entre todas as comparações, foram identificadas 60 proteínas diferencialmente expressas, sendo interessante observar que houve um número significativo de proteínas diferencialmente expressas entre VEs e todos os grupos de células. Entre essas proteínas e as demais que se encontram em comum em dois ou três comparações, ocorrem variações nas diferenças de expressão observada.

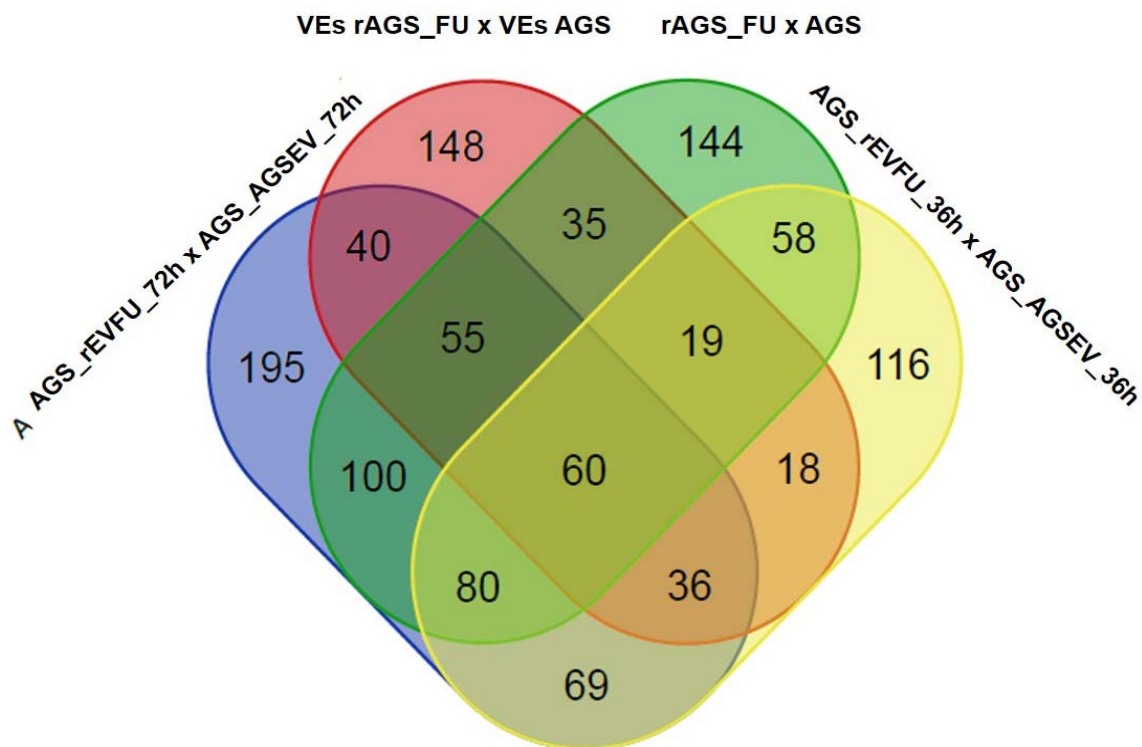


Figura 17 - Diagrama de Venn de proteínas diferencialmente expressas. Diagrama de Venn mostrando a distribuição de proteínas compartilhadas entre as comparações rAGS_FU x AGS, VEs rAGS_FU x VEs AGS, AGS_rFUEV_36h x AGS_AGSEV_36h e AGS_rFUEV_72h x AGS_AGSEV_72h.

Considerando *fold change* >2 e <-2, reduzimos o número de proteínas identificadas para 34 entre AGS e rAGS_FU, 43 entre VEs AGS e VEs rAGS_FU, 21 entre AGS_AGSEV_36h e AGS_rFUEV_36h e 45 entre AGS_AGSEV_72h e AGS_rFUEV_72h. Destaca-se que nesta análise de proteômica fascina também apareceu como mais expressa nas células (2,02 vezes e em 11º lugar) resistentes rAGS-FU comparadas as células parentais AGS. Uma diferença de 2 vezes mais expressão de fascina também foi encontrada entre as VEs destas células respectivamente, entretanto não houve diferença estatística significativa ($p=0,14$).

Tabela 2 - Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre células rAGS_FU x AGS.

Proteína	Fold Change	Valor p
ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 1 (ARL6IP1)	50,77	5,73E-05
NADP-dependent malic enzyme (ME1)	8,31	2,17E-07
Adenylate kinase (AK7)	6,65	1,67E-02
Heme oxygenase 2 (HMOX2)	3,04	6,01E-05
Annexin A (ANXA1)	2,54	2,26E-06
Quinone oxidoreductase PIG3 (TP53I3)	2,50	6,22E-06
CD109 antigen (CD109)	2,42	2,99E-04
Putative RNA-binding protein Luc7-like 1 (LUC7L)	2,19	3,74E-03
Acetyl-CoA acetyltransferase_ cytosolic (ACAT2)	2,17	3,55E-05
Keratin type I cytoskeletal 12 KRT12	2,06	4,01E-03
Fascin (FSCN1)	2,02	7,76E-05
Atlastin-3 (ATL3)	1,97	2,45E-04
Protein S100-A10 (S100A10)	1,89	8,30E-05
Flap endonuclease 1 (FEN1)	1,88	1,30E-05
E3 ubiquitin-protein ligase CBL (CBL)	1,84	2,14E-03
Cytoplasmic aconitate hydratase (ACO1)	1,77	4,68E-04
T-complex protein 1 subunit zeta-2 (CCT6B)	1,76	7,22E-05
Ethylmalonyl-CoA decarboxylase (ECHDC1)	1,76	1,93E-05
Squalene synthase (FDFT1)	1,69	1,21E-04
Importin subunit alpha-1 (KPNA2)	1,65	1,50E-06
Zinc finger protein 677 (ZNF677)	- 14,62	1,64E-04
RUN and FYVE domain-containing protein 4 (RUFY4)	- 3,83	2,32E-04
Trifunctional enzyme subunit beta_ mitochondrial (HADHB)	- 3,24	1,74E-04
Ferritin light chain (FTL)	- 3,05	1,05E-06
Transgelin (TAGLN)	- 2,92	3,02E-06
Ras-related protein Rab-15 (RAB15)	- 2,86	1,43E-06
Androglobin (ADGB)	- 2,60	1,73E-05
Phosphoglucomutase-1 (PGM1)	- 2,55	2,19E-06
Zinc finger protein 75D (ZNF75D)	- 2,43	9,73E-05
14-3-3 protein beta/alpha (YWHAB)	- 2,41	4,92E-04
Major vault protein (MVP)	-2.41	3.92E-06
SH2 domain-containing adapter protein B (SHB)	-2.39	1.62E-03
NEDD4-like E3 ubiquitin-protein ligase WWP1 (WWP1)	-2.26	4.10E-04
Uncharacterized protein C14orf119 (C14orf119)	-2.16	8.17E-07
Glycine amidinotransferase mitochondrial (GATM)	-2.15	1.24E-05
Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (ARHGEF40)	-2.14	3.00E-05
Cyclin-dependent kinase 12 (CDK12)	-2.13	1.90E-03
Villin-1 (VIL1)	-2.11	2.27E-05
Glutathione S-transferase (GSTP1)	-2.08	4.99E-05
Histone deacetylase 1 (HDAC1)	-2.06	3.56E-06

Tabela 3 - Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre VEs rAGS_FU x VEs AGS.

Proteína	Fold Change	Valor p
Lactadherin (MFGE8)	5,57	1,26E-05
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3 (ATP1B3)	5,15	5,23E-06
Charged multivesicular body protein (CHMP5)	4,89	3,19E-02
Cytochrome b5 type B (CYB5B)	4,34	1,28E-02
Alkaline phosphatase_ placental type (ALPP)	4,08	2,21E-05
Pleckstrin-2 OS=Homo sapiens (PLEK2)	3,79	3,75E-02
Solute carrier family 2_ facilitated glucose transporter member 3 (SLC2A3)	3,74	1,23E-05
Growth/differentiation factor 15 (GDF15)	3,71	9,73E-07
Intestinal-type alkaline phosphatase (ALPI)	3,55	3,04E-06
Syntaxin-3 (STX3)	3,35	1,71E-02
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit STT3A (STT3A)	3.05	6.24E-05
Solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member (SLC2A14)	3.03	4.31E-05
26S proteasome regulatory subunit 10B (PSMC6)	2.70	1.74E-05
CD81 antigen (CD81)	2.61	7.88E-03
Vitronectin (VTN)	2.33	6.77E-05
Core histone macro-H2A.2 (H2AFY2)	2.28	1.67E-04
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 (ATP1A1)	2.27	7.99E-06
26S proteasome regulatory subunit 6A (PSMC3)	2.24	9.76E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 1 (SRSF1)	2.20	1.39E-02
Ezrin (EZR)	2.18	2.82E-03
Histone H4 (HIST1H4A)	-3,67	2,45E-06
Histone H2B type 1-C/E/F/G/I (HIST1H2BC)	-2,97	1,31E-05
Protein S100-A100 (S100A10)	-2,77	9,90E-04
HLA class I histocompatibility antigen_ B-54 alpha chain (HLA-B)	-2,73	5,41E-04
Profilin-1 (PFN1)	-2,60	2,66E-03
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial (PDHB)	-2,59	1,27E-02
Pre-B-cell leukemia transcription factor 2 (PBX2)	-2,34	4,54E-04
Beta-enolase (ENO3)	-2,30	2,12E-03
Mitochondrial proton/calcium exchanger protein (LETM1)	-2,27	2,99E-02
NADPH-cytochrome P450 reductase (CYPOR)	-2,27	2,11E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H (HNRNPH1)	-1.25	2.59E-04
Pre-B-cell leukemia transcription factor 2 (PBX2)	-2.34	4.54E-04
HLA class I histocompatibility antigen B-54 alpha chain (HLA-B)	-2.73	5.42E-04
Alpha-fetoprotein (AFP)	-1.22	5.65E-04
Ras-related protein Rab-11A (RAB11A)	-1.78	5.89E-04
Laminin subunit beta-1 (LAMB1)	-1.29	8.18E-04
Apolipoprotein E (APOE)	-1.78	9.44E-04
Protein S100-A10 (S100A10)	-2.77	9.90E-04
Keratin type I cytoskeletal 16 (KRT16)	-1.37	1.46E-03
Ras-related protein Rab-13 (RAB13)	-1.60	1.49E-03

Tabela 4 - Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre AGS_rFUEV_36h x AGS_AGSEV_36h.

Proteína	Fold change	Valor p
Zinc finger protein 284 (ZNF284)	2,07	4,43E-04
Uncharacterized protein KIAA2026 (KIAA2026)	1.89	4.81E-04
Glycine--tRNA ligase (GARS)	1.84	8.20E-05
Cytochrome b-c1 complex subunit 2 mitochondrial (UQCRC2)	1.84	2.56E-04
SLIT-ROBO Rho GTPase-activating protein 2B (SRGAP2B)	1.80	3.14E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 7 (SRSF7)	1.76	1.49E-04
T-complex protein 1 subunit zeta-20 (CCT6B)	1.61	3.38E-05
Zinc finger protein 62 homolog (ZFP62)	1.61	1.82E-04
TOG array regulator of axonemal microtubules protein 2 (TOGARAM2)	1.50	1.59E-02
Syntaxin-binding protein 5 (STXBP5)	1.46	1.39E-03
Insulin-degrading enzyme (IDE)	1.42	1.39E-04
Ankyrin repeat domain-containing protein 62 (ANKRD62)	1.42	1.02E-02
Protein tweety homolog 2 (TTYH2)	1.39	1.07E-03
Fascin (FSCN1)	1.39	2.23E-05
Centromere-associated protein E (CENPE)	1.39	5.91E-04
PH and SEC7 domain-containing protein 4 (PSD4)	1.39	1.02E-02
Phosphoglucomutase-2 (PGM2)	1.39	3.25E-02
eIF-2-alpha kinase GCN2 (EIF2AK4)	1.38	1.31E-04
Kinesin-1 heavy chain (KIF5B)	1.38	3.94E-03
DNA primase small subunit (PRIM1)	1.38	2.45E-03
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit (EIF3E)	1.37	1.44E-02
DNA polymerase kappa (POLK)	-4.87	7.47E-05
Histone H4 (H4)	-4,72	1,61E-06
Keratin_type II cytoskeletal 4 (KRT4)	-3,55	4,85E-03
Histone H2B type 1-C/E/F/G/I (HIST1H2BC)	-3,24	4,41E-05
Histone H2A type 1-J (HIST1H2AJ)	-2,98	5,01E-06
60S ribosomal protein L30 (RPL30)	-2,68	2,06E-06
Bifunctional glutamate/proline--tRNA ligase (EPRS)	-2,44	1,60E-05
Aldo-keto reductase family 1 member A1 (AKR1A1)	-2,40	5,76E-05
10 kDa heat shock protein_mitochondrial (HSPE1)	-2,37	4,42E-06
TRIO and F-actin-binding protein (TRIOBP)	-2,33	2,41E-05
Putative 40S ribosomal protein S10-like (RPS10P5)	-2.22	1.17E-04
Mitotic spindle assembly checkpoint protein MAD1 (MAD1L1)	-2.19	1.04E-04
40S ribosomal protein S13 (RPS13)	-2.13	7.28E-06
60S ribosomal protein L22 (RPL22)	-2.09	5.43E-05
Transcription initiation factor TFIID subunit 1 (TAF1)	-2.09	7.29E-04
Keratin_type I cytoskeletal 9 (KRT9)	-2.08	6.03E-04
[F-actin]-monooxygenase MICAL2 (MICAL2)	-2.06	5.97E-04
40S ribosomal protein S20 (RPS20)	-2.02	5.78E-05
60S ribosomal protein L36 (RPL36)	-2.00	3.79E-05
60S ribosomal protein L12 (RPL12)	-1.95	1.26E-04

Tabela 5 - Top proteínas com maior diferença de expressão na comparação entre AGS_rFUEV_72h x AGS_AGSEV_72h.

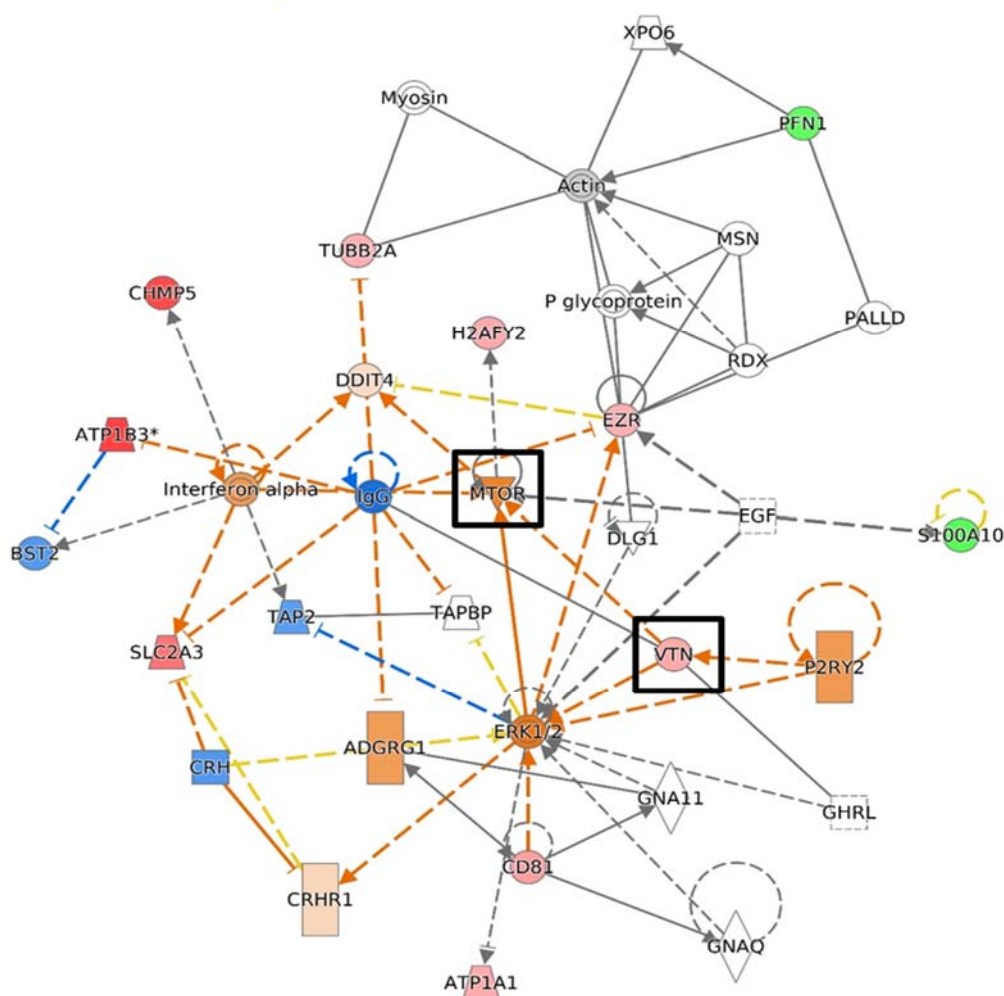
Proteína	Fold change	Valor p
ATP-dependent RNA helicase DDX3Y (DDX3Y)	38,12	8,76E-03
Histone acetyltransferase KAT6A (KAT6A)	22,39	9,02E-04
Tubulin alpha-3E chain (TUBA3E)	14,55	2,96E-06
Adenosylhomocysteinase 3 (AHCYL2)	5,68	4,66E-03
Keratin type I cytoskeletal 16 (KRT16)	5,11	1.3E-05
Fructose-bisphosphate aldolase C (ALDOC)	4,81	3,32E-04
Cilia- and flagella-associated protein 58 (CFAP58)	4,54	6,609E-03
Nicalin (NCLN)	3,25	1,61E-05
COP9 signalosome complex subunit 2 (COPS2)	2,81	4,212E-03
Beta-1 3-N-acetylglucosaminyltransferase manic fringe (MFNG)	2,56	6,98E-05
Keratin type I cuticular Ha6 (KRT36)	2,52	1.36E-04
Keratin type II cytoskeletal 2 epidermal (KRT2)	2,44	5.14E-05
Importin subunit alpha-4 (KPNA3)	2,34	3.91E-03
Fer-1-like protein 4 (FER1L4)	2,30	1.23E-04
Serine palmitoyltransferase 2 (SPTLC2)	2,27	1.83E-03
Nicotinate phosphoribosyltransferase (NAPRT)	2,17	3.51E-05
Keratin type II cytoskeletal 1 (KRT1)	2,08	2.78E-05
Interleukin-18 (IL18)	2,07	1.19E-03
MAX gene-associated protein (MGA)	2,06	2.34E-03
Actin gamma-enteric smooth muscle (ACTG2)	2,04	2.67E-04
Protein mono-ADP-ribosyltransferase PARP8 (PARP8)	-18,45	2,771E-03
Glutamate decarboxylase 1 (GAD1)	-5,50	6,13E-04
SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 5 (SMARCA5)	-5,05	1,91E-05
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 12 (PTPN12)	-4,99	1,43E-04
Rho-associated protein kinase 1 (ROCK1)	-4,89	3,31E-06
Zinc finger protein 541 (ZNF541)	-3,20	4,89E-06
Conserved oligomeric Golgi complex subunit 4 (COG4)	-3,19	0,001844
Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1)	-3,07	3,83E-05
LIM domain only protein 7 (LMO7)	-2,76	7,893E-03
Bromodomain-containing protein 4 (BRD4)	-2,66	4,37E-05
Keratin type II cytoskeletal 5 (KRT5)	-2,53	1.39E-05
Thioredoxin-dependent peroxide reductase mitochondrial (PRDX3)	-2,36	1.01E-05
Filamin-B (FLNB)	-2,26	8.23E-05
Flavin reductase (NADPH) (BLVRB)	-2,24	8.21E-03
DNA ligase 4 (LIG4)	-2,24	1.02E-06
Nucleobindin-1 (NUCB1)	-2,18	2.11E-02
DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA1 (POLR1A)	-2,13	1.02E-02
NAD(P)H dehydrogenase [quinone] (NQO1)	-2,11	1.59E-04
39S ribosomal protein L37 mitochondrial (MRPL37)	-2,06	7.01E-03
Keratin type II cuticular Hb6 (KRT86)	-2,04	4.75E-05

Para a escolha de novos candidatos responsáveis pela transferência de resistência a 5-FU por VEs foi dada prioridade para as proteínas identificadas como mais expressas em VEs de células resistente a 5-FU (rAGS_FU) comparadas com células AGS e em células AGS tratadas com VEs de células resistentes a 5-FU (AGS_rFUEV) comparadas com aquelas tratadas com VEs de células AGS (AGS_AGSEV). Também foi considerada a análise de

enriquecimento feita pelo IPA e quais proteínas apresentam funções que poderiam estar envolvidas na resistência a 5-FU e na transferência deste fenótipo.

Entre as proteínas diferencialmente expressas entre as VEs rAGS_FU e VEs AGS, foi identificada a proteína vitronectina (VTN ou VN), com um *fold change* de 2,32 nas VEs rAGS_FU (15º lugar entre as mais expressas, Anexo 1). A vitronectina é uma glicoproteína adesiva relacionada a homeostase vascular, adesão, remodelamento e migração¹³⁷. Apesar de ser uma proteína de matriz extracelular, a vitronectina já foi identificada em VEs¹³⁸. A via enriquecida pelo IPA contendo a vitronectina está representada na Figura 18, onde podemos observar uma predição de aumento de mTOR. Pola et al.¹³⁹ mostraram que a vitronectina ao ligar-se a integrina $\alpha\beta3$ leva ativação de mTOR. A via de mTOR já foi associada a resposta a 5-FU, sendo que sua inibição pode levar ao aumento de sensibilidade ao tratamento com 5-FU¹⁴⁰⁻¹⁴². Dessa forma, especulamos que a vitronectina presente em VEs rAGS_FU poderia estar transferindo a quimioresistência a 5-FU para células AGS pela ativação de mTOR.

Network 2 : Observation 2 : Analysis.1 : Observation 2



© 2000-2019 QIAGEN. All rights reserved.

Figura 18 - Rede de interação VES rAGS_FU vs. VEs AGS contendo a proteína vitronectina.

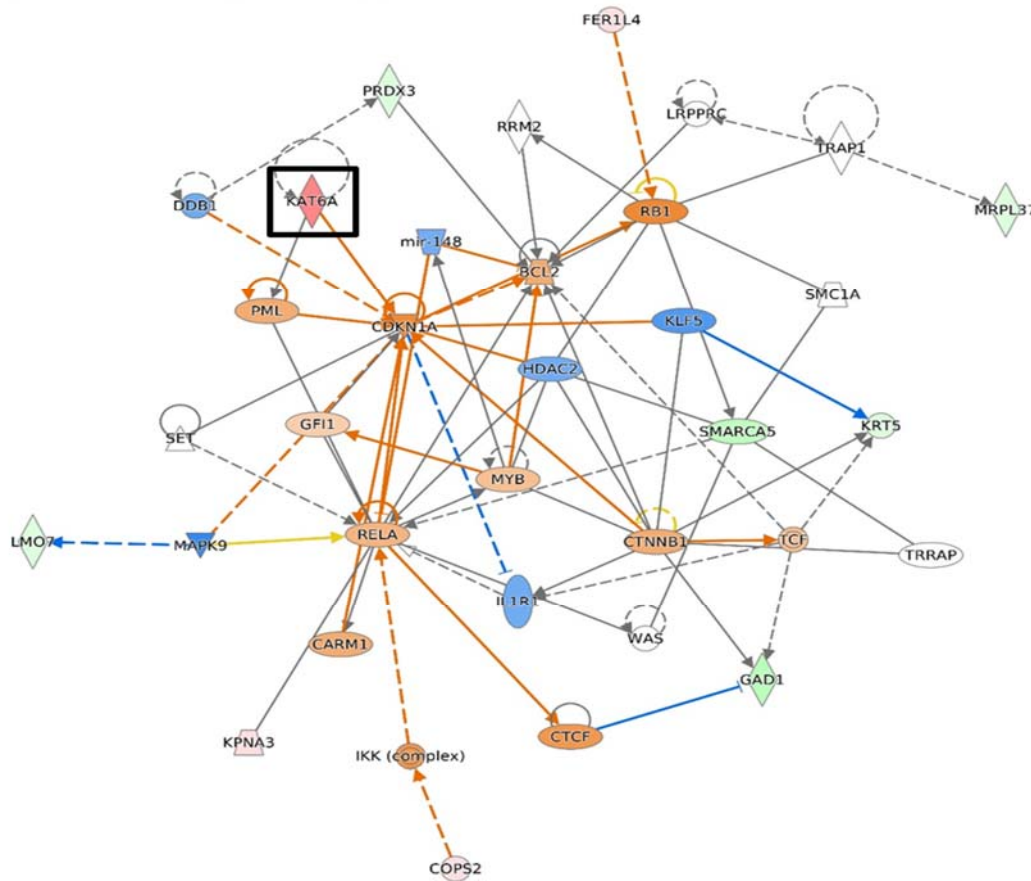
Via enriquecida no IPA a partir dos resultados da proteômica. Vitronectina e mTOR foram destacadas. Verde: proteínas com expressão diminuída, vermelho: proteínas com expressão aumentada, laranja: predição de ativação, azul: predição de inibição, linhas pontilhadas: interação indireta, linhas sólidas: interação direta.

Nos ensaios de transferência de resistência mediados por VEs realizados anteriormente, onde células AGS eram tratadas com VEs de células rAGS_FU, verificamos que o fenótipo de resistência era mantido mesmo após 2 semanas da retirada das VEs ¹¹⁶. Este fato indica a possibilidade de uma alteração mais perene, tornando interessante a investigação de proteínas envolvidas em modificações epigenéticas. Entre as proteínas diferencialmente expressas após o tratamento de células AGS com VEs de células resistentes (rAGS_FU) por 36 horas e que permaneceram sem VEs por 72 horas, destacou-se a proteína KAT6A com um *fold change* 22,39 nas células AGS_rFUEV_72h em relação a AGS_AGSEV_72h. A KAT6A, também conhecida como MOZ ou MYST3, é uma lisina acetiltransferase que acetila resíduos de lisina

em histonas H2A, H3 e H4 e também age como co-ativador transcrricional ¹⁴³. A proteína também foi identificada com aumento de expressão em células rAGS_FU em relação a células AGS com um *fold change* de 1,37.

. A rede de interação enriquecida pelo IPA contendo KAT6A está representada na Figura 19. Nessa rede, podemos observar a predição de aumento e diminuição da expressão de proteínas que se correlacionam com o aumento de KAT6A observado na proteômica. Entre as proteínas preditas como aumentadas temos como um alvo direto de KAT6A, CDKN1A (p21), que já foi relacionada a resistência a 5-FU no câncer colorretal ¹⁴⁴.

Network 3 : Observation 4 : Analysis.1 : Observation 4



© 2000-2019 QIAGEN. All rights reserved.

Figura 19 - Rede de interação AGS_rFUEV_72h vs. AGS_AGSEV_72h contendo a proteína KAT6A. Via enriquecida no IPA a partir dos resultados da proteômica. KAT6A foi destacada. Verde: proteínas com expressão diminuída, vermelho: proteínas com expressão aumentada, laranja: predição de ativação, azul: predição de inibição, linhas pontilhadas: interação indireta, linhas sólidas: interação direta.

4.8 ATIVAÇÃO DE MTORC1

As vias identificadas na análise de proteômica apontam que a atividade de mTOR (Figura 18) pode ser relevante para a resistência a 5-FU e é possível que ela seja ativada na transferência de resistência mediada por VEs de células resistentes a 5-FU. Foram conduzidos experimentos para avaliar a ativação desta via onde foi usado SFB como estímulo para promover a ativação da via mTORC1 e sua ativação foi avaliada indiretamente pela fosforilação da rpS6 na serina 240/244 (Figs. 20, 21). Quando as células AGS são estimuladas por SFB, há fosforilação de rpS6 (ativação da via de mTORC1). Já as células rAGS_FU mantiveram a via mais ativa mesmo em condições de carenciamento (sem SFB), indicando uma ativação constante de rpS6 (mTORC1) (Figuras 20a, 21).

As células FSCN KD L5, assim como os controles FSCN Control, LC e rAGS_FU, mantiveram a fosforilação mesmo no carenciamento por 24 horas, portanto as células FSCN KD L5, depletadas de fascina, apresentam comportamento semelhante as células rAGS_FU das quais foram derivadas. Entretanto, após 48 horas de carenciamento e estímulo com SFB as células FSCN KD L5, mostraram queda na ativação de mTORC1 o que não foi observado nas células controle, FSCN Control e nem nas células rAGS_FU (Figuras 20b, 21).

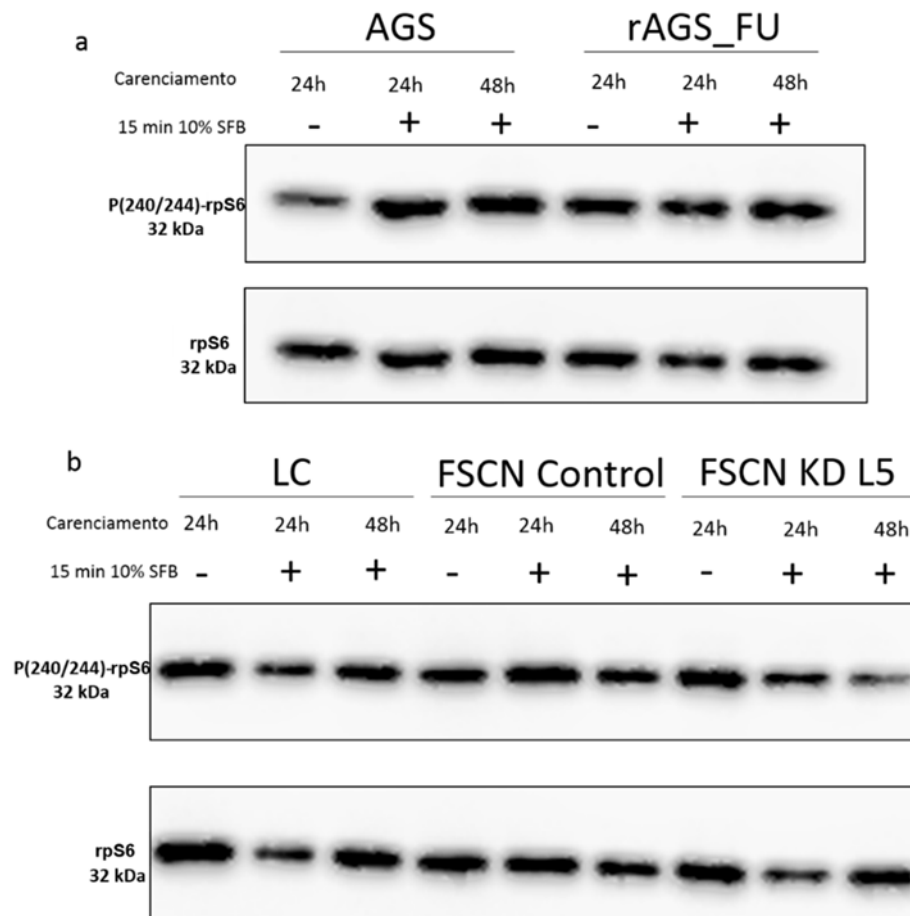


Figura 20 - Western Blotting da avaliação da atividade de mTORC1. Após carenciamento por 24 ou 48 horas, as células foram estimuladas por 15 min com 10% SFB para ativação de mTORC1, também foram incluídas células apenas carenciadas por 24 horas. A fosforilação de rb6 nas serinas 240/244 foi usada como medida da ativação de mTORC1, rpS6 total foi usado como controle de carregamento proteico. **(a)** Avaliação da P(240/244)-rpS6 nas células AGS e rAGS_FU. **(b)** Avaliação de P(240/244)-rpS6 nas células LC, FSCN Control, e FSCN KD L5.

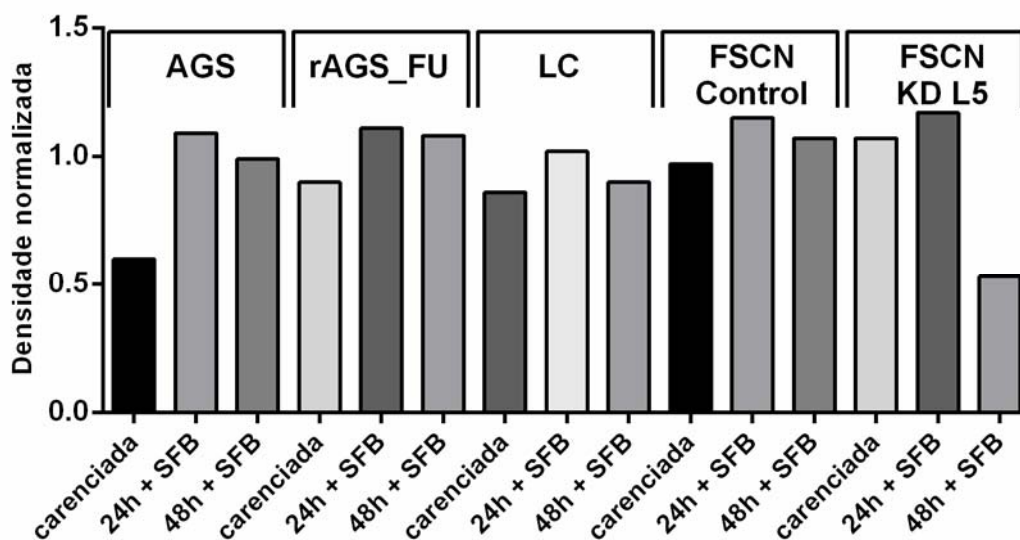


Figura 21 - Quantificação da expressão de P(240/244)-rpS6. Valores relativos da expressão de P(240/244)-rpS6 em células AGS, rAGS_FU, LC, FSCN Control, e FSCN KD L5 carenciadas ou estimuladas por 15 min com SFB. Foi realizada a quantificação de cada banda dos experimentos da Figura 20 por densitometria com auxílio do ImageJ. A expressão de P(240/244)-rpS6 em cada amostra foi relativizada para a expressão de rpS6 que serviu como controle de carregamento.

4.9 AVALIAÇÃO DO PAPEL DE MTORC-1 NA RESISTÊNCIA A 5-FU

Com base nos resultados anteriores, decidimos avaliar o efeito da inibição de mTORC1 na resistência a 5-FU nas células rAGS_FU. Para tanto células AGS e rAGS_FU foram tratadas com rapamicina, o inibidor da via de mTORC1, numa curva temporal (de 24 a 120 horas) em combinação de 5-FU, onde a viabilidade foi medida por MTT a cada 24 horas. Como era esperado as células rAGS_FU, tratadas com 5-FU mostram uma diminuição em cerca de 50% de sua viabilidade, enquanto que as células AGS com o mesmo tratamento perdem 90% da viabilidade, condição que não varia sem (Figura 22a) ou com (Figura 22b) troca de meio. O tratamento com rapamicina diminui inicialmente a viabilidade celular em 20% em ambas as células e depois esta volta a subir para ambas as células após 48 horas na condição sem troca de meio (Figura 22a) e se mantém entre 20-30% em ambas as células após 120 horas quando há troca de meio (Figura 22b). Indicando que a rapamicina, mas não o 5-FU é degradada ao longo do tempo nas condições do ensaio.

A associação de rapamicina e 5-FU em células AGS não apresentou perda na viabilidade maior do que aquela causada por 5-FU isoladamente, com ou sem troca de meio. Entretanto, a rapamicina foi capaz de aumentar a sensibilidade das células resistentes (rAGS_FU) a 5-FU, a

partir de 24 horas de tratamento, aumentando a morte celular quando as duas drogas são associadas.

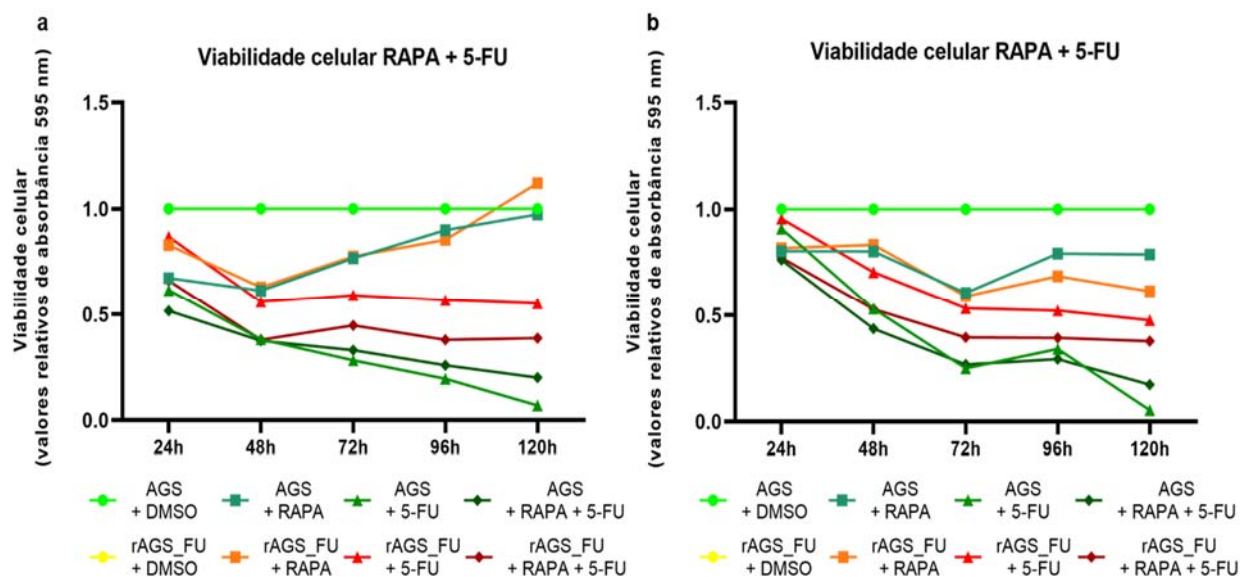


Figura 22 - Curva de viabilidade celular após tratamento com rapamicina e 5-FU. As linhagens AGS e rAGS_FU foram tratadas durante 5 dias com 200 μ M de 5-FU, 100 nM de rapamicina ou ambos. A viabilidade celular foi analisada a cada 24 horas pelo ensaio de MTT, a absorbância obtida para as células com os diferentes tratamentos foi normalizada em relação aos valores equivalentes obtidos nos respectivos controles de meio 10% SFB com 0,02% DMSO. **(a)** Curva de viabilidade celular, sem troca de meio após início do tratamento. **(b)** Curva de viabilidade celular, com troca de meio a cada 48 horas, após início do tratamento. (A curva amarela equivalente as células rAGS_FU + DMSO está sobreposta a curva verde AGS + DMSO).

É possível observar que as duas linhagens respondem de forma semelhante ao tratamento com rapamicina por 48 horas (Figura 23). A linhagem AGS, ao ser tratada com as duas drogas não parece ter alteração na viabilidade em comparação ao tratamento apenas com 5-FU. Para a linhagem rAGS_FU, a viabilidade mostrou uma tendência de diminuição com a combinação dos tratamentos do que ao receber cada droga individualmente, ficando próximo ao valor observado nas células AGS tratadas com 5-FU, o que também foi observado nos demais tempos de tratamento na Figura 22. Vale apontar que a análise estatística com o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para três experimentos independentes com 48 horas de tratamento não mostrou diferença estatística entre os grupos. Desta forma, os dados sugerem que o uso de rapamicina, e, portanto, a inibição da via de mTORC1, poder reverter, pelo menos parcialmente, a resistência a 5-FU. Em outras palavras, a via de ativação mTORC1 pode ser pelo menos um dos mecanismos associados com a resistência a 5-FU.

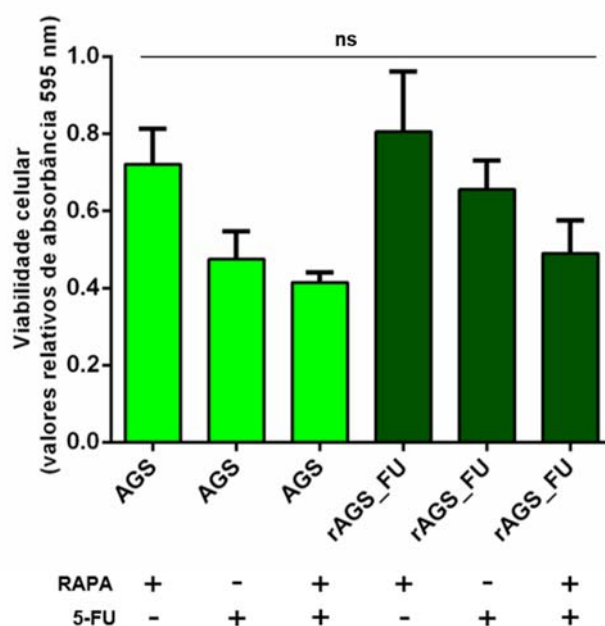


Figura 23 - Viabilidade celular após tratamento com rapamicina e 5-FU por 48 horas. As linhagens AGS e rAGS_FU foram plaqueadas na densidade de $7,5 \times 10^3$ e tratadas por 48 horas com $200 \mu\text{M}$ de 5-FU, 100 nM de rapamicina ou ambos. A viabilidade foi analisada pelo ensaio de MTT, a absorbância obtida para as células com os diferentes tratamentos foi normalizada em relação aos valores equivalentes obtidos nos respectivos controles de meio 10% SFB com 0,02% DMSO. Os valores apresentados representam a média de três experimentos independentes realizados em quadruplicata \pm s.d. * $p < 0.05$, ns = não significativo, Teste de Kruskal-Wallis.

4.10 PAPEL DA TIMIDILATO SINTASE NA RESISTÊNCIA A 5-FU

Nosso grupo observou anteriormente que as células rAGS_FU apresentam maior expressão de timidilato sintase do que células AGS¹¹⁶. Como alguns estudos identificaram uma possível ação de rapamicina em diminuir a expressão de timidilato sintase^{141,145}, decidimos investigar o efeito de rapamicina na expressão desta enzima nas linhagens AGS e rAGS_FU. Através de imunofluorescência para a timidilato sintase, foi observado que o tratamento com a rapamicina levou a queda na expressão desta enzima em ambas as linhagens (Figura 24a). Através da quantificação da fluorescência foi possível identificar que a redução ocorreu de forma similar nas linhagens, cerca de 25% em rAGS_FU e 28% em AGS (Figura 24b). Esse dado demonstra que o resultado observado nas Figuras 22 e 23 para células rAGS_FU diante de combinação de rapamicina e 5-FU poderia ser parcialmente explicado pela redução da expressão de timidilato sintase. Portanto, pelo menos parte da resistência a 5-FU observado nas

células rAGS_FU pode ser mediada pela atividade constitutiva da via de mTORC1, que mantém a concentração aumentada de timidilato sintase.

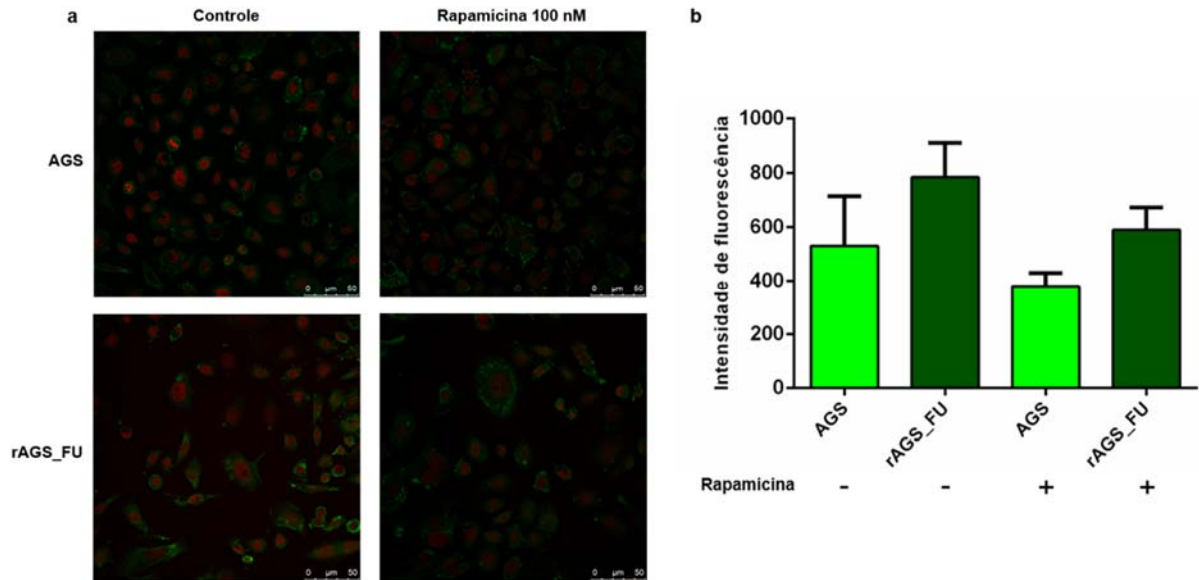


Figura 24 - Imunofluorescência e quantificação de timidilato sintase. (a) Imagens representativas de um dos campos fotografados com objetiva 60X para as linhagens AGS e rAGS_FU tratadas com rapamicina 100 nM durante 24 horas e seus respectivos controles. Em verde marcação para timidilato sintase e em vermelho, para o marcador de núcleo DraQ5. (b) Quantificação da intensidade de fluorescência da timidilato sintase. As células AGS e rAGS_FU foram plaqueadas na densidade de 5×10^4 sob lamínulas de vidro em placa de 24 poços. Foi feita condição controle com meio F-12K com 0,01% DMSO e tratamento com rapamicina 100 nM por 24 horas. Após a marcação com timidilato sintase e DraQ5 e montagem da lâmina, foram capturadas 3 imagens representativas com a lente objetiva de 60X de cada lamínula. Os valores apresentados representam a média da intensidade de fluorescência da timidilato sintase quantificada com o software ImageJ.

5 DISCUSSÃO

Apesar de ser o quinto em incidência, o câncer gástrico é terceiro tipo de câncer com maior mortalidade. A implementação de quimioterapia neoadjuvante possibilitou aumento da sobrevida de pacientes, porém muitos não se beneficiam do tratamento em função da resistência aos quimioterápicos mais usados, o que é visto com a baixa taxa de resposta patológica completa. Portanto, é necessário explorar os mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento para que se possa buscar alternativas mais adequadas de tratamento destes tumores.

Com o intuito de investigar os mecanismos celulares responsáveis pela resistência dos tumores gástricos a 5-FU, um trabalho anterior do grupo gerou a partir da linhagem celular de adenocarcinoma gástrico humano denominada AGS um modelo de células resistentes a este quimioterápico que denominamos de rAGS_FU ¹¹⁶. Este trabalho também demonstrou que as VEs secretadas pelas células rAGS_FU, resistentes ao 5-FU são capazes de transferir este fenótipo para células parentais AGS. As VEs têm sido relacionadas a diversos mecanismos importantes no câncer gástrico, inclusive a resistência a terapia, porém suas características e seu papel em diferentes mecanismos tumorais ainda são pouco investigados ¹⁴⁶. Com isso, a identificação de mecanismos associados a transferência de resistência por VEs bem como de biomarcadores presentes em VEs, são de potencial importância para a predição da resposta ao tratamento e para a busca de novas alternativas terapêuticas para os pacientes resistentes ao tratamento com 5-FU.

No trabalho de Cassinela ¹¹⁶ foi usada a análise de proteômica para determinar a expressão proteica diferencial entre as células AGS e rAGS_FU assim como nas respectivas VEs. Entre estas proteínas, aquela com maior expressão nas células resistentes comparadas a células parentais foi a fascina, sendo esta também presente em maiores concentrações nas VEs das células resistentes rAGS_FU. Dada a importância de compreender os mecanismos relacionados a resistência ao tratamento no câncer gástrico, o presente projeto teve por objetivo entender se a maior expressão de fascina nas células e nas VE de células resistentes a 5-FU de tumores gástricos ¹¹⁶ está associada a resistência a 5-FU e transferência do fenótipo de resistência a este quimioterápico à células sensíveis, além de investigar outros possíveis alvos envolvidos.

Para avaliar se a fascina está associada a resistência a 5-FU, sua expressão foi inibida nas células rAGS_FU a partir da transdução com um lentivírus contendo shRNA específico

para fascina. Linhagens celulares com níveis diferentes de expressão de fascina, assim como uma linhagem controle contendo lentivírus com um shRNA que não tem alvo em células humanas, foram geradas e submetidas a tratamento com 5-FU. A avaliação da viabilidade por MTT mostrou que as linhagens *knockdown* geradas apresentam resistência a 5-FU semelhante ao seu controle, FSCN Control. A avaliação do crescimento celular (contagem do número de células) ao longo dos dias, confirmou que a inibição da fascina não interferiu na capacidade de proliferação celular na presença ou ausência de 5-FU. Resultado semelhante foi obtido em ensaios de proliferação por incorporação de BrdU. Um ensaio crítico apontou que VEs de células depletadas de fascina FSCN KD L5 assim como seu controle FSCN Control são capazes de transferir o fenótipo de resistência a 5-FU para células parentais AGS.

Este conjunto de resultados com as células FSCN KD L5 indica que apesar de já associada a resistência de outras drogas ^{119,121}, a fascina não está diretamente relacionada a resistência a 5-FU e nem a transferência deste fenótipo por VEs. Portanto, a diferença acentuada de expressão de fascina entre as células AGS e rAGS_FU pode ser consequência desta estar *downstream* a outras alterações que as células rAGS_FU adquirem ao tornarem-se resistentes a 5-FU.

Mecanismos complexos como aqueles envolvidos com resistência a quimioterápicos devem ser mediados por uma série de atores com alvos diversos nas células tumorais. De fato, estudos em linhagens celulares relacionaram a resistência a 5-FU a miRNAs e lncRNAs ^{60,61}. Uma vez que tanto miRNA como os lncRNAs possuem vários alvos celulares de regulação ¹⁴⁷, parece mais factível pensar que um conjunto de miRNA específicos em VEs pode ser transferido célula a célula e mediar o controle da sensibilidade a quimioterápicos. A avaliação de miRNA não foi objetivo do presente trabalho, mas certamente é uma abordagem que deve ser considerada em estudos que se seguirem a este.

Como a fascina já foi relacionada com a capacidade de migração celular ^{129,148,149}, esse comportamento também foi investigado nas células *knockdown* para a proteína. Nossos dados anteriores mostram que a linhagem rAGS_FU, resistente a 5-FU, apresenta uma maior capacidade migratória do que a sua parental AGS ¹¹⁶. Essa diferença foi replicada em nossos resultados atuais e a linhagem FSCN KD L5, depletada de fascina, apresentou migração reduzida em relação a rAGS_FU. Entretanto, a linhagem FSCN Control também apresentou baixa migração em comparação a rAGS_FU, indicando que o lentivírus usado como vetor está interferindo inespecificamente no processo de migração celular. Estes resultados impediram o entendimento do papel de fascina no processo de migração celular no nosso modelo de estudo. Entretanto, dado o contexto da literatura apontando para o papel relevante da fascina na

migração celular e nosso resultado da ausência de função de fascina na resistência a 5-FU, podemos sugerir que estes fenômenos são diversos e que a resistência a 5-FU pode ocorrer mesmo fora de um contexto de estímulo de migração celular como no processo metastático.

Uma nova abordagem proteômica foi realizada neste estudo com o objetivo de buscar novos alvos que possam estar envolvidos na resistência a 5-FU e sua transferência através de VEs. Foram avaliadas as células parentais (AGS), resistentes a 5-FU (rAGS_FU), VEs de AGS, VEs de rAGS_FU e células AGS tratadas com VEs de AGS ou VEs de rAGS_FU.

Várias proteínas foram identificadas por estarem diferencialmente expressas entre os grupos, porém destacou-se a expressão aumentada de vitronectina em VEs de rAGS_FU, com *fold change* de 2,32 em relação as VEs de células parentais. Na análise de enriquecimento no IPA a partir dos resultados da proteômica (Figura 18), vitronectina foi apontada por estimular a ativação de mTOR o que já foi relatado previamente por POLA et al.¹³⁹. Dessa forma, poderíamos supor que a vitronectina presente nas VEs poderia levar a ativação de mTOR nas células receptoras destas VEs. A via de mTOR já foi associada a resistência a 5-FU¹⁴⁰⁻¹⁴², portanto, tornando interessante o estudo da via de mTOR na resistência a 5-FU em células de adenocarcinoma gástrico.

Além disso, de acordo com SAAD et al.¹⁵⁰, a fascina quando fosforilada é transportada ao núcleo e promove o estabelecimento da trimetilação da histona 3 lisina 4 (H3K4me3), que leva a regulação epigenética ativando a expressão gênica, como por exemplo na ativação da transcrição do transportador de aminoácidos SLC3A2. Este é capaz de modular positivamente a ativação de mTORC1, levando a aumento da expressão do transportador de aminoácidos SLC3A2, o que resulta na ativação de mTORC1.

Para verificar a atividade de mTOR as células AGS, rAGS_FU, FSCN Control, LC e FSCN KD L5 foram estimuladas com SFB e a ativação da via de mTORC1 foi avaliada pela fosforilação da rpS6 na serina 240/244.

Quando as células AGS foram estimuladas por SFB houve fosforilação de rpS6 (ativação da via de mTORC1). Já as células rAGS_FU mantiveram a via estimulada mesmo em condições de careciamento, indicando uma ativação constitutiva de mTORC1 (rpS6). Células FSCN KD L5, assim como os controles FSCN Control, LC e rAGS_FU, mantiveram a fosforilação constitutiva, de forma semelhante a observada em células rAGS_FU. Após 48 horas de careciamento as células FSCN KD L5 mostraram queda na ativação, que não foi recuperada com o estímulo com SFB. Estes resultados indicam que a resistência a 5-FU pode estar pelo menos em parte associada com a maior ativação de mTORC1, e em conjunto com a predição da proteômica de que VEs de rAGS_FU podem levar a ativação de mTOR na célula

receptora dão indícios para seguir com a investigação do possível envolvimento de mTOR na resistência a 5-FU.

Utilizamos a rapamicina para investigar a participação da via de mTOR na resistência a 5-FU. A rapamicina, chamada comercialmente de sirolimus, é uma das drogas usadas para interferir na via de mTOR e atua pela formação de um complexo com ganho de função com peptidil-prolilisomerase FKBP12 que inibe mTORC1, ao ligar-se ao domínio FRB de mTOR e diminuir a acessibilidade do sítio catalítico^{151,152}. O complexo mTORC1 quando ativo tem como alvos de fosforilação a proteína 1 de ligação ao fator 4E de tradução eucariótica (*eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1* - 4EBP1) e a proteína ribossomal S6 quinase (S6K1), a qual por sua vez fosforila rpS6¹⁵³. O tratamento prolongado com rapamicina leva também a inibição de mTORC2 ao impedir a incorporação de mTOR ao complexo¹⁵⁴. Há uma tendência de aumento da morte celular quando rapamicina é usada em associação com 5-FU em células rAGS_FU. A combinação de drogas pode levar a um efeito aditivo ou sinérgico, quando há um efeito maior do que a adição do efeito individual de cada droga¹⁵⁵. Apesar de a combinação de rapamicina e 5-FU levar a um comportamento aditivo em células rAGS_FU, o mesmo não é observado em células AGS, nas quais a rapamicina não é capaz de aumentar a toxicidade de 5-FU.. Portanto, células resistentes a 5-FU parecem apresentar maior dependência da via de mTOR e assim, a combinação de rapamicina e 5-FU pode se mostrar mais potente em células resistentes a 5-FU. Desta forma, nossos dados sugerem que a ativação da via de mTORC1 participa do mecanismo de resistência as 5-FU das células de adenocarcinoma gástrico. Não tivemos poder estatístico com 3 ensaios independentes neste experimento, a análise estatística inclusive não mostrou diferença entre células AGS e rAGS_FU tratadas com 5-FU. A realização de mais experimentos pode permitir avaliar se a tendência observada é verdadeira. Dados semelhantes aos observados para as células AGS foram mostrados por Shigematsu et al.¹⁴¹ que avaliou a combinação de rapamicina e 5-FU na linhagem tumoral gástrica TMK-1. Além disso, em células de hepatocarcinoma e *in vivo* no câncer colorretal, a combinação das drogas levou ao aumento da apoptose mediada pelo 5-FU^{140,142}.

O envolvimento de mTORC1 na resposta a 5-FU pode estar relacionado a capacidade de mTORC1 em promover o aumento da expressão de timidilato sintase^{141,145}, que é relacionada a resistência a 5-FU⁴⁸ e tem expressão aumentada em rAGS_FU em comparação a AGS¹¹⁶. O tratamento de células AGS ou rAGS_FU com rapamicina inibe a expressão de timidilato sintase em cerca de 30% em ambas as linhagens. É interessante observar que apesar da diminuição de timidilato sintase ocorrer de forma semelhante nas duas linhagens e ambas

responderem de forma semelhante no tratamento apenas com rapamicina, somente na linhagem rAGS_FU observamos um maior efeito na viabilidade quando as drogas são combinadas. É possível que a diminuição da timidilato sintase em células rAGS_FU por rapamicina, esteja possibilitando um maior efeito de 5-FU. Para verificar essa hipótese é necessário explorar com mais detalhes a relação de rapamicina e timidilato sintase, além da combinação de 5-FU e rapamicina. Também é importante apontar que a rapamicina não leva a uma reversão completa da resistência a 5-FU, pois provavelmente existem mais vias envolvidas no processo.

Segundo dados de vias enriquecidas no IPA a partir dos dados de proteômica, a vitronectina das VEs rAGS_FU poderia estar ativando mTOR na célula AGS receptoras, levando há um aumento de timidilato sintase e assim, contribuindo no aumento da resistência dessas células a 5-FU. Além disso, mTOR pode estar relacionado a maior expressão de fascina das células rAGS_FU, pois já foi observado que a rapamicina pode levar a diminuição da expressão de fascina ¹⁵⁶. No câncer de pulmão, o aumento da expressão de mTOR já foi associado a transferência de fenótipo resistente a cisplatina através de VEs ¹⁰⁰.

Entre os resultados de proteômica para células AGS tratadas com VEs rAGS_FU, foi identificado um aumento de KAT6A com *fold change* de 22,39. No câncer, a inibição de KAT6A já foi relacionada a indução de senescência e ao bloqueio do crescimento tumoral de linfoma *in vivo* ¹⁵⁷. Apesar de não termos indícios de como esse aumento possa estar acontecendo, KAT6A é um alvo interessante já que alterações epigenéticas já foram associadas ao fenótipo de resistência a 5-FU, como a modificação H3K27me3 na região promotora da lisina acetiltransferase 2B (KAT2B) que leva a diminuição da sua expressão e levou a aumento da resistência a 5-FU no câncer colorretal ¹⁵⁸. Alterações epigenéticas também já foram observadas em células AGS resistentes a 5-FU ⁶⁷ e podem estar envolvidas na transferência de fenótipo por VEs ⁹⁸. Além de sua função de lisina acetiltransferase, KAT6A pode atuar como co-ativador de, por exemplo, RUNX1 ¹⁵⁹. RUNX1 é um fator de transcrição que já foi relacionado a ativação de mTORC1, sua inibição com siRNA diminui a fosforilação de mTOR ¹⁶⁰. Ainda é necessário explorar com mais detalhes como RUNX1 levaria a essa fosforilação em mTOR, porém essa observação permite hipotetizar que KAT6A pode estar associada a um aumento de atividade de mTOR, contribuindo para a resistência de AGS_rFUEV. Interessantemente, RUNX1 estimula a atividade de STAT3 através da repressão de SOCS3 e SOCS4, os quais inibem STAT3 ¹⁶¹. Por sua vez, STAT3 liga-se ao promotor do gene da fascina, levando a sua expressão ¹⁶², podendo assim ser relacionada ao aumento de fascina em rAGS_FU. A STAT3 inclusive já foi relacionada a resistência a 5-FU no câncer colorretal, sua transferência através de VEs foi capaz de aumentar a resistência pela via da caspase, com

diminuição de caspase 3 e 9 clivadas ¹⁰³. Como KAT6A foi identificada em células AGS tratadas com VEs de células rAGS_FU, é necessário validar sua expressão por Western Blotting nestas células.

A partir dos dados obtidos da análise do proteoma e de ensaios de regulação da via de mTORC1 por rapamicina, propomos uma hipótese a ser explorada sobre a resistência de células de adenocarcinoma gástrico a 5-FU e à transferência deste fenótipo por VEs de células resistentes a 5-FU (Figura 25). A vitronectina identificada nas VEs de rAGS_FU poderia levar a ativação da via de mTOR em células AGS, o que é dependente de ligação com a integrina $\alpha v \beta 3$. KAT6A aumentada em células AGS_rFUEV também poderia estimular a via de mTOR através da ativação de RUNX1. A ativação de mTOR resultaria em aumento da expressão de timidilato sintase, aumentando a resistência de células tratadas com VEs de células resistentes. Além disso, baseado na literatura, hipotetizamos que mTOR pode estar relacionado a expressão de fascina, assim como STAT3, alvo de RUNX1. Supomos que esses mecanismos podem ocorrer tanto na célula rAGS_FU como AGS_rFUEV, o que precisa ser investigado. As proteínas incluídas nesta hipótese podem atuar de outras maneiras que também podem ser futuramente exploradas, como o papel epigenético de KAT6A como lisina acetiltransferase. Outros mecanismos provavelmente participam da resistência e sua transferência através de VEs e podem ser futuramente investigados.

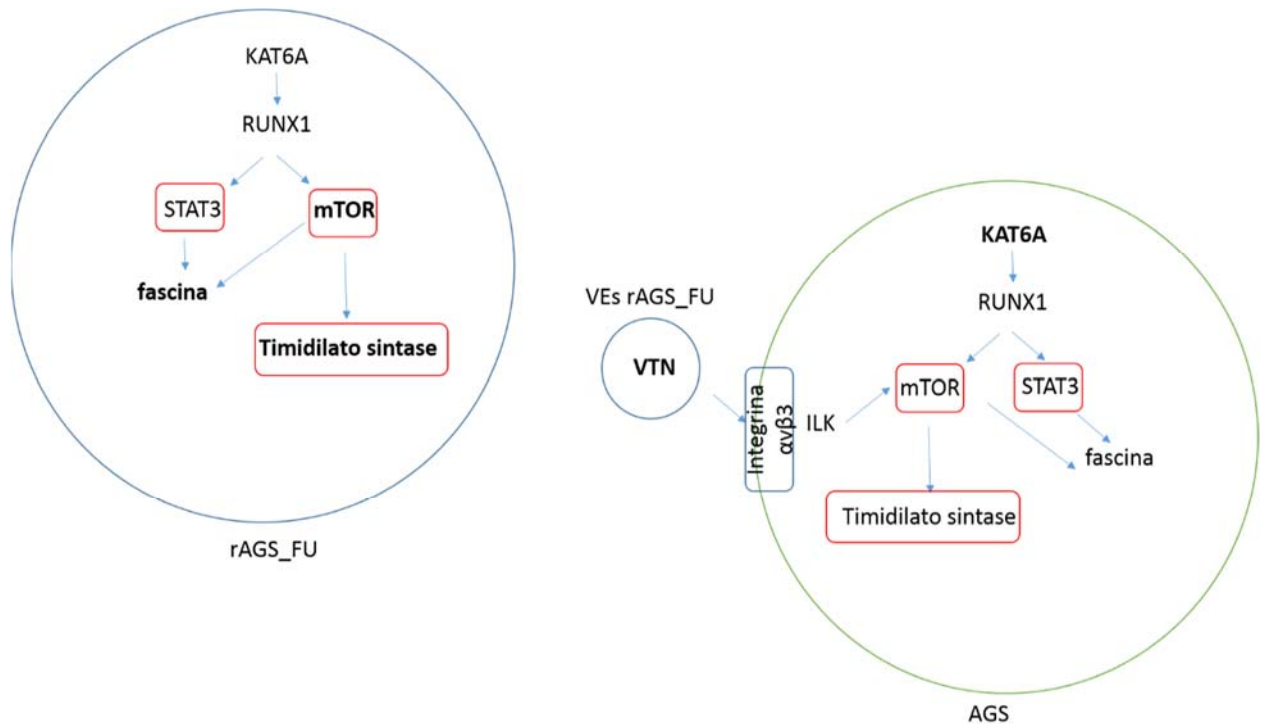


Figura 25 - Hipótese dos mecanismos envolvidos na resistência a 5-FU. As VEs de rAGS_FU, através da vitronectina, podem promover a ativação de mTOR pela ligação a integrina $\alpha\beta3$ e conseqüentemente, o aumento de timidilato sintase, possibilitando um fenótipo resistente a 5-FU. As células AGS tratadas com VEs de células resistentes a 5-FU, rAGS_FU, apresentam aumento de expressão de KAT6A, que poderia agir como co-ativador de RUNX1, que por sua vez pode levar a aumento da atividade de mTOR e de STAT3, a qual também pode levar ao aumento de fascina. Esse mesmo mecanismo pode ocorrer em rAGS_FU e justificar o aumento de atividade de mTOR e de expressão de fascina nessas células. **Negrito**: resultados comprovados por proteômica e/ou Western Blotting, **vermelho**: proteínas associadas a resistência a 5-FU.

8 CONCLUSÕES

- Foram geradas células *knockdown* para fascina, FSCN KD L5, com cerca de 97% de inibição da proteína, assim como uma linhagem controle, FSCN Control;
- O conjunto de dados referentes ao crescimento e proliferação com tratamento com 5-FU, assim como de resistência e transferência de resistência a 5-FU por VEs, mostram que a fascina não está relacionada ao fenótipo de resistência a 5-FU nem a transferência deste fenótipo através de VEs;
- O lentivírus usado como vetor não interferiu na avaliação de ensaios funcionais da relação de fascina com a resistência a 5-FU e transferência de fenótipo, porém modificou a capacidade migratória das células;
- Foram gerados dados de proteômica de células VEs de células AGS e rAGS_FU, células AGS, rAGS_FU, AGS_AGSEV_36h, AGS_rFUEV_36h, AGSEV_72h e AGS_rFUEV_72h permitindo a identificação e investigação de novos candidatos a participar do mecanismo de resistência a 5-FU e sua transferência por VEs;
- Novos dados de proteômica identificaram expressão aumentada de KAT6A em AGS_rFUEV_72h em relação a AGS_AGSEV_72h, sugerindo que esta proteína poderia estar envolvida em alterações epigenéticas e ativação de genes em células que se tornam resistentes a 5-fu após o tratamento com VEs;
- Novos dados de proteômica identificaram vitronectina com expressão aumentada em VEs rAGS_FU em comparação a VEs AGS o que segundo a literatura ¹³⁹ poderia levar a aumento da atividade de mTOR em células alvo;
- Foi identificado maior atividade da via de mTOR em células resistentes em relação a células sensíveis;
- A inibição de mTOR em combinação com 5-FU levou a uma diminuição (tendência) da viabilidade de células resistentes, o que sugere que as células ficaram menos resistentes a 5-FU. Este fato pode ser associado ao papel de mTOR no aumento da expressão de timidilato sintase. É necessária uma investigação mais detalhada no papel de vitronectina de VEs na ativação de mTOR e de sua possível função na transferência de resistência a 5-FU.

9 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020 Disponível em: <https://bit.ly/3nKfpEF>. [2020 jan 12]
3. National Cancer Institute. Stomach cancer: cancer stat facts. Disponível em: <https://bit.ly/2Itg2Cz>. [2020 jul 25]
4. Coimbra FJ, Silva DR, Oliveira MM, Costa WLJ, Diniz AL, Farias IC, et al. Predictive factors for gastric cancer survival in patients treated at a Cancer Center in São Paulo. 2020. artigo submetido
5. American Cancer Society. What is Stomach Cancer? 2017. Disponível em: <https://bit.ly/34YoeSI>. [2020 jul 23]
6. Mahadevan V. Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(11):608–11.
7. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Orita H, Haraguchi M, Korenaga D, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma in the upper one-third of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173(3):223-6.
8. Pinto-de-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg*. 2001;18(2):102–10.
9. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1037-44.
10. Koh JS, Joo MK, Park JJ, Lee BJ, Chun HJ, Lee SW, et al. Characteristics of proximal early gastric cancer differentiating distal early gastric cancer. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223284.
11. Wang X, Liu F, Li Y, Tang S, Zhang Y, Chen Y, et al. Comparison on clinicopathological features, treatments and prognosis between proximal gastric cancer and distal gastric cancer: A national cancer data base analysis. *J Cancer*. 2019;10(14):3145–53.

12. Thomassen I, Van Gestel YR, Van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134(3):622-8.
13. Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, Kaneda A. DNA methylation in gastric cancer, related to helicobacter pylori and Epstein-Barr virus. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3916-26.
14. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, De Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to pylori. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487–90.
15. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(1):50–63.
16. Cancer Research UK. Risks and causes of stomach cancer. Last reviewed: Last reviewed 13 Dec 2019. Disponível em: <https://bit.ly/31353Gi>. [2020 jul 23]
17. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1130–41.
18. NIH National Cancer Institute. Gastric cancer treatment (PDQ®). PDQ cancer information summaries. Updated: May 7, 2020. Disponível em: <https://bit.ly/33WNwBi>. [2020 out 2]
19. Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):192–200.
20. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, Dhingra TG, Kastrinos F, Parmigiani G, et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):830-837.e1.
21. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011;13(7):651–7.
22. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. New York: Springer Nature; 2017. Digestive system tumours p.55.
23. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49.
24. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679-84.

25. Korivi BR, Faria S, Aly A, Sun J, Patnana M, Jensen CT, et al. Intestinal and diffuse gastric cancer: a retrospective study comparing primary sites. *Clin Imaging*. 2019;56(1):33–40.
26. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(1):197–202.
27. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-61.
28. Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, Schneider BG, Cherniack AD, Sanchez-Vega F, et al. Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas. *Cancer Cell*. 2018;33:721-35.
29. American Cancer Society. Stomach cancer - treatment options. Last Revised: December 15, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2IvDT4F>. [2020 jul 16]
30. Giampieri R, Del Prete M, Cantini L, Baleani MG, Bittoni A, Maccaroni E, et al. Cancer Management and research dovepress optimal management of resected gastric cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1605-18.
31. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van De Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
32. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–21.
33. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran SE, Ilson DH, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1467–82.
34. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–57.

35. Yu WK, Wang Z, Fong CC, Liu D, Yip TC, Au SK, et al. Chemoresistant lung cancer stem cells display high DNA repair capability to remove cisplatin-induced DNA damage. *Br J Pharmacol.* 2017;174(4):302–13.
36. Guerra F, Paiano A, Migoni D, Girolimetti G, Perrone AM, De Iaco P, et al. Modulation of RAB7A protein expression determines resistance to cisplatin through late endocytic pathway impairment and extracellular vesicular secretion. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):59.
37. Li Y, Zhai Z, Li H, Wang X, Huang Y, Su X. Guajadial reverses multidrug resistance by inhibiting ABC transporter expression and suppressing the PI3K/Akt pathway in drug-resistant breast cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2019;305:98–104.
38. Noll EM, Eisen C, Stenzinger A, Espinet E, Muckenhuber A, Klein C, et al. CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Med.* 2016;22(3):278–87.
39. Mori R, Yoshida K, Futamura M, Suetsugu T, Shizu K, Tanahashi T, et al. The inhibition of thymidine phosphorylase can reverse acquired 5FU-resistance in gastric cancer cells. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):497–505.
40. Varghese V, Magnani L, Harada-Shoji N, Mauri F, Szydlo RM, Yao S, et al. FOXM1 modulates 5-FU resistance in colorectal cancer through regulating TYMS expression. *Sci Rep.* 2019;9(1):1505.
41. Nagel ZD, Kitange GJ, Gupta SK, Joughin BA, Chaim IA, Mazzucato P, et al. DNA repair capacity in multiple pathways predicts chemoresistance in glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2017;77(1):198–206.
42. Colomer C, Margalef P, Villanueva A, Vert A, Pecharroman I, Solé L, et al. IKK α Kinase regulates the DNA damage response and drives chemo-resistance in cancer. *Mol Cell.* 2019;75(4):669–82.
43. Huang Y, Liu N, Liu J, Liu Y, Zhang C, Long S, et al. Mutant p53 drives cancer chemotherapy resistance due to loss of function on activating transcription of PUMA. *Cell Cycle.* 2019;18(24):3442–55.
44. Du P, Hu C, Qin Y, Zhao J, Patel R, Fu Y, et al. LncRNA PVT1 Mediates Antiapoptosis and 5-Fluorouracil Resistance via Increasing Bcl2 Expression in Gastric Cancer. *J Oncol.* 2019;2019:9325407.
45. Shi W-J, Gao J-B. Molecular mechanisms of chemoresistance in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(9):673–81.

46. American Cancer Society. Stomach cancer chemotherapy. Last Revised: February 27, 2019. Disponível em: <https://bit.ly/34RzcJT>. [2020 ago 6]
47. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330–8.
48. Peters GJ, van der Wilt CL, van Triest B, Codacci-Pisanelli G, Johnston PG, van Groeningen CJ, et al. Thymidylate synthase and drug resistance. *Eur J Cancer*. 1995;31(7–8):1299–305.
49. Tsujimoto H, Tsukioka S, Ono S, Sakamoto E, Sakamoto K, Tsuta K, et al. Effect of leucovorin on the antitumor efficacy of the 5-FU prodrug, tegafur-uracil, in human colorectal cancer xenografts with various expression levels of thymidylate synthase. *Oncol Lett*. 2010;1(6):973–80.
50. Nakamura A, Nakajima G, Okuyama R, Kuramochi H, Kondoh Y, Kanemura T, et al. Enhancement of 5-fluorouracil-induced cytotoxicity by leucovorin in 5-fluorouracil-resistant gastric cancer cells with upregulated expression of thymidylate synthase. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):188–95.
51. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: Current evidence and future directions. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):534–43.
52. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO). *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697–708.
53. Villanueva L, Anabalón J, Barajas O, Gallardo C, Leal JL, Mahave M, et al. Complete preoperative chemotherapy regimen FLOT: Evaluating the safety and histopathologic results in gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl 15):e16016. [Presented at 2018 ASCO Annual Meeting I; June 1-5, 2018, Chicago, IL].
54. Li LH, Dong H, Zhao F, Tang J, Chen X, Ding J, et al. The upregulation of dihydropyrimidine dehydrogenase in liver is involved in acquired resistance to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1752–60.
55. Kikuchi O, Ohashi S, Nakai Y, Nakagawa S, Matsuoka K, Kobunai T, et al. Novel 5-fluorouracil-resistant human esophageal squamous cell carcinoma cells with dihydropyrimidine dehydrogenase overexpression. *Am J Cancer Res*. 2015;5(8):2431–40.

56. Zhang C, Liu H, Ma B, Song Y, Gao P, Xu Y, et al. The impact of the expression level of intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase on chemotherapy sensitivity and survival of patients in gastric cancer: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2017; 2017:9202676.
57. Gokare P, Finnberg NK, Abbosh PH, Dai J, Murphy ME, El-Deiry WS. P53 represses pyrimidine catabolic gene dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) expression in response to thymidylate synthase (TS) targeting. *Sci Rep*. 2017;7(1):9711.
58. Jayashankar V, Edinger AL. Macropinocytosis confers resistance to therapies targeting cancer anabolism. *Nat Commun*. 2020;11(1):1121.
59. Xu ZY, Tang JN, Xie HX, Du YA, Huang L, Yu PF, et al. 5-fluorouracil chemotherapy of gastric cancer generates residual cells with properties of cancer stem cells. *Int J Biol Sci*. 2015;11(3):284–94.
60. Deng J, Wang Y, Lei J, Lei W, Xiong JP. Insights into the involvement of noncoding RNAs in 5-fluorouracil drug resistance. *Tumor Biol*. 2017;39(4):1–10.
61. Li LQ, Pan D, Chen Q, Zhang SW, Xie DY, Zheng XL, et al. Sensitization of Gastric Cancer Cells to 5-FU by MicroRNA-204 Through Targeting the TGFBR2-Mediated Epithelial to Mesenchymal Transition. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1533–45.
62. Strauss J, Figg WD. Using epigenetic therapy to overcome chemotherapy resistance. *Anticancer Res*. 2016;36(1):1–4.
63. Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: Mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:62.
64. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38.
65. Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(4):a019521.
66. Wu Q, Yang Z, Xia L, Nie Y, Wu K, Fan YSD. Methylation of mir-129-5p cpg island modulates multi-drug resistance in gastric cancer by targeting abc transporters. *Oncotarget*. 2014;5(22):11552-63.
67. Maeda O, Ando T, Ohmiya N, Ishiguro K, Watanabe O, Miyahara R, et al. Alteration of gene expression and DNA methylation in drug-resistant gastric cancer. *Oncol Rep*. 2014;31(4):1883–90.
68. Li P, Zhang X, Wang L, Du L, Yang Y, Liu T, et al. lncRNA HOTAIR Contributes to 5FU Resistance through Suppressing miR-218 and Activating NF- κ B/TS signaling in colorectal cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:356-69.

69. Shen Y, Tong M, Liang Q, Guo Y, Sun HQ, Zheng W, et al. Epigenomics alternations and dynamic transcriptional changes in responses to 5-fluorouracil stimulation reveal mechanisms of acquired drug resistance of colorectal cancer cells. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(1):23-8.
70. Lin K, Jiang H, Zhuang SS, Qin YS, Qiu GD, She YQ, et al. Long noncoding RNA LINC00261 induces chemosensitization to 5-fluorouracil by mediating methylation-dependent repression of *DPYD* in human esophageal cancer. *FASEB J*. 2019;33(2):1972–88.
71. Doyle L, Wang M. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells*. 2019;8(7):727.
72. Gao F, Jiao F, Xia C, Zhao Y, Ying W, Xie Y, et al. A novel strategy for facile serum exosome isolation based on specific interactions between phospholipid bilayers and TiO₂. *Chem Sci*. 2019;10(6):1579-88.
73. Chiang CY, Chen C. Toward characterizing extracellular vesicles at a single-particle level. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):9.
74. Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:41–51.
75. Kalra H, Drummen GPC, Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: Introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):170–99.
76. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*. 2019;9:19.
77. Di Vizio D, Morello M, Dudley AC, Schow PW, Adam RM, Morley S, et al. Large oncosomes in human prostate cancer tissues and in the circulation of mice with metastatic disease. *Am J Pathol*. 2012;181(5):1573-84.
78. Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, Geraci F. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: Advantages and disadvantages. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2014;306(7):621–33.
79. Spinelli C, Adnani L, Choi D, Rak J. Extracellular vesicles as conduits of non-coding RNA emission and intercellular transfer in brain tumors. *Non-coding RNA*. 2019;5(1):1.
80. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DRF. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;3:24641.

81. Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol.* 2019;21(1):9–17.
82. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJA. Exosomes and microvesicles: Extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R125–34.
83. Ciardiello C, Cavallini L, Spinelli C, Yang J, Reis-Sobreiro M, Candia P De, et al. Focus on extracellular vesicles: New frontiers of cell-to-cell communication in cancer. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):175–91.
84. Lässer C, Jang SC, Lötval J. Subpopulations of extracellular vesicles and their therapeutic potential. *Mol Aspects Med.* 2018;60(1):1–14.
85. Vinik Y, Ortega FG, Mills GB, Lu Y, Jurkowicz M, Halperin S, et al. Proteomic analysis of circulating extracellular vesicles identifies potential markers of breast cancer progression, recurrence, and response. *Sci Adv.* 2020;6(40):1–12.
86. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30(1):255–89.
87. Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, Greening DW, Simpson RJ. Extracellular vesicles in cancer-implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):617–38.
88. Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 2012;18(6):883–91.
89. Santos TG, Lopes MH, Martins VR. Targeting prion protein interactions in cancer. *Prion.* 2015;9(3):165–73.
90. Lopatina T, Favaro E, Danilova L, Fertig EJ, Favorov A V., Kagohara LT, et al. Extracellular vesicles released by tumor endothelial cells spread immunosuppressive and transforming signals through various recipient cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:698.
91. Krishn SR, Salem I, Quaglia F, Naranjo NM, Agarwal E, Liu Q, et al. The $\alpha v \beta 6$ integrin in cancer cell-derived small extracellular vesicles enhances angiogenesis. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1763594.
92. Fu Q, Zhang Q, Lou Y, Yang J, Nie G, Chen Q, et al. Primary tumor-derived exosomes facilitate metastasis by regulating adhesion of circulating tumor cells via SMAD3 in liver cancer. *Oncogene.* 2018;37:6105–18.

93. Wu L, Zhang X, Zhang B, Shi H, Yuan X, Sun Y, et al. Exosomes derived from gastric cancer cells activate NF- κ B pathway in macrophages to promote cancer progression. *Tumor Biol.* 2016;37(9):12169-80.
94. Pan L, Liang W, Fu M, Huang Z hua, Li X, Zhang W, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(6):991-1004.
95. Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, et al. Exosome miR-155 Derived from gastric carcinoma promotes angiogenesis by targeting the c-MYB/VEGF axis of endothelial cells. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;19:1449–59.
96. Liu J, Wu S, Zheng X, Zheng P, Fu Y, Wu C, et al. Immune suppressed tumor microenvironment by exosomes derived from gastric cancer cells via modulating immune functions. *Sci Rep.* 2020;10(1):14749.
97. Deng G, Qu J, Zhang Y, Che X, Cheng Y, Fan Y, et al. Gastric cancer-derived exosomes promote peritoneal metastasis by destroying the mesothelial barrier. *FEBS Lett.* 2017;591(14):2167-79.
98. Zhu X, You Y, Li Q, Zeng C, Fu F, Guo A, et al. BCR-ABL1-positive microvesicles transform normal hematopoietic transplants through genomic instability: Implications for donor cell leukemia. *Leukemia.* 2014;28(8):1666–75.
99. Qian Z, Shen Q, Yang X, Qiu Y, Zhang W. The role of extracellular vesicles: An epigenetic view of the cancer microenvironment. *Biomed Res Int.* 2015;2015:649161.
100. Qin X, Yu S, Zhou L, Shi M, Hu Y, Xu X, et al. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100–5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:3721-33.
101. Fu X, Liu M, Qu S, Ma J, Zhang Y, Shi T, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):52.
102. Samuel P, Mulcahy LA, Furlong F, McCarthy HO, Brooks SA, Fabbri M, et al. Cisplatin induces the release of extracellular vesicles from ovarian cancer cells that can induce invasiveness and drug resistance in bystander cells. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2018;373(1737):20170065.
103. Zhang Q, Liu RX, Chan KW, Hu J, Zhang J, Wei L, et al. Exosomal transfer of p-STAT3 promotes acquired 5-FU resistance in colorectal cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):320–34.

104. Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, Raza A, Haris M, Uddin S, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: Roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance. *Mol Cancer*. 2019;18(1):55.
105. Wang M, Qiu R, Yu S, Xu X, Li G, Gu R, et al. Paclitaxel-resistant gastric cancer MGC-803 cells promote epithelial-to-mesenchymal transition and chemoresistance in paclitaxel-sensitive cells via exosomal delivery of miR-155-5p. *Int J Oncol*. 2019;54(1):326–38.
106. Liu X, Lu Y, Xu Y, Hou S, Huang J, Wang B, et al. Exosomal transfer of miR-501 confers doxorubicin resistance and tumorigenesis via targeting of BLID in gastric cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:122–34.
107. Choi DY, You S, Jung JH, Lee JC, Rho JK, Lee KY, et al. Extracellular vesicles shed from gefitinib-resistant nonsmall cell lung cancer regulate the tumor microenvironment. *Proteomics*. 2014;14(16):1845–56.
108. Dorayappan KDP, Wanner R, Wallbillich JJ, Saini U, Zingarelli R, Suarez AA, et al. Hypoxia-induced exosomes contribute to a more aggressive and chemoresistant ovarian cancer phenotype: a novel mechanism linking STAT3/Rab proteins. *Oncogene*. 2018;37(28):3806-21.
109. Zheng P, Chen L, Yuan X, Luo Q, Liu Y, Xie G, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):53.
110. Hu JL, Wang W, Lan XL, Zeng ZC, Liang YS, Yan YR, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2019;18(1):91.
111. Deng X, Ruan H, Zhang X, Xu X, Zhu Y, Peng H, et al. Long noncoding RNA CCAL transferred from fibroblasts by exosomes promotes chemoresistance of colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 2020;146(6):1700–16.
112. Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer*. 2020;19(1):43.
113. Ji R, Zhang B, Zhang X, Xue J, Yuan X, Yan Y, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle*. 2015;14(15):2473–83.

114. Zhang H, Deng T, Liu R, Bai M, Zhou L, Wang X, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis. *Nat Commun.* 2017;8:15016.
115. Wang F, Li B, Wei Y, Zhao Y, Wang L, Zhang P, et al. Tumor-derived exosomes induce PD1⁺ macrophage population in human gastric cancer that promotes disease progression. *Oncogenesis.* 2018;7(5):41.
116. Cassinela EK. Papel das vesículas extracelulares secretadas por adenocarcinomas gástricos na resposta ao tratamento quimioterápico. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2018.
117. Adams JC. Roles of fascin in cell adhesion and motility. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(5):590-6.
118. Zhang FR, Tao LH, Shen ZY, Lv Z, Xu LY, Li EM. Fascin expression in human embryonic, fetal, and normal adult tissue. *J Histochem Cytochem.* 2008;56(2):193–9.
119. Ghebeh H, Al-Khaldi S, Olabi S, Al-Dhfyhan A, Al-Mohanna F, Barnawi R, et al. Fascin is involved in the chemotherapeutic resistance of breast cancer cells predominantly via the PI3K/Akt pathway. *Br J Cancer.* 2014;111(8):1552–61.
120. Kanda Y, Kawaguchi T, Kuramitsu Y, Kitagawa T, Kobayashi T, Takahashi N, et al. Fascin regulates chronic inflammation-related human colon carcinogenesis by inhibiting cell anoikis. *Proteomics.* 2014;14(9):1031-41.
121. Zhang Y, Lu Y, Zhang C, Huang D, Wu W, Zhang Y, et al. FSCN-1 increases doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma through promotion of epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol.* 2018;52(5):1455-64.
122. Hashimoto Y, Skacel M, Lavery IC, Mukherjee AL, Casey G, Adams JC. Prognostic significance of fascin expression in advanced colorectal cancer: an immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas. *BMC Cancer.* 2006;6:241.
123. Kim SJ, Kim DC, Kim MC, Jung GJ, Kim KH, Jang JS, et al. Fascin expression is related to poor survival in gastric cancer. *Pathol Int.* 2012;62(12):777–84.
124. Teng Y, Xu S, Yue W, Ma L, Zhang L, Zhao X, et al. Serological investigation of the clinical significance of fascin in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;82(2):346–52.
125. Zheng HC, Zhao S. The meta and bioinformatics analysis of fascin expression in gastric cancer: a potential marker for aggressiveness and worse prognosis. *Oncotarget.* 2017;8(62):105574-83.

126. Tu L, Xu J, Wang M, Zhao WY, Zhang ZZ, Zhu CC, et al. Correlations of fascin-1 and cadherin-17 protein expression with clinicopathologic features and prognosis of patients with gastric cancer. *Tumor Biol.* 2016;37(7):8775–82.
127. Heinz LS, Muhs S, Schiewek J, Grüb S, Nalaskowski M, Lin YN, et al. Strong fascin expression promotes metastasis independent of its F-actin bundling activity. *Oncotarget.* 2017;8(66):110077–91.
128. Han S, Huang J, Liu B, Xing B, Bordeleau F, Reinhart-King CA, et al. Improving fascin inhibitors to block tumor cell migration and metastasis. *Mol Oncol.* 2016;10(7):966–80.
129. Arlt MJ, Kuzmanov A, Snedeker JG, Fuchs B, Silvan U, Sabile AA. Fascin-1 enhances experimental osteosarcoma tumor formation and metastasis and is related to poor patient outcome. 2019;19(83):1–10.
130. McGuire S, Kara B, Hart PC, Montag A, Wroblewski K, Fazal S, et al. Inhibition of fascin in cancer and stromal cells blocks ovarian cancer metastasis. *Physiol Behav.* 2019;153(2):405–15.
131. Sigma Aldrich. FSCN1 - Anti-FSCN1 Antibodies, shRNA, siRNA & Gene Information Disponível em: <https://bit.ly/3715xjU>. [2020 out 2]
132. Sigma Aldrich. Technical Bulletin. 2017. Disponível em: <https://bit.ly/33WB7NX>. [2020 out 2]
133. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
134. Alexa A, Rahnenfuhrer J. Gene set enrichment analysis with TopGO. Disponível em: <https://bit.ly/2SR9RKr>. [2020 jan 12]
135. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1):W90-97.
136. Rosa-Fernandes L, Rocha VB, Carregari VC, Urbani A, Palmisano G. A perspective on extracellular vesicles proteomics. *Front Chem.* 2017;5:102.
137. Preissner KT, Reuning U. Vitronectin in vascular context: Facets of a multitasking matricellular protein. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):408–24.
138. Bagi Z, Couch Y, Broskova Z, Perez-Balderas F, Yeo T, Davis S, et al. Extracellular vesicle integrins act as a nexus for platelet adhesion in cerebral microvessels. *Sci Rep.* 2019;9(1):15847.

139. Pola C, Formenti SC, Schneider RJ. Vitronectin- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin engagement directs hypoxia-resistant mTOR activity and sustained protein synthesis linked to invasion by breast cancer cells. *Cancer Res.* 2013;73(14):4571-8.
140. Bu X, Le C, Jia F, Guo X, Zhang L, Zhang B, et al. Synergistic effect of mTOR inhibitor rapamycin and fluorouracil in inducing apoptosis and cell senescence in hepatocarcinoma cells. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(3):392–6.
141. Shigematsu H, Yoshida K, Sanada Y, Osada S, Takahashi T, Wada Y, et al. Rapamycin enhances chemotherapy-induced cytotoxicity by inhibiting the expressions of TS and ERK in gastric cancer cells. *Int J Cancer.* 2010;126(11):2716-25.
142. Chao TH, Chang GR, Chen WY, Chen PL, Mao FC. The synergistic effect of rapamycin combined with 5-fluorouracil in BALB/cByJNarl mice bearing CT-26 tumor cells. *Anticancer Res.* 2014;24(7):3329-35.
143. Perez-Campo FM, Costa G, Lie-a-Ling M, Kouskoff V, Lacaud G. The MYSTERIOUS MOZ, a histone acetyltransferase with a key role in haematopoiesis. *Immunology.* 2013;139(2):161-5.
144. Maiuthed A, Ninsontia C, Erlenbach-Wuensch K, Ndreshkjana B, Muenzner JK, Caliskan A, et al. Cytoplasmic p21 mediates 5-fluorouracil resistance by inhibiting proapoptotic Chk2. *Cancers (Basel).* 2018;10(10):373.
145. Kawabata S, Chiang C Te, Tsurutani J, Shiga H, Arwood ML, Komiya T, et al. Rapamycin downregulates thymidylate synthase and potentiates the activity of pemetrexed in non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2014;5(4):1062–70.
146. Huang T, Song C, Zheng L, Xia L, Li Y, Zhou Y. The roles of extracellular vesicles in gastric cancer development, microenvironment, anti-cancer drug resistance, and therapy. *Mol Cancer.* 2019;18(1):62.
147. Ratti M, Lampis A, Ghidini M, Salati M, Mirchev MB, Valeri N, et al. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: first steps from bench to bedside. *Target Oncol.* 2020;15(3):261-78.
148. Villari G, Jayo A, Zanet J, Fitch B, Serrels B, Frame M, et al. A direct interaction between fascin and microtubules contributes to adhesion dynamics and cell migration. *J Cell Sci.* 2015;128(24):4601-14.
149. Bu M, Liu X, Liu X, Xu W. Upregulation of fascin-1 is involved in HIF-1 α -dependent invasion and migration of hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2019;55(2):488–98.

150. Saad A, Bijian K, Qiu D, Da Silva SD, Marques M, Chang CH, et al. Insights into a novel nuclear function for Fascin in the regulation of the amino-acid transporter SLC3A2. *Sci Rep.* 2016;6:36699.
151. Chung J, Kuo CJ, Crabtree GR, Blenis J. Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. *Cell.* 1992;69(7):1227–36.
152. Yang H, Rudge DG, Koos JD, Vaidialingam B, Yang HJ, Pavletich NP. MTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature.* 2013;497(7448):217-23.
153. Volovelsky O, Cohen G, Kenig A, Wasserman G, Dreazen A, Meyuhas O, et al. Phosphorylation of ribosomal protein S6 mediates mammalian target of rapamycin complex 1-induced parathyroid cell proliferation in secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):1091–101.
154. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science.* 2012;335(6076):1638-43.
155. García-Fuente A, Vázquez F, Viéitez JM, García Alonso FJ, Martín JI, Ferrer J. CISNE: An accurate description of dose-effect and synergism in combination therapies. *Sci Rep.* 2018;8(1):4964.
156. Chen M Bin, Wei MX, Han JY, Wu XY, Li C, Wang J, et al. MicroRNA-451 regulates AMPK/mTORC1 signaling and fascin1 expression in HT-29 colorectal cancer. *Cell Signal.* 2014;26(1):102–9.
157. Baell JB, Leaver DJ, Hermans SJ, Kelly GL, Brennan MS, Downer NL, et al. Inhibitors of histone acetyltransferases KAT6A/B induce senescence and arrest tumour growth. *Nature.* 2018;560(7717):253-7.
158. Liu T, Wang X, Hu W, Fang Z, Jin Y, Fang X, et al. Epigenetically down-regulated Acetyltransferase PCAF increases the resistance of colorectal cancer to 5-Fluorouracil. *Neoplasia.* 2019;21(6):557–70.
159. Kitabayashi I, Aikawa Y, Nguyen LA, Yokoyama A, Ohki M. Activation of AML1-mediated transcription by MOZ and inhibition by the MOZ-CBP fusion protein. *EMBO J.* 2001;20(24):7184-96.
160. Liu S, Zhang Y, Huang C, Lin S. miR-215-5p is an anticancer gene in multiple myeloma by targeting RUNX1 and deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Cell Biochem.* 2020;121(2):1475–90.

161. Scheitz CJF, Lee TS, McDermitt DJ, Tumbar T. Defining a tissue stem cell-driven Runx1/Stat3 signalling axis in epithelial cancer. *EMBO J.* 2012;31(21):4124-39.
162. Snyder M, Huang XY, Zhang JJ. Signal Transducers and Activators of Transcription 3 (STAT3) directly regulates cytokine-induced fascin expression and is required for breast cancer cell migration. *J Biol Chem.* 2011;286(45):38886–93.

Anexo 1 – Listas de proteínas diferencialmente expressas na proteômica.

Lista de proteínas diferencialmente expressas entre células rAGS_FU x AGS

Descrição	Fold Change	Valor p
ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARL6IP1 PE=1 SV=2	50,77	5,73E-05
NADP-dependent malic enzyme OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ME1 PE=1 SV=1	8,31	2,18E-07
Adenylate kinase 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AK7 PE=1 SV=3	6,65	1,67E-02
Heme oxygenase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HMOX2 PE=1 SV=2	3,04	6,01E-05
Annexin A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA1 PE=1 SV=2	2,54	2,26E-06
Quinone oxidoreductase PIG3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TP53I3 PE=1 SV=2	2,50	6,22E-06
CD109 antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD109 PE=1 SV=2	2,42	2,99E-04
Putative RNA-binding protein Luc7-like 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LUC7L PE=1 SV=1	2,19	3,75E-03
Acetyl-CoA acetyltransferase_ cytosolic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACAT2 PE=1 SV=2	2,17	3,55E-05
Keratin_ type I cytoskeletal 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT12 PE=1 SV=1	2,06	4,02E-04
Fascin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FSCN1 PE=1 SV=3	2,02	7,76E-05
Atlantin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATL3 PE=1 SV=1	1,97	2,45E-04
Protein S100-A10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=S100A10 PE=1 SV=2	1,89	8,30E-05
Flap endonuclease 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FEN1 PE=1 SV=1	1,88	1,30E-05
E3 ubiquitin-protein ligase CBL OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CBL PE=1 SV=2	1,84	2,14E-03
Cytoplasmic aconitate hydratase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACO1 PE=1 SV=3	1,77	4,68E-04
T-complex protein 1 subunit zeta-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT6B PE=1 SV=5	1,76	7,22E-05
Ethylmalonyl-CoA decarboxylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ECHDC1 PE=1 SV=2	1,76	1,93E-05
Squalene synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FDFT1 PE=1 SV=1	1,69	1,21E-04
Importin subunit alpha-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KPNA2 PE=1 SV=1	1,65	1,50E-06
Protein disulfide-isomerase A4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA4 PE=1 SV=2	1,63	1,37E-04
Serpin H1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINH1 PE=1 SV=2	1,61	2,95E-04
Translocon-associated protein subunit delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSR4 PE=1 SV=1	1,60	5,05E-07
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTPN12 PE=1 SV=3	1,59	5,86E-05
Aldo-keto reductase family 1 member B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AKR1B1 PE=1 SV=3	1,57	1,69E-03
Alpha-catulin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTNNAL1 PE=1 SV=2	1,57	1,04E-03
von Willebrand factor A domain-containing protein 3B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VWA3B PE=1 SV=3	1,53	1,47E-03
Microtubule-associated protein RP/EB family member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAPRE1 PE=1 SV=3	1,53	6,54E-05
Protein HEATR9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HEATR9 PE=2 SV=2	1,52	2,73E-03
Zinc finger protein 431 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF431 PE=2 SV=2	1,50	1,38E-02
Cyclin-dependent kinase 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK6 PE=1 SV=1	1,48	2,04E-04
Gamma-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO2 PE=1 SV=3	1,48	6,87E-04
Tubulin beta-8 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB8 PE=1 SV=2	1,46	4,56E-03
Putative heat shock protein HSP 90-beta 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB2P PE=1 SV=2	1,45	3,70E-02
Phosphatidylethanolamine-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PEBP1 PE=1 SV=3	1,45	3,70E-04

Tubulin beta-2A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB2A PE=1 SV=1	1,45	2,14E-04
6-phosphogluconate dehydrogenase_ decarboxylating OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGD PE=1 SV=3	1,45	2,29E-05
Cytochrome c OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CYCS PE=1 SV=2	1,43	6,42E-04
Glutaredoxin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GLRX3 PE=1 SV=2	1,43	1,79E-03
Protein-L-isoaspartate(D-aspartate) O-methyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCMT1 PE=1 SV=4	1,42	3,41E-04
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD14 PE=1 SV=1	1,42	1,48E-03
Neutral amino acid transporter B(0) OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC1A5 PE=1 SV=2	1,42	6,44E-04
Neuron navigator 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAV2 PE=1 SV=3	1,41	1,27E-02
DnaJ homolog subfamily C member 21 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAJC21 PE=1 SV=2	1,41	3,50E-04
Vacuolar protein sorting-associated protein 13A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS13A PE=1 SV=2	1,41	9,40E-04
Peroxiredoxin-5_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX5 PE=1 SV=4	1,40	3,69E-05
5'-nucleotidase domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NT5DC1 PE=1 SV=1	1,40	8,31E-04
Ras-related protein Rab-37 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB37 PE=1 SV=3	1,39	1,81E-02
Adenosylhomocysteinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AHCY PE=1 SV=4	1,39	2,52E-05
Protein broad-minded OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TBC1D32 PE=2 SV=4	1,39	3,87E-03
Dihydropteridine reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=QDPR PE=1 SV=2	1,39	1,29E-04
Elongation factor 1-gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1G PE=1 SV=3	1,38	5,08E-04
ATP-dependent RNA helicase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DHX9 PE=1 SV=4	1,38	2,50E-04
Nicotinamide phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAMPT PE=1 SV=1	1,38	3,72E-03
Glycylpeptide N-tetradecanoyltransferase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NMT2 PE=1 SV=1	1,37	4,51E-04
Keratin_ type II cytoskeletal 6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT6A PE=1 SV=3	1,37	2,83E-03
Tubulin alpha chain-like 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBAL3 PE=1 SV=2	1,37	7,91E-03
Histone acetyltransferase KAT6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KAT6A PE=1 SV=2	1,37	7,33E-03
Annexin A2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA2 PE=1 SV=2	1,36	1,84E-04
Putative Ras-related protein Rab-1C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB1C PE=5 SV=2	1,36	4,45E-02
Centrosomal protein of 152 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CEP152 PE=1 SV=4	1,35	1,53E-02
Dynein heavy chain 9_ axonemal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAH9 PE=1 SV=3	1,34	1,05E-03
Peroxiredoxin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX2 PE=1 SV=5	1,34	1,27E-04
Rho-associated protein kinase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ROCK2 PE=1 SV=4	1,33	1,30E-03
L-lactate dehydrogenase B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHB PE=1 SV=2	1,33	1,69E-04
NAD(P)H-hydrate epimerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAXE PE=1 SV=2	1,32	3,27E-03
Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 40 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=USP40 PE=1 SV=3	1,32	7,79E-04
Actin_ gamma-enteric smooth muscle OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTG2 PE=1 SV=1	1,32	1,47E-02
Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1R12A PE=1 SV=1	1,32	5,25E-04
Zinc finger protein 22 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF22 PE=1 SV=3	1,32	1,64E-04
Eukaryotic initiation factor 4A-III OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A3 PE=1 SV=4	1,32	1,32E-03
Fibroblast growth factor receptor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FGFR2 PE=1 SV=1	1,32	4,82E-02
Zinc finger FYVE domain-containing protein 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZFYVE9 PE=1 SV=2	1,31	3,46E-02
Cyclin-dependent kinase 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK18 PE=1 SV=4	1,30	1,19E-02
Ezrin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EZR PE=1 SV=4	1,30	8,49E-03
Voltage-dependent anion-selective channel protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VDAC2 PE=1 SV=2	1,30	2,18E-05

Biorientation of chromosomes in cell division protein 1-like 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BOD1L1 PE=1 SV=2	1,30	4,36E-03
Nuclear body protein SP140-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SP140L PE=1 SV=3	1,29	5,32E-04
Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOA PE=1 SV=2	1,29	1,64E-03
Unconventional myosin-VIIa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYO7A PE=1 SV=2	1,29	4,68E-02
Guanylate-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GBP1 PE=1 SV=2	1,29	1,14E-02
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3CL PE=3 SV=1	1,29	2,45E-04
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIA PE=1 SV=2	1,29	9,77E-04
Ninein-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NINL PE=1 SV=2	1,29	4,08E-02
Keratin_type I cytoskeletal 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT9 PE=1 SV=3	1,28	1,81E-03
Ornithine aminotransferase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OAT PE=1 SV=1	1,28	1,21E-02
Xanthine dehydrogenase/oxidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XDH PE=1 SV=4	1,28	1,04E-02
14-3-3 protein gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAG PE=1 SV=2	1,28	5,17E-03
Stress-induced-phosphoprotein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STIP1 PE=1 SV=1	1,27	5,09E-04
TAR DNA-binding protein 43 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TARDBP PE=1 SV=1	1,27	1,10E-02
rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FBL PE=1 SV=2	1,27	2,63E-03
Legumain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LGMN PE=1 SV=1	1,26	1,33E-04
Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADH PE=1 SV=3	1,26	2,29E-03
Cathepsin D OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTSD PE=1 SV=1	1,26	2,18E-04
Probable phosphoglycerate mutase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGAM4 PE=3 SV=1	1,26	1,49E-02
Coiled-coil domain-containing protein 144A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC144A PE=2 SV=1	1,26	5,57E-03
Protein SETSIP OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SETSIP PE=1 SV=1	1,25	1,42E-02
Eukaryotic translation initiation factor 4H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4H PE=1 SV=5	1,25	1,37E-02
Kinesin-like protein KIF13A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF13A PE=1 SV=2	1,25	3,23E-02
Pre-mRNA-processing factor 19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRPF19 PE=1 SV=1	1,25	2,43E-03
Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANP32B PE=1 SV=1	1,25	4,79E-04
FERM and PDZ domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FRMPD4 PE=1 SV=1	1,24	3,24E-02
Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBA1 PE=1 SV=3	1,24	9,36E-03
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CACNA1C PE=1 SV=4	1,24	3,44E-02
Proliferating cell nuclear antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCNA PE=1 SV=1	1,24	3,64E-03
Importin-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO7 PE=1 SV=1	1,24	3,45E-02
Quinone oxidoreductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CRYZ PE=1 SV=1	1,24	7,16E-04
DNA-directed RNA polymerase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POLRMT PE=1 SV=2	1,24	4,65E-02
Elongation factor 1-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1B2 PE=1 SV=3	1,24	4,64E-03
Peroxiredoxin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX4 PE=1 SV=1	1,24	1,35E-03
Ankyrin repeat domain-containing protein 62 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANKRD62 PE=2 SV=4	1,23	2,35E-02
Proteasome subunit alpha type-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA7 PE=1 SV=1	1,23	2,63E-03
Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2S3 PE=1 SV=3	1,23	1,32E-03
Beta-actin-like protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTBL2 PE=1 SV=2	1,23	3,11E-03
Eukaryotic initiation factor 4A-II OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A2 PE=1 SV=2	1,22	1,84E-02
26S proteasome regulatory subunit 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC2 PE=1 SV=3	1,22	5,37E-03
Prostaglandin E synthase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTGES3 PE=1 SV=1	1,22	4,69E-04

Endoplasmic reticulum chaperone protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90B1 PE=1 SV=1	1,22	1,36E-05
Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA2B1 PE=1 SV=2	1,22	2,89E-03
Citrate synthase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CS PE=1 SV=2	1,22	5,59E-04
Tubulin beta-3 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB3 PE=1 SV=2	1,22	6,83E-03
Adenylosuccinate synthetase isozyme 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADSS PE=1 SV=3	1,22	3,70E-05
Nucleoside diphosphate kinase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NME1 PE=1 SV=1	1,22	4,43E-03
Superoxide dismutase [Cu-Zn] OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SOD1 PE=1 SV=2	1,22	7,67E-03
Polyadenylate-binding protein 1-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC1L PE=2 SV=1	1,21	1,70E-02
Keratin_ type II cytoskeletal 74 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT74 PE=1 SV=2	1,21	3,69E-03
Copine-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPNE2 PE=1 SV=3	1,21	7,46E-03
Septin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SEPT2 PE=1 SV=1	1,21	3,91E-03
Aminoacyl tRNA synthase complex-interacting multifunctional protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AIMP1 PE=1 SV=2	1,21	1,74E-03
26S proteasome regulatory subunit 6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC3 PE=1 SV=3	1,20	6,62E-05
Sodium channel protein type 2 subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SCN2A PE=1 SV=3	1,20	3,12E-04
Glycine--tRNA ligase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GARS PE=1 SV=3	1,20	4,60E-03
Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2S1 PE=1 SV=3	1,20	3,11E-04
RNA-binding protein FUS OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUS PE=1 SV=1	1,20	1,83E-03
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A2 PE=1 SV=1	1,20	8,75E-03
Elongation factor Tu_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUFM PE=1 SV=2	1,20	3,26E-03
T-complex protein 1 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT2 PE=1 SV=4	1,19	1,38E-02
Peroxiredoxin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX6 PE=1 SV=3	1,19	3,87E-03
Nuclease-sensitive element-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YBX1 PE=1 SV=3	1,19	3,56E-03
X-ray repair cross-complementing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XRCC5 PE=1 SV=3	1,19	1,93E-02
Tubulin beta chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB PE=1 SV=2	1,19	2,09E-03
Gelsolin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSN PE=1 SV=1	1,18	8,54E-04
Coronin-1B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CORO1B PE=1 SV=1	1,18	9,86E-04
Proteasome subunit alpha type-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA1 PE=1 SV=1	1,18	8,97E-03
Myosin-10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH10 PE=1 SV=3	1,18	3,78E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SYNCRIP PE=1 SV=2	1,17	8,12E-03
Copine-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPNE1 PE=1 SV=1	1,17	1,15E-03
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HPRT1 PE=1 SV=2	1,17	2,62E-03
Cyclin-dependent kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK1 PE=1 SV=3	1,17	4,85E-03
Heat shock protein HSP 90-alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AA1 PE=1 SV=5	1,17	6,12E-03
Polyamine-modulated factor 1-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PMFBP1 PE=1 SV=2	1,17	3,59E-03
L-lactate dehydrogenase A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHA PE=1 SV=2	1,17	9,26E-04
Nucleosome assembly protein 1-like 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAP1L1 PE=1 SV=1	1,17	5,71E-04
Vacuolar protein sorting-associated protein 54 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS54 PE=1 SV=2	1,17	5,21E-03
Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IDH3A PE=1 SV=1	1,17	1,90E-02
Proteasome subunit beta type-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMB2 PE=1 SV=1	1,16	6,85E-03
60S ribosomal protein L6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL6 PE=1 SV=3	1,16	3,65E-04

Proliferation-associated protein 2G4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PA2G4 PE=1 SV=3	1,16	1,92E-07
Leucine-rich PPR motif-containing protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRPPRC PE=1 SV=3	1,16	5,09E-04
Small subunit processome component 20 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UTP20 PE=1 SV=3	1,16	1,26E-02
60 kDa heat shock protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPD1 PE=1 SV=2	1,16	1,73E-03
Glycogen phosphorylase_ brain form OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PYGB PE=1 SV=5	1,16	1,89E-02
Proteasome subunit alpha type-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA3 PE=1 SV=2	1,16	6,85E-03
Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAC1 PE=1 SV=1	1,15	8,21E-03
Protein disulfide-isomerase A6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA6 PE=1 SV=1	1,15	2,18E-02
14-3-3 protein epsilon OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAE PE=1 SV=1	1,15	6,36E-04
ELAV-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ELAVL1 PE=1 SV=2	1,15	5,55E-03
Serum albumin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALB PE=1 SV=2	1,15	5,33E-03
Keratin_ type I cytoskeletal 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT15 PE=1 SV=3	1,15	1,70E-03
Apolipoprotein B-100 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APOB PE=1 SV=2	1,15	4,63E-04
Proteasome subunit beta type-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMB6 PE=1 SV=4	1,14	6,40E-03
Zinc finger protein 100 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF100 PE=2 SV=2	1,14	1,72E-02
Serpin B5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPIN5 PE=1 SV=2	1,14	4,62E-03
Fructose-bisphosphate aldolase C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOC PE=1 SV=2	1,14	4,25E-03
Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2CA PE=1 SV=1	1,14	2,23E-02
Vimentin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VIM PE=1 SV=4	1,14	4,34E-02
Methionine aminopeptidase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=METAP2 PE=1 SV=1	1,14	6,39E-04
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDHB PE=1 SV=3	1,14	4,24E-02
Aspartate aminotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT2 PE=1 SV=3	1,14	3,19E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF4 PE=1 SV=2	1,14	1,92E-03
Tubulin beta-4A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB4A PE=1 SV=2	1,13	2,03E-03
DNA replication licensing factor MCM4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MCM4 PE=1 SV=5	1,13	2,72E-02
Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CHD5 PE=1 SV=1	1,13	7,60E-03
Coiled-coil domain-containing protein 124 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC124 PE=1 SV=1	1,13	3,28E-02
Niban-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAM129B PE=1 SV=3	1,13	3,42E-03
DNA topoisomerase 2-alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOP2A PE=1 SV=3	1,12	5,92E-05
Serine/threonine-protein phosphatase PP1-beta catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1CB PE=1 SV=3	1,12	2,04E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPDL PE=1 SV=3	1,12	2,16E-02
Thioredoxin-dependent peroxide reductase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX3 PE=1 SV=3	1,12	5,28E-03
T-complex protein 1 subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TCPI1 PE=1 SV=1	1,12	4,29E-02
Cyclin-dependent kinase 13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK13 PE=1 SV=2	1,12	3,06E-02
60S ribosomal protein L29 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL29 PE=1 SV=2	1,12	1,73E-02
Ribosome biogenesis protein WDR12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WDR12 PE=1 SV=2	1,12	2,23E-02
Serine-threonine kinase receptor-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STRAP PE=1 SV=1	1,12	7,67E-04
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3E PE=1 SV=1	1,12	4,58E-02
Xin actin-binding repeat-containing protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XIRP2 PE=1 SV=2	1,12	2,69E-02

Proteasome subunit alpha type-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA4 PE=1 SV=1	1,12	4,14E-03
Selenide_ water dikinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SEPHS1 PE=1 SV=2	1,12	3,76E-02
eIF-2-alpha kinase GCN2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2AK4 PE=1 SV=3	1,12	1,52E-02
Leucine-rich repeat-containing protein 59 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRRC59 PE=1 SV=1	1,12	3,53E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD11 PE=1 SV=3	1,11	2,04E-04
Protein bicaudal D homolog 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BICD2 PE=1 SV=1	1,11	2,33E-02
Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRAP1 PE=1 SV=3	1,11	3,22E-03
Alpha-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO1 PE=1 SV=2	1,11	1,24E-02
Adenylate kinase 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AK2 PE=1 SV=2	1,11	4,25E-02
Dysferlin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYSF PE=1 SV=1	1,11	2,92E-02
Tubulin alpha-4A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA4A PE=1 SV=1	1,11	3,58E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD12 PE=1 SV=3	1,11	9,08E-03
Aminopeptidase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNPEP PE=1 SV=2	1,11	9,07E-03
Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1CA PE=1 SV=1	1,10	2,78E-02
Serine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SARS PE=1 SV=3	1,10	3,87E-02
MAX gene-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MGA PE=1 SV=3	1,10	5,19E-03
Testis-expressed protein 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TEX15 PE=1 SV=2	1,10	2,37E-02
Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTBN4 PE=1 SV=2	1,10	1,44E-02
Talin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TLN1 PE=1 SV=3	1,10	3,12E-03
Regulation of nuclear pre-mRNA domain-containing protein 1B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPRD1B PE=1 SV=1	1,10	1,01E-02
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit M OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3M PE=1 SV=1	1,10	2,49E-03
Type II inositol 1_4_5-trisphosphate 5-phosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=INPP5B PE=1 SV=4	1,10	4,11E-02
Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VAT1 PE=1 SV=2	1,10	1,67E-02
Obg-like ATPase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OLA1 PE=1 SV=2	1,10	4,26E-02
Alpha-amino adipic semialdehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH7A1 PE=1 SV=5	1,10	4,58E-03
Ryanodine receptor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYSR2 PE=1 SV=3	1,09	1,41E-02
Dihydrolipoyl dehydrogenase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DLD PE=1 SV=2	1,09	3,51E-02
GrpE protein homolog 1_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GRPEL1 PE=1 SV=2	1,09	7,53E-04
TOG array regulator of axonemal microtubules protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOGARAM2 PE=2 SV=2	1,09	4,96E-03
Polyadenylate-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC1 PE=1 SV=2	1,09	2,31E-02
Keratin_ type II cytoskeletal 71 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT71 PE=1 SV=3	1,09	5,06E-03
UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGP2 PE=1 SV=5	1,09	1,50E-02
Phosphoacetylglucosamine mutase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGM3 PE=1 SV=1	1,09	2,58E-04
Keratin_ type I cytoskeletal 19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT19 PE=1 SV=4	1,09	3,03E-02
Elongation factor 1-alpha 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1A1 PE=1 SV=1	1,09	3,00E-03
DNA replication licensing factor MCM6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MCM6 PE=1 SV=1	1,09	4,13E-02
Poly(rC)-binding protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP2 PE=1 SV=1	1,09	2,01E-02
Threonine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TARS PE=1 SV=3	1,08	2,28E-02
Nucleoside diphosphate kinase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NME2 PE=1 SV=1	1,08	3,00E-02

Exportin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CSE1L PE=1 SV=3	1,08	6,41E-03
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A3 PE=1 SV=3	1,08	5,13E-03
Peroxiredoxin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX1 PE=1 SV=1	1,08	6,49E-03
Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTBN1 PE=1 SV=2	1,07	4,98E-03
Spectrin alpha chain_ non-erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTAN1 PE=1 SV=3	1,07	4,60E-02
Myosin-11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH11 PE=1 SV=3	1,07	2,24E-02
60S ribosomal protein L7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL7A PE=1 SV=2	1,07	1,80E-02
Bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAPSS1 PE=1 SV=2	1,06	1,13E-02
Probable histidine--tRNA ligase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HARS2 PE=1 SV=1	1,06	2,94E-02
Phosphoglycerate mutase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGAM1 PE=1 SV=2	1,06	1,22E-02
Elongation factor 1-delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1D PE=1 SV=5	1,05	4,20E-02
Proteasome subunit alpha type-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA6 PE=1 SV=1	1,05	2,87E-02
Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDI2 PE=1 SV=2	1,05	4,15E-02
Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACAT1 PE=1 SV=1	1,05	1,80E-02
Poly(rC)-binding protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP3 PE=2 SV=2	1,05	1,05E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD1 PE=1 SV=2	1,05	4,40E-02
ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5F1A PE=1 SV=1	1,04	2,89E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA3 PE=1 SV=2	1,04	3,62E-02
Zinc finger protein 677 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF677 PE=2 SV=1	-14.63	1.64E-04
RUN and FYVE domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RUFY4 PE=1 SV=2	-3.84	2.32E-04
Trifunctional enzyme subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADHB PE=1 SV=3	-3.24	1.75E-04
Ferritin light chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FTL PE=1 SV=2	-3.06	1.06E-06
Transgelin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN PE=1 SV=4	-2.92	3.02E-06
Ras-related protein Rab-15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB15 PE=1 SV=1	-2.86	1.44E-06
Androglobin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADGB PE=2 SV=3	-2.61	1.73E-05
Phosphoglucomutase-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGM1 PE=1 SV=3	-2.55	2.19E-06
Zinc finger protein 75D OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF75D PE=2 SV=2	-2.44	9.73E-05
14-3-3 protein beta/alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAB PE=1 SV=3	-2.42	4.93E-04
Major vault protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MVP PE=1 SV=4	-2.41	3.92E-06
SH2 domain-containing adapter protein B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SHB PE=1 SV=2	-2.39	1.62E-03
NEDD4-like E3 ubiquitin-protein ligase WWP1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WWP1 PE=1 SV=1	-2.26	4.10E-04
Uncharacterized protein C14orf119 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=C14orf119 PE=1 SV=1	-2.16	8.17E-07
Glycine amidinotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GATM PE=1 SV=1	-2.15	1.24E-05
Rho guanine nucleotide exchange factor 40 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGEF40 PE=1 SV=3	-2.14	3.00E-05
Cyclin-dependent kinase 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK12 PE=1 SV=2	-2.13	1.90E-03
Villin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VIL1 PE=1 SV=4	-2.11	2.27E-05
Glutathione S-transferase P OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSTP1 PE=1 SV=2	-2.08	4.99E-05
Histone deacetylase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HDAC1 PE=1 SV=1	-2.06	3.56E-06
DNA-dependent protein kinase catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRKDC PE=1 SV=3	-2.03	1.71E-05

Adenosine kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADK PE=1 SV=2	-2.02	7.37E-05
Proteasome activator complex subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSME1 PE=1 SV=1	-1.98	3.22E-06
Transcription intermediary factor 1-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRIM28 PE=1 SV=5	-1.92	4.94E-05
Clathrin heavy chain 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLTCL1 PE=1 SV=2	-1.89	5.97E-04
14-3-3 protein theta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAQ PE=1 SV=1	-1.87	1.62E-03
Heat shock protein beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPB1 PE=1 SV=2	-1.76	9.07E-05
Filamin-A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLNA PE=1 SV=4	-1.76	4.52E-04
Putative protein FAM47C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAM47C PE=2 SV=1	-1.73	1.88E-06
Serine palmitoyltransferase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTLC2 PE=1 SV=1	-1.73	9.66E-04
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit L OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3L PE=1 SV=1	-1.71	6.48E-05
Phospholipid-transporting ATPase IA OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP8A1 PE=1 SV=1	-1.68	4.41E-06
GTP-binding nuclear protein Ran OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAN PE=1 SV=3	-1.66	5.99E-05
NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NQO1 PE=1 SV=1	-1.64	7.45E-06
Methylcytosine dioxygenase TET2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TET2 PE=1 SV=3	-1.63	1.26E-05
Protein diaphanous homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DIAPH1 PE=1 SV=2	-1.62	6.21E-05
Ryanodine receptor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYR1 PE=1 SV=3	-1.60	4.70E-05
Serpin B6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINB6 PE=1 SV=3	-1.58	4.46E-05
Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFPT2 PE=1 SV=3	-1.58	7.21E-04
CWF19-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CWF19L1 PE=1 SV=2	-1.58	1.02E-04
Actin-related protein 2/3 complex subunit 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARPC4 PE=1 SV=3	-1.57	4.17E-05
Collagen alpha-1(XIV) chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COL14A1 PE=1 SV=3	-1.56	1.57E-03
Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANP32A PE=1 SV=1	-1.56	2.47E-04
Proteasome activator complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSME2 PE=1 SV=4	-1.56	2.72E-04
Zinc finger protein 235 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF235 PE=2 SV=3	-1.56	1.96E-02
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1B1 PE=1 SV=1	-1.55	4.39E-06
Eukaryotic translation initiation factor 5A-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF5A PE=1 SV=2	-1.55	9.18E-05
Tubulin alpha-3D chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA3D PE=1 SV=1	-1.55	1.07E-03
Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYNC1H1 PE=1 SV=5	-1.54	2.46E-05
Histone H1.0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H1F0 PE=1 SV=3	-1.53	3.11E-04
Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SND1 PE=1 SV=1	-1.53	5.77E-03
Destrin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DSTN PE=1 SV=3	-1.53	4.25E-05
Alpha-internexin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=INA PE=1 SV=2	-1.53	5.86E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA1 PE=1 SV=5	-1.53	8.35E-04
Myosin-9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH9 PE=1 SV=4	-1.52	5.73E-04
Teashirt homolog 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TSHZ3 PE=1 SV=2	-1.52	1.43E-04
Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=G6PD PE=1 SV=4	-1.50	2.85E-05
Solute carrier family 2_ facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A1 PE=1 SV=2	-1.50	4.38E-05
ATP-dependent Clp protease ATP-binding subunit clpX-like_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLPX PE=1 SV=2	-1.48	5.15E-04
L-lactate dehydrogenase C chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHC PE=1 SV=4	-1.47	2.66E-06
Integrin beta-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGB4 PE=1 SV=5	-1.47	1.04E-03
Catenin beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTNNB1 PE=1 SV=1	-1.45	3.30E-06

TATA-binding protein-associated factor 2N OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF15 PE=1 SV=1	-1.45	2.06E-05
Cyclin-dependent kinase 17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK17 PE=1 SV=2	-1.44	4.14E-03
Retinoic acid-induced protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAI1 PE=1 SV=2	-1.43	6.71E-04
Inorganic pyrophosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPA1 PE=1 SV=2	-1.42	5.02E-05
Ras-related protein Rab-43 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB43 PE=1 SV=1	-1.42	1.93E-04
Nascent polypeptide-associated complex subunit alpha_ muscle-specific form OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NACA PE=1 SV=1	-1.41	1.43E-05
Integrin beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGB1 PE=1 SV=2	-1.41	6.27E-04
UMP-CMP kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CMPK1 PE=1 SV=3	-1.41	1.77E-04
Histone H1.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1C PE=1 SV=2	-1.41	4.76E-04
Nuclear autoantigenic sperm protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NASP PE=1 SV=2	-1.40	1.21E-03
Myosin-14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH14 PE=1 SV=2	-1.39	1.99E-03
FERM domain-containing protein 4B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FRMD4B PE=1 SV=4	-1.39	6.62E-04
Alkyldihydroxyacetonephosphate synthase_ peroxisomal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AGPS PE=1 SV=1	-1.39	4.15E-05
NADPH--cytochrome P450 reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POR PE=1 SV=2	-1.39	8.53E-03
Histone H1.4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1E PE=1 SV=2	-1.38	6.87E-04
Ras-related protein Rab-14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB14 PE=1 SV=4	-1.36	6.20E-04
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPN2 PE=1 SV=3	-1.36	1.95E-04
40S ribosomal protein S7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS7 PE=1 SV=1	-1.36	2.57E-04
Ras-related protein Rab-8B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB8B PE=1 SV=2	-1.35	1.13E-03
T-complex protein 1 subunit epsilon OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT5 PE=1 SV=1	-1.34	1.93E-02
Retroelement silencing factor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RESF1 PE=1 SV=3	-1.34	6.40E-04
Histone H1.5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1B PE=1 SV=3	-1.34	2.17E-05
Glutathione S-transferase Mu 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSTM3 PE=1 SV=3	-1.33	5.29E-03
39S ribosomal protein L28_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MRPL28 PE=1 SV=4	-1.33	3.01E-04
Pyruvate kinase PKLR OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKLR PE=1 SV=2	-1.32	8.97E-06
tRNA (uracil(54)-C(5))-methyltransferase homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRMT2B PE=1 SV=1	-1.32	8.36E-03
Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFAFH1B3 PE=1 SV=1	-1.31	7.56E-04
Bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BAZ1A PE=1 SV=2	-1.30	4.73E-02
Endoplasmic reticulum resident protein 29 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERP29 PE=1 SV=4	-1.30	1.46E-02
ATP-dependent 6-phosphofructokinase_ platelet type OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFKP PE=1 SV=2	-1.29	1.23E-04
Ras-related protein Rab-6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB6B PE=1 SV=1	-1.29	3.54E-03
Macrophage-capping protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPG PE=1 SV=2	-1.29	1.78E-04
Integrin-linked protein kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ILK PE=1 SV=2	-1.29	2.57E-04
Teashirt homolog 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TSHZ2 PE=1 SV=3	-1.29	7.22E-04
Keratin_ type II cytoskeletal 80 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT80 PE=1 SV=2	-1.28	1.90E-02
PH and SEC7 domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSD4 PE=1 SV=2	-1.28	2.27E-02
Thioredoxin domain-containing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TXNDC5 PE=1 SV=2	-1.28	6.99E-05
Pyruvate kinase PKM OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKM PE=1 SV=4	-1.28	5.14E-04
Fer-1-like protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FER1L6 PE=2 SV=2	-1.28	2.80E-02
U5 small nuclear ribonucleoprotein 200 kDa helicase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SNRNP200 PE=1 SV=2	-1.27	3.86E-04

Nephrocystin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPHP3 PE=1 SV=1	-1.27	2.42E-03
60S ribosomal protein L17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL17 PE=1 SV=3	-1.27	5.48E-04
KH domain-containing RNA-binding signal transduction-associated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KHDRBS1 PE=1 SV=1	-1.27	2.83E-03
Phosphate carrier protein_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A3 PE=1 SV=2	-1.27	1.36E-03
Transcription initiation factor TFIID subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF1 PE=1 SV=2	-1.26	6.46E-04
ATP-binding cassette sub-family E member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCE1 PE=1 SV=1	-1.26	1.24E-03
Clathrin heavy chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLTC PE=1 SV=5	-1.26	1.09E-04
Ryanodine receptor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYR3 PE=1 SV=3	-1.26	7.07E-04
Nucleobindin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NUCB1 PE=1 SV=4	-1.26	4.83E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA1L2 PE=2 SV=2	-1.26	1.23E-04
Catenin delta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTNND1 PE=1 SV=1	-1.25	2.56E-04
40S ribosomal protein S3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3 PE=1 SV=2	-1.25	1.34E-03
Desmoplakin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DSP PE=1 SV=3	-1.25	2.31E-04
Kinesin-1 heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF5B PE=1 SV=1	-1.25	6.96E-03
Multifunctional protein ADE2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAICS PE=1 SV=3	-1.25	6.10E-04
4F2 cell-surface antigen heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC3A2 PE=1 SV=3	-1.25	5.17E-03
Vigilin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HDLBP PE=1 SV=2	-1.24	1.61E-03
Sorting nexin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SNX6 PE=1 SV=1	-1.24	6.60E-03
Rho-associated protein kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ROCK1 PE=1 SV=1	-1.24	1.16E-02
Coiled-coil domain-containing protein 178 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC178 PE=2 SV=3	-1.24	3.63E-03
Cytoplasmic dynein 1 intermediate chain 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYNC1I2 PE=1 SV=3	-1.24	7.26E-03
40S ribosomal protein S8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS8 PE=1 SV=2	-1.24	6.76E-05
Keratin_type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT2 PE=1 SV=2	-1.24	9.01E-03
Eukaryotic translation initiation factor 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF6 PE=1 SV=1	-1.23	4.21E-03
Zinc finger protein 609 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF609 PE=1 SV=2	-1.23	5.05E-03
Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IQGAP1 PE=1 SV=1	-1.23	4.57E-03
Surfeit locus protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SURF4 PE=1 SV=3	-1.23	4.43E-03
WD repeat-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WDR1 PE=1 SV=4	-1.22	3.87E-04
Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFPT1 PE=1 SV=3	-1.22	5.25E-04
Leukocyte elastase inhibitor OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINB1 PE=1 SV=1	--1.22	1.70E-03
Cell cycle and apoptosis regulator protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCAR2 PE=1 SV=2	-1.22	3.12E-03
60S ribosomal protein L18a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL18A PE=1 SV=2	-1.22	1.56E-03
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX17 PE=1 SV=2	-1.22	6.51E-04
Polyadenylate-binding protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC4 PE=1 SV=1	-1.21	1.75E-03
Glial fibrillary acidic protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFAP PE=1 SV=1	-1.21	3.08E-05
60S ribosomal protein L9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL9 PE=1 SV=1	-1.21	2.28E-04
40S ribosomal protein S5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS5 PE=1 SV=4	--1.21	8.33E-03
Pre-mRNA-splicing factor ATP-dependent RNA helicase DHX15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DHX15 PE=1 SV=2	-1.21	2.09E-03
116 kDa U5 small nuclear ribonucleoprotein component OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EFTUD2 PE=1 SV=1	-1.21	9.04E-03
Ras-related protein Rab-3B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB3B PE=1 SV=2	-1.21	4.61E-04

V-type proton ATPase catalytic subunit A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP6V1A PE=1 SV=2	-1.21	8.52E-03
FACT complex subunit SSRP1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSRP1 PE=1 SV=1	-1.21	5.99E-04
60S ribosomal protein L10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL10 PE=1 SV=4	-1.21	5.43E-04
Profilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFN1 PE=1 SV=2	-1.20	9.01E-04
ATP-binding cassette sub-family F member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCF1 PE=1 SV=2	-1.20	1.25E-03
40S ribosomal protein SA OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPSA PE=1 SV=4	-1.20	1.01E-03
Keratin_type II cuticular Hb6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT86 PE=1 SV=1	-1.20	2.50E-03
Plectin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLEC PE=1 SV=3	-1.20	2.98E-03
Alpha-actinin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN4 PE=1 SV=2	-1.20	2.52E-03
Adenylyl cyclase-associated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAP1 PE=1 SV=5	-1.20	3.48E-03
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FKBP3 PE=1 SV=1	-1.20	3.90E-04
Cadherin-23 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDH23 PE=1 SV=2	-1.20	1.25E-02
ADP/ATP translocase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A5 PE=1 SV=7	-1.20	9.62E-03
Core histone macro-H2A.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H2AFY2 PE=1 SV=3	-1.20	7.28E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPM PE=1 SV=3	-1.20	3.46E-04
Hsp90 co-chaperone Cdc37 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDC37 PE=1 SV=1	-1.20	8.81E-05
Histone H2B type 1-C/E/F/G/I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BC PE=1 SV=4	-1.20	3.81E-04
Stress-70 protein_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA9 PE=1 SV=2	-1.19	1.96E-03
Zinc finger and SCAN domain-containing protein 20 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZSCAN20 PE=1 SV=3	-1.19	3.58E-04
Far upstream element-binding protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUBP3 PE=1 SV=2	-1.19	1.31E-04
Actin-related protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTR3 PE=1 SV=3	-1.19	3.18E-05
Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IMPDH2 PE=1 SV=2	-1.19	9.40E-04
60S ribosomal protein L15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL15 PE=1 SV=2	-1.19	1.84E-04
Moesin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MSN PE=1 SV=3	-1.19	2.63E-05
60S ribosomal protein L11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL11 PE=1 SV=2	-1.18	2.14E-03
Aspartate aminotransferase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT1 PE=1 SV=3	-1.18	8.81E-03
Triosephosphate isomerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPI1 PE=1 SV=3	-1.18	3.33E-05
Epiplakin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPPK1 PE=1 SV=3	-1.18	5.61E-04
Neurobeachin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NBEA PE=1 SV=3	-1.18	3.61E-02
Myoferlin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYOF PE=1 SV=1	-1.18	1.37E-04
Histone H2A type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2AJ PE=1 SV=3	-1.18	2.99E-05
60S ribosomal protein L14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL14 PE=1 SV=4	-1.18	7.83E-04
Protein piccolo OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCLO PE=1 SV=5	-1.18	4.58E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH1 PE=1 SV=4	-1.18	1.51E-03
Signal recognition particle 14 kDa protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRP14 PE=1 SV=2	-1.17	2.37E-03
Trifunctional enzyme subunit alpha_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADHA PE=1 SV=2	-1.17	6.60E-04
Golgin subfamily B member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOLGB1 PE=1 SV=2	-1.17	1.01E-03
HLA class I histocompatibility antigen_A-2 alpha chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HLA-A PE=1 SV=1	-1.17	7.08E-03
Rab GDP dissociation inhibitor alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDI1 PE=1 SV=2	-1.17	5.42E-03
60S ribosomal protein L21 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL21 PE=1 SV=2	-1.17	2.68E-02
StAR-related lipid transfer protein 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STARD8 PE=1 SV=2	-1.17	1.06E-02

60S ribosomal protein L13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL13 PE=1 SV=4	-1.17	2.29E-03
PDZ domain-containing protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDZD2 PE=1 SV=4	-1.17	1.67E-03
Dihydropyrimidinase-related protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DPYSL3 PE=1 SV=1	-1.16	2.70E-04
High mobility group protein B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HMGB1 PE=1 SV=3	-1.16	1.61E-03
ATP synthase subunit O_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5PO PE=1 SV=1	-1.16	1.40E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPR PE=1 SV=1	-1.16	2.27E-04
Serine/arginine-rich splicing factor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF3 PE=1 SV=1	-1.16	1.21E-02
Katanin p60 ATPase-containing subunit A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KATNA1 PE=1 SV=1	-1.16	2.73E-02
E3 ubiquitin-protein ligase RNF213 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNF213 PE=1 SV=3	-1.16	4.23E-02
Fatty acid synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FASN PE=1 SV=3	-1.16	9.82E-03
Ras-related protein Rab-7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB7A PE=1 SV=1	-1.16	3.73E-03
Keratin_type I cuticular Ha7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT37 PE=3 SV=3	-1.16	1.09E-03
Enoyl-CoA delta isomerase 1_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ECI1 PE=1 SV=1	-1.16	3.61E-02
60S ribosomal protein L10a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL10A PE=1 SV=2	-1.16	3.63E-02
60S ribosomal protein L13a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL13A PE=1 SV=2	-1.15	2.98E-03
F-actin-capping protein subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPZB PE=1 SV=4	-1.15	6.01E-03
Receptor of activated protein C kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RACK1 PE=1 SV=3	-1.15	1.44E-03
Alpha-actinin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN1 PE=1 SV=2	-1.15	7.61E-03
Cofilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CFL1 PE=1 SV=3	-1.15	4.59E-04
Proteasome subunit alpha type-5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA5 PE=1 SV=3	-1.15	2.35E-02
Keratin_type I cytoskeletal 24 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT24 PE=1 SV=1	-1.15	2.32E-02
Fatty aldehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH3A2 PE=1 SV=1	-1.14	2.44E-03
Pecanex-like protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCNX4 PE=1 SV=4	-1.14	4.95E-02
Putative 60S ribosomal protein L13a protein RPL13AP3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL13AP3 PE=5 SV=1	-1.14	7.22E-03
Ras GTPase-activating protein-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=G3BP1 PE=1 SV=1	-1.14	8.72E-03
Flavin reductase (NADPH) OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BLVRB PE=1 SV=3	-1.14	4.86E-02
Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP2A2 PE=1 SV=1	-1.14	4.49E-04
NEDD8-conjugating enzyme Ubc12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBE2M PE=1 SV=1	-1.14	3.22E-03
Splicing factor_proline- and glutamine-rich OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFPQ PE=1 SV=2	-1.14	4.45E-03
E3 ubiquitin-protein ligase TRIP12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRIP12 PE=1 SV=1	-1.14	4.27E-03
Keratin_type II cuticular Hb4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT84 PE=2 SV=2	-1.14	1.01E-02
Teashirt homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TSHZ1 PE=1 SV=2	-1.14	6.54E-03
Presequence protease_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PITRM1 PE=1 SV=3	-1.14	3.05E-02
Sphingosine-1-phosphate lyase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SGPL1 PE=1 SV=3	-1.14	1.45E-02
Folliculin-interacting protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FNIP1 PE=1 SV=3	-1.14	4.73E-02
Coatmer subunit beta' OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COPB2 PE=1 SV=2	-1.14	2.67E-02
Epithelial cell adhesion molecule OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPCAM PE=1 SV=2	-1.14	4.45E-02
Keratin_type II cytoskeletal 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT1 PE=1 SV=6	-1.14	8.50E-03
Vinculin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VCL PE=1 SV=4	-1.14	6.22E-04
40S ribosomal protein S13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS13 PE=1 SV=2	-1.13	9.33E-03
Histone H3.3C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H3F3C PE=1 SV=3	-1.13	3.38E-03
Far upstream element-binding protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KHSRP PE=1 SV=4	-1.13	2.44E-02

Calponin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNN2 PE=1 SV=4	-1.13	7.17E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPL PE=1 SV=2	-1.13	1.14E-02
Fibroblast growth factor receptor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FGFR1 PE=1 SV=3	-1.13	7.83E-03
Calnexin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CANX PE=1 SV=2	-1.13	4.77E-04
ADP/ATP translocase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A6 PE=1 SV=4	-1.13	1.07E-02
Transaldolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TALDO1 PE=1 SV=2	-1.13	2.51E-02
Ribosome-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RRBP1 PE=1 SV=5	-1.13	2.86E-03
Alpha-actinin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN3 PE=1 SV=2	-1.13	1.12E-02
Transgelin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN2 PE=1 SV=3	-1.12	4.40E-03
Galectin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LGALS3 PE=1 SV=5	-1.12	5.53E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPK PE=1 SV=1	-1.12	6.52E-04
Importin-5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO5 PE=1 SV=4	-1.12	8.04E-03
Glucosidase 2 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRKCSH PE=1 SV=2	-1.12	1.87E-02
Coatomer subunit delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARCNI PE=1 SV=1	-1.12	3.95E-03
40S ribosomal protein S3a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3A PE=1 SV=2	-1.12	1.63E-02
40S ribosomal protein S9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS9 PE=1 SV=3	-1.12	3.31E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C1/C2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPC PE=1 SV=4	-1.12	6.72E-03
TPR and ankyrin repeat-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRANK1 PE=2 SV=4	-1.11	2.56E-02
Histone H2B type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BJ PE=1 SV=3	-1.11	1.03E-02
Actin_cytoplasmic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTB PE=1 SV=1	-1.11	9.64E-03
CDK5 regulatory subunit-associated protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK5RAP2 PE=1 SV=5	-1.11	9.31E-03
Nucleolar protein 58 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NOP58 PE=1 SV=1	-1.11	3.61E-02
ATP-dependent RNA helicase DDX3Y OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX3Y PE=1 SV=2	-1.11	4.52E-04
ATP-dependent RNA helicase DDX3X OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX3X PE=1 SV=3	-1.11	4.52E-04
40S ribosomal protein S4_X isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS4X PE=1 SV=2	-1.11	7.29E-03
Histone H2A.Z OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H2AFZ PE=1 SV=2	-1.11	1.15E-03
Heat shock 70 kDa protein 1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA1A PE=1 SV=1	-1.11	1.21E-02
26S proteasome regulatory subunit 6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC4 PE=1 SV=2	-1.11	4.96E-02
POTE ankyrin domain family member I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POTEI PE=3 SV=1	-1.11	1.56E-03
HEAT repeat-containing protein 5B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HEATR5B PE=1 SV=2	-1.11	1.10E-02
Alanine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AARS PE=1 SV=2	-1.10	2.41E-02
Translationally-controlled tumor protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPT1 PE=1 SV=1	-1.10	3.11E-02
Protein tweety homolog 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TTYH2 PE=1 SV=3	-1.10	8.31E-03
Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARPC2 PE=1 SV=1	-1.10	3.41E-02
60S ribosomal protein L3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL3 PE=1 SV=2	-1.10	1.35E-03
Plastin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLS3 PE=1 SV=4	-1.10	1.70E-02
Annexin A11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA11 PE=1 SV=1	-1.09	6.15E-04
Sterile alpha motif domain-containing protein 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SAMD9 PE=1 SV=1	-1.09	2.74E-02
Liprin-beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPFIBP1 PE=1 SV=2	-1.09	1.86E-03
60S ribosomal protein L4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL4 PE=1 SV=5	-1.09	1.25E-02
40S ribosomal protein S15a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS15A PE=1 SV=2	-1.09	4.87E-02
Uncharacterized protein KIAA2026 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIAA2026 PE=2 SV=2	-1.08	7.77E-03

Proteasome subunit alpha-type 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA8 PE=2 SV=3	-1.08	3.71E-02
Poly(rC)-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP1 PE=1 SV=2	-1.08	3.05E-02
Coiled-coil domain-containing protein 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC18 PE=1 SV=1	-1.08	2.86E-02
Calponin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNN3 PE=1 SV=1	-1.08	5.00E-03
Heat shock protein 105 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPH1 PE=1 SV=1	-1.08	3.69E-02
40S ribosomal protein S2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS2 PE=1 SV=2	-1.08	1.15E-02
Ras-related protein Rab-1B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB1B PE=1 SV=1	-1.08	3.58E-02
Putative heat shock protein HSP 90-alpha A5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AA5P PE=2 SV=1	-1.08	2.93E-02
Keratin_ type I cytoskeletal 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT18 PE=1 SV=2	-1.08	4.56E-02
Protein disulfide-isomerase A3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA3 PE=1 SV=4	-1.08	2.22E-02
Prelamin-A/C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LMNA PE=1 SV=1	-1.07	4.22E-03
Transcription factor HIVEP2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIVEP2 PE=1 SV=2	-1.07	1.77E-02
Purine nucleoside phosphorylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PNP PE=1 SV=2	-1.07	6.72E-04
60S ribosomal protein L27a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL27A PE=1 SV=2	-1.07	8.74E-03
Inhibitor of Bruton tyrosine kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IBTK PE=1 SV=3	-1.07	1.55E-02
26S proteasome regulatory subunit 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC1 PE=1 SV=1	-1.07	1.04E-02
ATP-citrate synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACLY PE=1 SV=3	-1.07	6.41E-03
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase 48 kDa subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDOST PE=1 SV=4	-1.07	4.94E-02
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX5 PE=1 SV=1	-1.07	3.95E-02
40S ribosomal protein S6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS6 PE=1 SV=1	-1.06	2.67E-03
UDP-glucose 6-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGDH PE=1 SV=1	-1.06	7.97E-03
Transcription initiation factor TFIID subunit 1-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF1L PE=1 SV=1	-1.06	4.84E-02
Spermatid perinuclear RNA-binding protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STRBP PE=1 SV=1	-1.06	3.74E-02
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A-like 4A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIAL4A PE=2 SV=1	-1.06	3.31E-02
14-3-3 protein zeta/delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAZ PE=1 SV=1	-1.06	4.03E-02
Dihydropyrimidinase-related protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DPYSL2 PE=1 SV=1	-1.06	1.48E-02
Putative heat shock protein HSP 90-beta-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB3P PE=5 SV=1	-1.04	1.90E-02
Ras-related protein Rab-12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB12 PE=1 SV=3	-1.04	1.81E-02
60 kDa SS-A/Ro ribonucleoprotein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RO60 PE=1 SV=2	-1.04	6.98E-04
Heat shock 70 kDa protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA4 PE=1 SV=4	-1.04	3.34E-02
Keratin_ type II cytoskeletal 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT8 PE=1 SV=7	-1.02	2.81E-02

Legenda: OS: Espécie do organismo (*Organism Species*); OX: Referência cruzada da taxonomia do organismo (*Organism taxonomy cross-reference*) GN: nome do gene (*gene name*); PE: Existência da proteína (*Protein Existence*) (Apenas PE=1, existência a nível proteico); SV: Versão da sequência (*Sequence Version*), identificador específico para sequências de ácidos nucleicos.

Lista de proteínas diferencialmente expressas entre VEs rAGS_FU x VEs AGS

Descrição	Fold Change	Valor p
Lactadherin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MFG8 PE=1 SV=3	5.57	1.26E-05
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1B3 PE=1 SV=1	5.15	5.23E-06
Charged multivesicular body protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CHMP5 PE=1 SV=1	4.90	3.19E-02
Cytochrome b5 type B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CYB5B PE=1 SV=2	4.35	1.29E-02
Alkaline phosphatase_placental type OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALPP PE=1 SV=2	4.08	2.21E-05
Pleckstrin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLEK2 PE=1 SV=1	3.80	3.75E-02
Solute carrier family 2_facilitated glucose transporter member 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A3 PE=1 SV=1	3.75	1.23E-05
Growth/differentiation factor 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDF15 PE=1 SV=3	3.72	9.73E-07
Intestinal-type alkaline phosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALPI PE=1 SV=2	3.55	3.04E-06
Syntaxin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STX3 PE=1 SV=3	3.36	1.71E-02
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit STT3A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STT3A PE=1 SV=2	3.05	6.24E-05
Solute carrier family 2_facilitated glucose transporter member 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A14 PE=2 SV=1	3.03	4.31E-05
26S proteasome regulatory subunit 10B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC6 PE=1 SV=1	2.70	1.74E-05
CD81 antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD81 PE=1 SV=1	2.61	7.88E-03
Vitronectin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VTN PE=1 SV=1	2.33	6.77E-05
Core histone macro-H2A.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H2AFY2 PE=1 SV=3	2.28	1.67E-04
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A1 PE=1 SV=1	2.27	7.99E-06
26S proteasome regulatory subunit 6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC3 PE=1 SV=3	2.24	9.76E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF1 PE=1 SV=2	2.20	1.39E-02
Ezrin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EZR PE=1 SV=4	2.18	2.82E-03
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX17 PE=1 SV=2	2.16	2.50E-02
Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNAI2 PE=1 SV=3	2.12	1.82E-03
Tubulin beta-2A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB2A PE=1 SV=1	2.11	4.26E-02
40S ribosomal protein S8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS8 PE=1 SV=2	2.10	2.22E-04
NADPH:adenodoxin oxidoreductase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FDXR PE=1 SV=3	2.09	3.33E-03
Ras-related protein Rab-35 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB35 PE=1 SV=1	2.08	7.54E-03
Peroxiredoxin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX1 PE=1 SV=1	2.07	3.06E-05
Serpin H1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINH1 PE=1 SV=2	2.04	5.44E-03
Ras-related protein Rap-2b OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAP2B PE=1 SV=1	2.00	1.35E-04
Pyruvate kinase PKLR OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKLR PE=1 SV=2	1.90	1.77E-02
Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8-like protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPS8L2 PE=1 SV=2	1.89	3.57E-02
14-3-3 protein sigma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFN PE=1 SV=1	1.87	3.79E-02
Transcription initiation factor TFIID subunit 4B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF4B PE=1 SV=2	1.87	7.07E-05
Adenosylhomocysteinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AHCY PE=1 SV=4	1.82	1.19E-05
T-complex protein 1 subunit zeta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT6A PE=1 SV=3	1.82	7.34E-05
Rho-related GTP-binding protein RhoC OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RHOC PE=1 SV=1	1.82	2.19E-04
Ephrin type-B receptor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPHB3 PE=1 SV=2	1.82	1.50E-03
Peroxiredoxin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX6 PE=1 SV=3	1.81	1.09E-02

40S ribosomal protein S3a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3A PE=1 SV=2	1.81	8.80E-04
Guanine nucleotide-binding protein G(t) subunit alpha-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNAT2 PE=2 SV=4	1.78	3.06E-04
Trifunctional enzyme subunit alpha_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADHA PE=1 SV=2	1.75	3.26E-04
Prostaglandin F2 receptor negative regulator OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTGFRN PE=1 SV=2	1.75	9.02E-04
Choline transporter-like protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC44A2 PE=1 SV=3	1.74	1.64E-04
Fatty acid synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FASN PE=1 SV=3	1.73	1.61E-06
Large neutral amino acids transporter small subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC7A5 PE=1 SV=2	1.73	2.31E-02
40S ribosomal protein S2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS2 PE=1 SV=2	1.73	6.77E-04
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A3 PE=1 SV=3	1.72	3.12E-03
Basigin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BSG PE=1 SV=2	1.72	6.30E-04
Integrin alpha-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGA2 PE=1 SV=1	1.71	1.16E-03
Keratin_ type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT2 PE=1 SV=2	1.70	3.95E-04
Alpha-actinin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN4 PE=1 SV=2	1.70	4.38E-04
Retinoic acid-induced protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GPRC5A PE=1 SV=2	1.64	1.62E-02
Copine-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPNE3 PE=1 SV=1	1.61	6.43E-05
Keratin_ type II cytoskeletal 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT5 PE=1 SV=3	1.59	7.43E-03
Elongation factor 1-alpha 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1A1 PE=1 SV=1	1.58	7.68E-03
Transforming protein RhoA OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RHOA PE=1 SV=1	1.58	6.25E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPU PE=1 SV=6	1.57	1.21E-03
Minor histocompatibility antigen H13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HM13 PE=1 SV=1	1.56	3.38E-02
CD151 antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD151 PE=1 SV=3	1.56	3.19E-05
Basic leucine zipper and W2 domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BZW1 PE=1 SV=1	1.54	3.93E-04
Tubulin alpha-4A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA4A PE=1 SV=1	1.54	6.71E-04
Ras-related protein Rab-6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB6B PE=1 SV=1	1.53	2.07E-03
Keratin_ type II cytoskeletal 2 oral OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT76 PE=1 SV=2	1.52	9.12E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPR PE=1 SV=1	1.52	4.07E-04
Keratin_ type I cytoskeletal 10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT10 PE=1 SV=6	1.51	1.11E-04
Tubulin alpha-1B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA1B PE=1 SV=1	1.51	6.10E-05
Guanine nucleotide-binding protein G(k) subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNAI3 PE=1 SV=3	1.51	7.65E-04
60S ribosomal protein L10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL10 PE=1 SV=4	1.50	1.04E-03
Integrin beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGB1 PE=1 SV=2	1.49	3.85E-02
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GAPDH PE=1 SV=3	1.49	8.51E-07
Ras-related protein Rab-15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB15 PE=1 SV=1	1.48	4.53E-04
Ras-related protein Rab-8A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB8A PE=1 SV=1	1.47	1.21E-03
Annexin A11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA11 PE=1 SV=1	1.45	1.13E-02
Peroxiredoxin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX2 PE=1 SV=5	1.45	1.28E-03
Keratin_ type II cytoskeletal 79 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT79 PE=1 SV=2	1.44	1.52E-04
L-lactate dehydrogenase A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHA PE=1 SV=2	1.43	4.73E-03
Tubulointerstitial nephritis antigen-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TINAGL1 PE=1 SV=1	1.42	2.01E-02
Citrate synthase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CS PE=1 SV=2	1.41	2.63E-02
Filamin-A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLNA PE=1 SV=4	1.41	4.01E-03

EH domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EHD1 PE=1 SV=2	1.39	9.39E-04
T-complex protein 1 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT2 PE=1 SV=4	1.39	2.76E-02
Intercellular adhesion molecule 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ICAM1 PE=1 SV=2	1.39	2.88E-03
Endoplasmic reticulum chaperone BiP OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA5 PE=1 SV=2	1.36	1.91E-03
Protein scribble homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SCRIB PE=1 SV=4	1.35	1.08E-03
Antithrombin-III OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINC1 PE=1 SV=1	1.34	5.48E-03
Chloride intracellular channel protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLIC1 PE=1 SV=4	1.34	4.16E-02
Prohibitin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PHB2 PE=1 SV=2	1.33	9.80E-03
Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A alpha isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2R1A PE=1 SV=4	1.32	6.76E-03
Heat shock 70 kDa protein 1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA1A PE=1 SV=1	1.31	6.65E-03
14-3-3 protein beta/alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAB PE=1 SV=3	1.31	5.14E-03
Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNA13 PE=1 SV=2	1.29	4.94E-02
Neutral amino acid transporter B(0) OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC1A5 PE=1 SV=2	1.29	2.54E-02
Pyruvate kinase PKM OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKM PE=1 SV=4	1.29	3.50E-02
40S ribosomal protein S7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS7 PE=1 SV=1	1.28	2.17E-03
Tubulin beta-8 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB8 PE=1 SV=2	1.27	2.59E-02
Keratin_type II cytoskeletal 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT1 PE=1 SV=6	1.27	2.32E-03
Prothrombin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=F2 PE=1 SV=2	1.27	1.61E-02
Potassium-transporting ATPase alpha chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP4A PE=2 SV=5	1.25	1.90E-03
L-lactate dehydrogenase B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHB PE=1 SV=2	1.25	1.47E-02
Ras-related protein Rab-7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB7A PE=1 SV=1	1.24	2.35E-02
Serine hydroxymethyltransferase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SHMT2 PE=1 SV=3	1.24	1.38E-02
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPN2 PE=1 SV=3	1.24	2.39E-02
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A4 PE=1 SV=3	1.23	3.92E-02
T-complex protein 1 subunit gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT3 PE=1 SV=4	1.22	2.14E-02
Eukaryotic initiation factor 4A-III OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A3 PE=1 SV=4	1.22	1.20E-02
Annexin A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA1 PE=1 SV=2	1.22	9.16E-04
GTPase NRas OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NRAS PE=1 SV=1	1.22	3.19E-02
Myoferlin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYOF PE=1 SV=1	1.20	9.32E-03
Protein disulfide-isomerase A6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA6 PE=1 SV=1	1.17	3.61E-02
Heat shock 70 kDa protein 1-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA1L PE=1 SV=2	1.17	2.93E-03
Actin-related protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTR3 PE=1 SV=3	1.16	2.06E-02
Keratin_type II cuticular Hb4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT84 PE=2 SV=2	1.15	3.65E-05
Solute carrier family 2_facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A1 PE=1 SV=2	1.15	1.23E-02
Ornithine aminotransferase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OAT PE=1 SV=1	1.14	2.76E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPK PE=1 SV=1	1.12	4.83E-02
Keratin_type II cytoskeletal 75 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT75 PE=1 SV=2	1.09	3.17E-02
Proliferating cell nuclear antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCNA PE=1 SV=1	1.08	2.25E-03
Histone H4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H4A PE=1 SV=2	-3.68	2.45E-06
Tubulin beta-1 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB1 PE=1 SV=1	-1.89	2.57E-06
Histone H2A type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2AJ PE=1 SV=3	-1.76	5.68E-06
Histone H3.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST2H3A PE=1 SV=3	-1.78	9.38E-06

Histone H2B type 1-C/E/F/G/I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BC PE=1 SV=4	-2.98	1.31E-05
MICOS complex subunit MIC60 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IMMT PE=1 SV=1	-2.23	2.42E-05
Aspartate aminotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT2 PE=1 SV=3	-1.89	4.95E-05
Malate dehydrogenase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MDH2 PE=1 SV=3	-1.80	6.59E-05
Histone H2B type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BJ PE=1 SV=3	-2.23	7.27E-05
Keratin_ type I cytoskeletal 25 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT25 PE=1 SV=1	-1.80	1.97E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH1 PE=1 SV=4	-1.25	2.59E-04
Pre-B-cell leukemia transcription factor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PBX2 PE=1 SV=2	-2.34	4.54E-04
HLA class I histocompatibility antigen_ B-54 alpha chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HLA-B PE=1 SV=1	-2.73	5.42E-04
Alpha-fetoprotein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AFP PE=1 SV=1	-1.22	5.65E-04
Ras-related protein Rab-11A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB11A PE=1 SV=3	-1.78	5.89E-04
Laminin subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LAMB1 PE=1 SV=2	-1.29	8.18E-04
Apolipoprotein E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APOE PE=1 SV=1	-1.78	9.44E-04
Protein S100-A10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=S100A10 PE=1 SV=2	-2.77	9.90E-04
Keratin_ type I cytoskeletal 16 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT16 PE=1 SV=4	-1.37	1.46E-03
Ras-related protein Rab-13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB13 PE=1 SV=1	-1.60	1.49E-03
Beta-actin-like protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTBL2 PE=1 SV=2	-1.20	1.51E-03
Cytochrome c oxidase subunit 4 isoform 1_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COX4I1 PE=1 SV=1	-2.18	1.57E-03
NADPH--cytochrome P450 reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POR PE=1 SV=2	-2.28	2.11E-03
Beta-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO3 PE=1 SV=5	-2.31	2.12E-03
ATP synthase subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5F1B PE=1 SV=3	-1.33	2.40E-03
Keratin_ type I cytoskeletal 19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT19 PE=1 SV=4	-1.28	2.40E-03
Histone H1.4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1E PE=1 SV=2	-1.69	2.45E-03
Kinesin-like protein KIF23 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF23 PE=1 SV=3	-1.98	2.55E-03
Profilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFN1 PE=1 SV=2	-2.60	2.67E-03
Pre-mRNA-splicing factor SLU7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLU7 PE=1 SV=2	-1.28	2.74E-03
Fumarate hydratase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FB PE=1 SV=3	-1.84	3.02E-03
Hypoxia up-regulated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HYOU1 PE=1 SV=1	-1.65	3.40E-03
Alpha-actinin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN3 PE=1 SV=2	-1.25	3.59E-03
Serum albumin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALB PE=1 SV=2	-1.30	3.71E-03
Myosin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH1 PE=1 SV=3	-1.48	4.27E-03
Glucocorticoid receptor OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NR3C1 PE=1 SV=1	-1.77	4.28E-03
Hemoglobin subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HBA1 PE=1 SV=2	-1.24	4.28E-03
POTE ankyrin domain family member I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POTEI PE=3 SV=1	-1.30	4.52E-03
POTE ankyrin domain family member E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POTEE PE=2 SV=3	-1.30	4.52E-03
Radixin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RDX PE=1 SV=1	-1.87	5.46E-03
Proteolipid protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLP2 PE=1 SV=1	-1.36	6.08E-03
Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP2A2 PE=1 SV=1	-1.70	7.24E-03
NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NDUFS1 PE=1 SV=3	-1.63	7.31E-03
Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNA11 PE=1 SV=2	-1.34	7.94E-03
Solute carrier family 12 member 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC12A2 PE=1 SV=1	-1.51	8.68E-03
Malectin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MLEC PE=1 SV=1	-1.34	1.02E-02

Retina and anterior neural fold homeobox protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAX2 PE=1 SV=1	-1.35	1.23E-02
PRA1 family protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARL6IP5 PE=1 SV=1	-1.49	1.28E-02
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDHB PE=1 SV=3	-2.60	1.28E-02
Beta-2-glycoprotein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APOH PE=1 SV=3	-1.10	1.54E-02
Inorganic pyrophosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPA1 PE=1 SV=2	-1.28	1.62E-02
Prelamin-A/C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LMNA PE=1 SV=1	-1.38	1.70E-02
Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRAP1 PE=1 SV=3	-1.38	1.79E-02
Leucine-rich PPR motif-containing protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRPPRC PE=1 SV=3	-1.14	1.87E-02
Trifunctional enzyme subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADHB PE=1 SV=3	-1.56	2.51E-02
Integrin alpha-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGA6 PE=1 SV=5	-1.29	2.52E-02
Lactotransferrin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LTF PE=1 SV=6	-1.31	2.57E-02
Rootletin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CROCC PE=1 SV=1	-2.07	2.73E-02
Heat shock protein HSP 90-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB1 PE=1 SV=4	-1.17	2.82E-02
Stress-70 protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA9 PE=1 SV=2	-1.21	2.89E-02
Mitochondrial proton/calcium exchanger protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LETM1 PE=1 SV=1	-2.28	2.99E-02
Thioredoxin-dependent peroxide reductase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX3 PE=1 SV=3	-1.69	3.21E-02
Putative heat shock protein HSP 90-beta-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB3P PE=5 SV=1	-1.17	3.23E-02
Alpha-2-macroglobulin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=A2M PE=1 SV=3	-1.14	3.23E-02
Enoyl-CoA hydratase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ECHS1 PE=1 SV=4	-1.11	3.40E-02
Myosin-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH7 PE=1 SV=5	-1.21	3.43E-02
Keratin_ type I cytoskeletal 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT9 PE=1 SV=3	-1.83	3.75E-02
Reticulon-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RTN4 PE=1 SV=2	-1.71	4.29E-02
Alpha-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO1 PE=1 SV=2	-1.50	4.41E-02
Glypican-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GPC1 PE=1 SV=2	-1.19	4.44E-02
Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARFGEF2 PE=1 SV=3	-1.79	4.62E-02
Phosphate carrier protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A3 PE=1 SV=2	-1.23	4.65E-02

Legenda: OS: Espécie do organismo (*Organism Species*); OX: Referência cruzada da taxonomia do organismo (*Organism taxonomy cross-reference*) GN: nome do gene (*gene name*); PE: Existência da proteína (*Protein Existence*) (Apenas PE=1, existência a nível proteico); SV: Versão da sequência (*Sequence Version*), identificador específico para sequências de ácidos nucleicos.

Lista de proteínas diferencialmente expressas entre células AGS_rFUEV_36h x AGS_AGSEV_36h

Descrição	Fold Change	Valor p
Zinc finger protein 284 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF284 PE=2 SV=1	2.08	4.43E-04
Uncharacterized protein KIAA2026 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIAA2026 PE=2 SV=2	1.89	4.81E-04
Glycine--tRNA ligase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GARS PE=1 SV=3	1.84	8.20E-05
Cytochrome b-c1 complex subunit 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UQCRC2 PE=1 SV=3	1.84	2.56E-04
SLIT-ROBO Rho GTPase-activating protein 2B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRGAP2B PE=3 SV=1	1.80	3.14E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF7 PE=1 SV=1	1.76	1.49E-04
T-complex protein 1 subunit zeta-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT6B PE=1 SV=5	1.61	3.38E-05
Zinc finger protein 62 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZFP62 PE=1 SV=3	1.61	1.82E-04
TOG array regulator of axonemal microtubules protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOGARAM2 PE=2 SV=2	1.50	1.59E-02
Syntaxin-binding protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STXBP5 PE=1 SV=1	1.46	1.39E-03
Insulin-degrading enzyme OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IDE PE=1 SV=4	1.42	1.39E-04
Ankyrin repeat domain-containing protein 62 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANKRD62 PE=2 SV=4	1.42	1.02E-02
Protein tweety homolog 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TTYH2 PE=1 SV=3	1.39	1.07E-03
Fascin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FSCN1 PE=1 SV=3	1.39	2.23E-05
Centromere-associated protein E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CENPE PE=1 SV=2	1.39	5.91E-04
PH and SEC7 domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSD4 PE=1 SV=2	1.39	1.02E-02
Phosphoglucomutase-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGM2 PE=1 SV=4	1.39	3.25E-02
eIF-2-alpha kinase GCN2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2AK4 PE=1 SV=3	1.38	1.31E-04
Kinesin-1 heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF5B PE=1 SV=1	1.38	3.94E-03
DNA primase small subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRIM1 PE=1 SV=1	1.38	2.45E-03
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3E PE=1 SV=1	1.37	1.44E-02
Dihydropteridine reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=QDPR PE=1 SV=2	1.36	1.25E-03
Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBA1 PE=1 SV=3	1.36	1.10E-02
Importin subunit alpha-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KPNA3 PE=1 SV=2	1.36	7.38E-04
GTP-binding nuclear protein Ran OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAN PE=1 SV=3	1.35	1.50E-03
14-3-3 protein theta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAQ PE=1 SV=1	1.34	3.10E-03
UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGP2 PE=1 SV=5	1.34	3.38E-04
14-3-3 protein sigma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFN PE=1 SV=1	1.34	2.03E-02
14-3-3 protein beta/alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAB PE=1 SV=3	1.33	4.05E-03
Small subunit processome component 20 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UTP20 PE=1 SV=3	1.33	6.88E-05
ATP-binding cassette sub-family E member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCE1 PE=1 SV=1	1.32	6.58E-03
Glycylpeptide N-tetradecanoyltransferase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NMT2 PE=1 SV=1	1.31	2.71E-03
Forkhead-associated domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FHAD1 PE=2 SV=2	1.31	8.40E-04
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3A PE=1 SV=1	1.30	2.13E-05
26S proteasome regulatory subunit 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC5 PE=1 SV=1	1.30	3.61E-03
Putative protein FAM10A5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ST13P5 PE=5 SV=1	1.29	1.41E-02
Bifunctional purine biosynthesis protein PURH OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATIC PE=1 SV=3	1.29	6.72E-03
14-3-3 protein zeta/delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAZ PE=1 SV=1	1.28	3.26E-02
Proteasome subunit beta type-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMB7 PE=1 SV=1	1.28	7.28E-04
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD13 PE=1 SV=2	1.28	9.33E-05

Ras-related protein Rab-39A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB39A PE=1 SV=2	1.28	2.59E-02
Transcription factor SOX-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SOX6 PE=1 SV=3	1.28	3.41E-02
Annexin A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA1 PE=1 SV=2	1.27	4.20E-03
Fructose-bisphosphate aldolase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOB PE=1 SV=2	1.27	2.32E-03
Leukocyte elastase inhibitor OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINB1 PE=1 SV=1	1.27	5.35E-04
Kinesin-like protein KIF11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF11 PE=1 SV=2	1.27	4.23E-02
Neuroblastoma-amplified sequence OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NBAS PE=1 SV=2	1.27	2.47E-02
Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 34 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=USP34 PE=1 SV=2	1.27	2.53E-03
Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOA PE=1 SV=2	1.26	7.87E-04
26S proteasome regulatory subunit 6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC4 PE=1 SV=2	1.26	4.89E-03
Pyruvate kinase PKM OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKM PE=1 SV=4	1.26	6.77E-03
14-3-3 protein gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAG PE=1 SV=2	1.26	2.15E-03
Retinoic acid-induced protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAI1 PE=1 SV=2	1.26	2.80E-02
Ras-related protein Rab-21 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB21 PE=1 SV=3	1.26	4.12E-02
Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VCP PE=1 SV=4	1.26	1.39E-02
Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAND1 PE=1 SV=2	1.26	8.98E-03
Puromycin-sensitive aminopeptidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPEPPS PE=1 SV=2	1.25	4.09E-03
TBC1 domain family member 2A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TBC1D2 PE=1 SV=3	1.25	1.26E-02
ATP-dependent 6-phosphofructokinase_ platelet type OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFKP PE=1 SV=2	1.25	2.38E-04
Pyruvate kinase PKLR OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKLR PE=1 SV=2	1.25	3.33E-02
Nestin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NES PE=1 SV=2	1.25	3.73E-03
Phosphoserine aminotransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSAT1 PE=1 SV=2	1.24	4.80E-04
Lysine-specific demethylase 5A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KDM5A PE=1 SV=3	1.24	3.70E-03
Vacuolar protein sorting-associated protein 35 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS35 PE=1 SV=2	1.24	3.51E-03
116 kDa U5 small nuclear ribonucleoprotein component OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EFTUD2 PE=1 SV=1	1.24	8.34E-03
Signal recognition particle subunit SRP68 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRP68 PE=1 SV=2	1.24	3.01E-04
NAD(P)H-hydrate epimerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAXE PE=1 SV=2	1.24	2.67E-04
V-type proton ATPase catalytic subunit A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP6V1A PE=1 SV=2	1.24	5.33E-03
Importin-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO7 PE=1 SV=1	1.23	7.49E-03
Probable E3 ubiquitin-protein ligase HERC4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HERC4 PE=1 SV=1	1.23	1.73E-03
Inorganic pyrophosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPA1 PE=1 SV=2	1.23	5.78E-03
Multifunctional protein ADE2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAICS PE=1 SV=3	1.23	1.01E-02
Desmoplakin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DSP PE=1 SV=3	1.23	5.06E-05
Phospholipase D1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLD1 PE=1 SV=1	1.23	2.82E-02
Hsp70-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPBP1 PE=1 SV=2	1.23	1.53E-04
Dihydropyrimidinase-related protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DPYSL2 PE=1 SV=1	1.23	5.50E-03
Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF3I PE=1 SV=1	1.23	2.56E-02
Serine/threonine-protein phosphatase PP1-beta catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1CB PE=1 SV=3	1.23	2.84E-03
Vimentin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VIM PE=1 SV=4	1.22	1.76E-02
F-actin-capping protein subunit alpha-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPZA1 PE=1 SV=3	1.22	6.22E-04
Ninein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NIN PE=1 SV=4	1.22	2.18E-02
Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1CA PE=1 SV=1	1.22	2.62E-03
Spectrin alpha chain_ non-erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTAN1 PE=1 SV=3	1.22	5.07E-04
CD109 antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD109 PE=1 SV=2	1.22	2.66E-04

Putative coiled-coil domain-containing protein 144C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC144CP PE=5 SV=3	1.21	2.28E-02
Glucose-6-phosphate isomerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GPI PE=1 SV=4	1.21	5.18E-03
Cytosolic non-specific dipeptidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNDP2 PE=1 SV=2	1.21	2.75E-02
DNA replication ATP-dependent helicase/nuclease DNA2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNA2 PE=1 SV=3	1.21	1.62E-02
Keratin_type II cytoskeletal 74 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT74 PE=1 SV=2	1.21	4.81E-03
Annexin A11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA11 PE=1 SV=1	1.21	1.48E-02
Proteasome subunit alpha type-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA2 PE=1 SV=2	1.20	3.76E-03
Casein kinase II subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CSNK2A1 PE=1 SV=1	1.20	2.08E-02
14-3-3 protein eta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAH PE=1 SV=4	1.20	2.22E-02
Eosinophil peroxidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPX PE=1 SV=2	1.20	1.13E-02
Mitochondrial import receptor subunit TOM70 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOMM70 PE=1 SV=1	1.20	2.49E-03
Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IMPDH2 PE=1 SV=2	1.20	1.91E-02
RUN and FYVE domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RUFY4 PE=1 SV=2	1.20	2.00E-02
Elongation factor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF2 PE=1 SV=4	1.20	2.93E-02
Polyadenylate-binding protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC5 PE=2 SV=1	1.19	2.74E-03
Keratin_type I cytoskeletal 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT18 PE=1 SV=2	1.19	1.45E-02
Dynein heavy chain 7_ axonemal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAH7 PE=1 SV=2	1.19	8.02E-03
Eukaryotic initiation factor 4A-I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A1 PE=1 SV=1	1.19	2.02E-02
Serine-threonine kinase receptor-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STRAP PE=1 SV=1	1.19	5.22E-03
Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4G2 PE=1 SV=1	1.19	8.03E-04
Heat shock protein HSP 90-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB1 PE=1 SV=4	1.19	5.30E-03
Exportin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XPO1 PE=1 SV=1	1.19	3.26E-02
Importin-5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO5 PE=1 SV=4	1.19	7.37E-03
Protein fem-1 homolog C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FEM1C PE=1 SV=1	1.19	1.78E-02
Aldo-keto reductase family 1 member B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AKR1B1 PE=1 SV=3	1.18	3.55E-02
Alpha-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO1 PE=1 SV=2	1.18	3.90E-03
E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HUWE1 PE=1 SV=3	1.18	1.02E-03
Keratin_type II cytoskeletal 78 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT78 PE=1 SV=2	1.18	4.62E-03
Propionyl-CoA carboxylase alpha chain_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCCA PE=1 SV=4	1.18	9.03E-03
Adenylyl cyclase-associated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAP1 PE=1 SV=5	1.18	2.30E-04
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FKBP4 PE=1 SV=3	1.18	2.97E-05
Copine-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPNE1 PE=1 SV=1	1.18	8.16E-03
Aminopeptidase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNPEP PE=1 SV=2	1.18	2.62E-04
Elongation factor 1-gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1G PE=1 SV=3	1.18	4.01E-02
ATP-citrate synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACLY PE=1 SV=3	1.18	2.68E-03
Probable histidine--tRNA ligase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HARS2 PE=1 SV=1	1.18	8.83E-04
Heat shock 70 kDa protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA6 PE=1 SV=2	1.17	7.42E-03
Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IQGAP1 PE=1 SV=1	1.17	3.22E-02
Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MTHFD2 PE=1 SV=2	1.17	2.11E-02
Leucine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LARS PE=1 SV=2	1.17	2.43E-02
Xaa-Pro aminopeptidase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XPNPEP1 PE=1 SV=3	1.17	1.62E-03
Ribosome-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RRBP1 PE=1 SV=5	1.17	2.30E-03
Purine nucleoside phosphorylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PNP PE=1 SV=2	1.17	8.89E-03
Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTBN1 PE=1 SV=2	1.17	2.37E-02
Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAFAH1B3 PE=1 SV=1	1.17	6.91E-03

Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=G6PD PE=1 SV=4	1.16	1.33E-02
Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IDH1 PE=1 SV=2	1.16	1.36E-03
(E3-independent) E2 ubiquitin-conjugating enzyme OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBE2O PE=1 SV=3	1.16	2.48E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD1 PE=1 SV=2	1.16	1.05E-02
T-complex protein 1 subunit zeta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT6A PE=1 SV=3	1.16	2.94E-02
Gamma-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO2 PE=1 SV=3	1.15	1.44E-02
Stress-induced-phosphoprotein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STIP1 PE=1 SV=1	1.15	5.32E-04
Histone deacetylase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HDAC1 PE=1 SV=1	1.15	3.93E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD14 PE=1 SV=1	1.15	1.44E-02
Unconventional myosin-VIIa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYO7A PE=1 SV=2	1.15	3.33E-02
Phosphoglycerate kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGK1 PE=1 SV=3	1.15	1.93E-02
Transcription elongation factor A protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TCEA1 PE=1 SV=2	1.15	3.09E-02
Sorting nexin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SNX6 PE=1 SV=1	1.15	5.86E-03
X-ray repair cross-complementing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XRCC5 PE=1 SV=3	1.15	3.40E-02
60S ribosomal protein L5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL5 PE=1 SV=3	1.15	3.76E-02
Protein diaphanous homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DIAPH1 PE=1 SV=2	1.15	1.65E-02
T-complex protein 1 subunit gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT3 PE=1 SV=4	1.14	4.76E-02
Peroxiredoxin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX6 PE=1 SV=3	1.14	7.66E-04
Core histone macro-H2A.1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H2AFY PE=1 SV=4	1.14	4.94E-04
Heat shock cognate 71 kDa protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA8 PE=1 SV=1	1.14	4.39E-02
T-complex protein 1 subunit eta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT7 PE=1 SV=2	1.14	1.10E-02
Protocadherin Fat 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAT3 PE=2 SV=3	1.14	3.08E-02
Importin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO4 PE=1 SV=2	1.14	4.81E-02
SLIT-ROBO Rho GTPase-activating protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRGAP2 PE=1 SV=3	1.14	3.59E-03
Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2S1 PE=1 SV=3	1.14	2.85E-02
Pre-mRNA-processing factor 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRPF6 PE=1 SV=1	1.14	2.98E-02
Annexin A4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA4 PE=1 SV=4	1.14	8.50E-03
UDP-glucose 6-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGDH PE=1 SV=1	1.14	3.70E-03
Heat shock protein HSP 90-alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AA1 PE=1 SV=5	1.14	1.89E-02
T-complex protein 1 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT2 PE=1 SV=4	1.13	4.04E-02
Adenine phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APRT PE=1 SV=2	1.13	7.34E-04
Heat shock-related 70 kDa protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA2 PE=1 SV=1	1.13	3.92E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPD PE=1 SV=3	1.13	7.99E-04
Peroxiredoxin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX1 PE=1 SV=1	1.13	2.56E-03
Apolipoprotein B-100 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APOB PE=1 SV=2	1.13	2.30E-02
Glutaredoxin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GLRX3 PE=1 SV=2	1.12	1.40E-02
Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARPC2 PE=1 SV=1	1.12	1.94E-02
Proliferating cell nuclear antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCNA PE=1 SV=1	1.12	4.43E-02
14-3-3 protein epsilon OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAE PE=1 SV=1	1.12	4.00E-02
Alpha-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH7A1 PE=1 SV=5	1.12	2.15E-02
Proteasome subunit alpha type-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA7 PE=1 SV=1	1.12	4.72E-02
Actin alpha skeletal muscle OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTA1 PE=1 SV=1	1.12	2.13E-02
Protein/nucleic acid deglycase DJ-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PARK7 PE=1 SV=2	1.11	3.23E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD11 PE=1 SV=3	1.11	4.60E-02
Alkylidihydroxyacetonephosphate synthase_peroxisomal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AGPS PE=1 SV=1	1.11	4.81E-03
Exportin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CSE1L PE=1 SV=3	1.11	3.83E-02
Macrophage-capping protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPG PE=1 SV=2	1.11	1.97E-02

Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2CA PE=1 SV=1	1.11	2.00E-02
Isoleucine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IARS PE=1 SV=2	1.11	3.95E-02
Plectin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLEC PE=1 SV=3	1.10	2.46E-03
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD12 PE=1 SV=3	1.10	1.21E-03
Lupus La protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSB PE=1 SV=2	1.10	4.05E-02
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD2 PE=1 SV=3	1.10	1.97E-03
Adenomatous polyposis coli protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APC2 PE=1 SV=1	1.10	3.09E-02
Importin subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KPXB1 PE=1 SV=2	1.10	3.33E-02
A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADAMTS7 PE=1 SV=2	1.10	1.20E-02
Putative ciliary rootlet coiled-coil protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CROCC2 PE=5 SV=3	1.10	3.53E-02
Aconitate hydratase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACO2 PE=1 SV=2	1.10	2.34E-02
Trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GART PE=1 SV=1	1.10	7.06E-03
Obg-like ATPase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OLA1 PE=1 SV=2	1.09	1.33E-02
Fragile X mental retardation syndrome-related protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FXR1 PE=1 SV=3	1.09	3.80E-02
Adenosylhomocysteinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AHCY PE=1 SV=4	1.09	9.14E-03
Transportin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TNPO1 PE=1 SV=2	1.09	4.28E-02
Fumarate hydratase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FB PE=1 SV=3	1.09	3.69E-03
Proliferation-associated protein 2G4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PA2G4 PE=1 SV=3	1.09	2.14E-03
Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTBN4 PE=1 SV=2	1.09	9.39E-03
Laminin subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LAMB1 PE=1 SV=2	1.09	2.30E-02
Pre-mRNA-processing factor 19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRPF19 PE=1 SV=1	1.08	1.11E-02
Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VAT1 PE=1 SV=2	1.08	7.77E-03
Actin_ cytoplasmic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTB PE=1 SV=1	1.07	4.53E-02
RNA-binding protein 28 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RBM28 PE=1 SV=3	1.07	3.86E-02
Cathepsin E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTSE PE=1 SV=3	1.07	6.89E-03
B-cell receptor-associated protein 31 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BCAP31 PE=1 SV=3	1.06	9.03E-03
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GAPDH PE=1 SV=3	1.05	1.87E-02
Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDI2 PE=1 SV=2	1.05	3.57E-03
DNA polymerase kappa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POLK PE=1 SV=1	-4.87	7.47E-05
Histone H4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H4A PE=1 SV=2	-4.73	1.61E-06
Keratin_ type II cytoskeletal 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT4 PE=1 SV=4	-3.56	4.86E-03
Histone H2B type 1-C/E/F/G/I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BC PE=1 SV=4	-3.24	4.41E-05
Histone H2A type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2AJ PE=1 SV=3	-2.99	5.01E-06
60S ribosomal protein L30 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL30 PE=1 SV=2	-2.69	2.06E-06
Bifunctional glutamate/proline--tRNA ligase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPRS PE=1 SV=5	-2.45	1.60E-05
Aldo-keto reductase family 1 member A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AKR1A1 PE=1 SV=3	2.40	5.76E-05
10 kDa heat shock protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPE1 PE=1 SV=2	-2.38	4.42E-06
TRIO and F-actin-binding protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRIOBP PE=1 SV=3	-2.33	2.42E-05
Putative 40S ribosomal protein S10-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS10P5 PE=5 SV=1	-2.22	1.17E-04
Mitotic spindle assembly checkpoint protein MAD1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAD1L1 PE=1 SV=2	-2.19	1.04E-04
40S ribosomal protein S13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS13 PE=1 SV=2	-2.13	7.28E-06
60S ribosomal protein L22 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL22 PE=1 SV=2	-2.09	5.43E-05
Transcription initiation factor TFIID subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF1 PE=1 SV=2	-2.09	7.29E-04
Keratin_ type I cytoskeletal 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT9 PE=1 SV=3	-2.08	6.03E-04

[F-actin]-monooxygenase MICAL2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MICAL2 PE=1 SV=1	-2.06	5.97E-04
40S ribosomal protein S20 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS20 PE=1 SV=1	-2.02	5.78E-05
60S ribosomal protein L36 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL36 PE=1 SV=3	-2.00	3.79E-05
60S ribosomal protein L12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL12 PE=1 SV=1	-1.95	1.26E-04
Protein S100-A10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=S100A10 PE=1 SV=2	-1.92	5.40E-05
Profilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFN1 PE=1 SV=2	-1.86	5.57E-06
40S ribosomal protein S19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS19 PE=1 SV=2	-1.85	2.47E-04
Cytochrome b5 type B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CYB5B PE=1 SV=2	-1.84	2.84E-04
Histone H2B type 1-O OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BO PE=1 SV=3	-1.84	4.60E-03
Leucine-rich repeat-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRRRC1 PE=1 SV=1	-1.81	1.30E-04
Keratin_type II cytoskeletal 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT1 PE=1 SV=6	-1.76	6.56E-05
Guanine nucleotide exchange protein SMCR8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMCR8 PE=1 SV=2	-1.75	1.49E-04
40S ribosomal protein S16 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS16 PE=1 SV=2	-1.74	5.32E-04
Cytochrome c oxidase subunit 4 isoform 1_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COX4I1 PE=1 SV=1	-1.73	4.42E-05
TPR and ankyrin repeat-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRANK1 PE=2 SV=4	-1.72	4.80E-04
Zinc finger protein 627 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF627 PE=1 SV=1	-1.71	4.92E-03
60S ribosomal protein L23 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL23 PE=1 SV=1	-1.69	2.02E-05
Golgin subfamily A member 8B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOLGA8B PE=2 SV=2	-1.67	3.21E-04
Transgelin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN2 PE=1 SV=3	-1.66	2.81E-04
Protein SEC13 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SEC13 PE=1 SV=3	-1.61	8.34E-06
Keratin_type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT2 PE=1 SV=2	-1.59	4.55E-05
Keratin_type II cytoskeletal 1b OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT77 PE=2 SV=3	-1.58	7.77E-04
60S ribosomal protein L14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL14 PE=1 SV=4	-1.58	1.14E-05
Myosin-10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH10 PE=1 SV=3	-1.57	2.45E-04
Coatomer subunit gamma-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COPG1 PE=1 SV=1	-1.57	4.47E-03
Translocon-associated protein subunit delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSR4 PE=1 SV=1	-1.56	4.86E-04
Ras-related protein Rab-30 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB30 PE=1 SV=2	-1.55	1.76E-02
Protein HIRA OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIRA PE=1 SV=2	-1.54	6.21E-04
ATP-binding cassette sub-family B member 6_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCB6 PE=1 SV=1	-1.52	1.69E-02
Calponin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNN2 PE=1 SV=4	-1.51	1.95E-02
Integrin alpha-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGA3 PE=1 SV=5	-1.51	6.70E-03
Ryanodine receptor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYR3 PE=1 SV=3	-1.49	2.84E-03
Cytochrome c oxidase subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MT-CO2 PE=1 SV=1	-1.49	3.56E-03
Membrane-associated tyrosine- and threonine-specific cdc2-inhibitory kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKMYT1 PE=1 SV=1	-1.48	1.63E-03
60S ribosomal protein L27a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL27A PE=1 SV=2	-1.48	3.66E-05
Lon protease homolog_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LONP1 PE=1 SV=2	-1.48	2.66E-03
POTE ankyrin domain family member F OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POTEF PE=1 SV=2	-1.47	9.91E-04
Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit beta isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2CB PE=1 SV=1	-1.45	1.16E-02
Eukaryotic translation initiation factor 5A-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF5A PE=1 SV=2	-1.44	7.86E-05
60S ribosomal protein L29 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL29 PE=1 SV=2	-1.44	1.31E-03
Peroxiredoxin-5_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX5 PE=1 SV=4	-1.44	4.94E-05
Keratin_type I cytoskeletal 17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT17 PE=1 SV=2	-1.43	1.24E-03
Retinoblastoma-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RB1 PE=1 SV=2	-1.43	9.83E-03
Histone H1.0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H1F0 PE=1 SV=3	-1.42	8.02E-03
N-alpha-acetyltransferase 10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAA10 PE=1 SV=1	-1.41	1.10E-02
Putative endoplasmic-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90B2P PE=5 SV=1	-1.40	2.11E-03
Transgelin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN PE=1 SV=4	-1.40	3.58E-03

Cofilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CFL1 PE=1 SV=3	-1.40	4.27E-04
Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2R1B PE=1 SV=3	-1.39	2.92E-03
Terminal uridylyltransferase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUT4 PE=1 SV=3	-1.39	9.53E-03
Histone H1.4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1E PE=1 SV=2	-1.39	3.62E-04
Histone H1.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1C PE=1 SV=2	-1.39	3.62E-04
SWI/SNF complex subunit SMARCC2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMARCC2 PE=1 SV=1	-1.39	2.84E-04
Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CHD5 PE=1 SV=1	-1.39	2.65E-03
Thioredoxin-dependent peroxide reductase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX3 PE=1 SV=3	-1.39	3.33E-04
TIP41-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TIPRL PE=1 SV=2	-1.38	1.99E-02
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1B1 PE=1 SV=1	-1.38	7.17E-03
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIB PE=1 SV=2	-1.37	3.97E-04
Serine/threonine-protein kinase 24 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STK24 PE=1 SV=1	-1.37	1.93E-03
Transport and Golgi organization protein 1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MIA3 PE=1 SV=1	-1.36	3.09E-03
Endoplasmic reticulum resident protein 29 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERP29 PE=1 SV=4	-1.36	1.76E-03
Solute carrier family 2_ facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A1 PE=1 SV=2	-1.36	5.41E-03
Testis-expressed protein 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TEX15 PE=1 SV=2	-1.35	1.45E-03
Probable phosphoglycerate mutase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGAM4 PE=3 SV=1	-1.35	4.91E-04
Keratin_ type II cytoskeletal 72 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT72 PE=1 SV=2	-1.35	2.99E-03
60S ribosomal protein L27 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL27 PE=1 SV=2	-1.34	1.59E-03
Collagen alpha-2(V) chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COL5A2 PE=1 SV=3	-1.34	1.09E-03
Bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAPSS1 PE=1 SV=2	-1.34	1.40E-04
60S ribosomal protein L15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL15 PE=1 SV=2	-1.34	8.45E-04
Tubulin alpha-1B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA1B PE=1 SV=1	-1.34	9.70E-03
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDHB PE=1 SV=3	-1.33	1.37E-04
Peroxiredoxin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX4 PE=1 SV=1	-1.33	2.83E-03
Tubulin beta-3 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB3 PE=1 SV=2	-1.33	3.32E-03
Microtubule-associated serine/threonine-protein kinase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAST3 PE=1 SV=2	-1.33	2.22E-02
Keratin_ type I cytoskeletal 28 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT28 PE=1 SV=2	-1.32	1.84E-02
Stomatin-like protein 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STOML2 PE=1 SV=1	-1.31	1.14E-02
Protein MAK16 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAK16 PE=1 SV=2	-1.31	2.02E-03
40S ribosomal protein S17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS17 PE=1 SV=2	-1.30	2.64E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA1L2 PE=2 SV=2	-1.30	6.77E-04
Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFPT2 PE=1 SV=3	-1.30	2.15E-04
Nucleophosmin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPM1 PE=1 SV=2	-1.30	4.68E-04
E3 ubiquitin-protein ligase RNF213 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNF213 PE=1 SV=3	-1.30	3.33E-04
Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GLUD1 PE=1 SV=2	-1.29	3.99E-03
60S ribosomal protein L24 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL24 PE=1 SV=1	-1.29	2.77E-02
Nucleosome assembly protein 1-like 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAP1L1 PE=1 SV=1	-1.29	7.40E-04
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIA PE=1 SV=2	-1.29	4.66E-03
Calponin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNN3 PE=1 SV=1	-1.29	4.22E-04
60S ribosomal protein L10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL10 PE=1 SV=4	-1.29	1.19E-03
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX47 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX47 PE=1 SV=1	-1.29	5.66E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA1 PE=1 SV=5	-1.28	1.31E-03

DNA repair protein REV1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=REV1 PE=1 SV=1	-1.28	2.20E-03
60S ribosomal protein L7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL7A PE=1 SV=2	-1.28	4.11E-04
COP9 signalosome complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COPS2 PE=1 SV=1	-1.28	3.85E-04
60S ribosomal protein L19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL19 PE=1 SV=1	-1.28	6.74E-04
Tubulin beta chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB PE=1 SV=2	-1.28	5.04E-03
ATP-dependent RNA helicase DDX3Y OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX3Y PE=1 SV=2	-1.28	1.12E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C1/C2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPC PE=1 SV=4	-1.28	4.07E-03
Elongation factor Tu_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUFM PE=1 SV=2	-1.27	1.17E-02
Erlin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERLIN2 PE=1 SV=1	-1.27	2.89E-03
rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FBL PE=1 SV=2	-1.27	2.16E-02
ATP synthase subunit beta_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5F1B PE=1 SV=3	-1.27	1.51E-02
Calpain-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPN7 PE=1 SV=1	-1.27	7.00E-04
85/88 kDa calcium-independent phospholipase A2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLA2G6 PE=1 SV=2	-1.27	2.99E-02
40S ribosomal protein S4_X isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS4X PE=1 SV=2	-1.26	1.40E-03
60S acidic ribosomal protein P0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPLP0 PE=1 SV=1	-1.26	8.16E-04
60S acidic ribosomal protein P0-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPLP0P6 PE=5 SV=1	-1.26	8.16E-04
Lamina-associated polypeptide 2_ isoforms beta/gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMPO PE=1 SV=2	-1.26	7.15E-03
Mitochondrial import inner membrane translocase subunit TIM50 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TIMM50 PE=1 SV=2	-1.26	1.83E-02
Eukaryotic initiation factor 4A-II OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A2 PE=1 SV=2	-1.25	7.05E-03
WD repeat-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WDR1 PE=1 SV=4	-1.25	2.40E-03
Filamin-C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLNC PE=1 SV=3	-1.25	2.15E-02
Transmembrane emp24 domain-containing protein 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMED9 PE=1 SV=2	-1.25	4.84E-02
Centrosomal protein of 152 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CEP152 PE=1 SV=4	1.25	9.44E-03
60S ribosomal protein L18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL18 PE=1 SV=2	-1.24	1.86E-04
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A3 PE=1 SV=3	-1.24	2.36E-03
Putative Ras-related protein Rab-1C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB1C PE=5 SV=2	-1.24	2.69E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA2B1 PE=1 SV=2	-1.24	1.24E-02
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A4 PE=1 SV=3	-1.24	4.38E-02
High mobility group protein B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HMGB1 PE=1 SV=3	-1.24	7.10E-03
Rho guanine nucleotide exchange factor 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGEF5 PE=1 SV=3	-1.24	1.07E-02
40S ribosomal protein S25 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS25 PE=1 SV=1	1.24	1.03E-03
Prohibitin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PHB2 PE=1 SV=2	-1.24	6.10E-04
Serpin H1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINH1 PE=1 SV=2	-1.23	3.92E-04
40S ribosomal protein S8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS8 PE=1 SV=2	-1.23	7.00E-04
Serine/arginine-rich splicing factor 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF8 PE=1 SV=1	-1.23	8.16E-04
60S ribosomal protein L7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL7 PE=1 SV=1	-1.23	3.84E-02
Transcription intermediary factor 1-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRIM28 PE=1 SV=5	-1.22	1.44E-02
Saccharopine dehydrogenase-like oxidoreductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SCCPDH PE=1 SV=1	-1.22	1.25E-02
Ryanodine receptor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYR1 PE=1 SV=3	-1.22	1.96E-02
40S ribosomal protein S2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS2 PE=1 SV=2	-1.22	6.68E-04
Myosin light polypeptide 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYL6 PE=1 SV=2	-1.22	7.96E-03
Fatty aldehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH3A2 PE=1 SV=1	-1.22	8.62E-04
RNA-binding protein FUS OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUS PE=1 SV=1	-1.22	3.42E-04
Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFPT1 PE=1 SV=3	-1.22	5.97E-04

Ribosomal L1 domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RSL1D1 PE=1 SV=3	-1.21	8.12E-04
Isoleucine--tRNA ligase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IARS2 PE=1 SV=2	-1.21	1.41E-02
KAT8 regulatory NSL complex subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KANSL1 PE=1 SV=2	-1.20	4.95E-02
Voltage-dependent anion-selective channel protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VDAC1 PE=1 SV=2	-1.20	3.03E-03
Dynein heavy chain 8 axonemal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAH8 PE=1 SV=2	-1.20	3.12E-03
DNA topoisomerase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOP1 PE=1 SV=2	-1.20	1.03E-02
ATP synthase F(0) complex subunit B1_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5PB PE=1 SV=2	-1.20	3.64E-03
40S ribosomal protein S3a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3A PE=1 SV=2	-1.20	1.84E-03
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit alpha_ somatic form_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDHA1 PE=1 SV=3	-1.20	3.70E-04
Keratin_type II cytoskeletal 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT3 PE=1 SV=3	-1.19	4.30E-03
Protein DEK OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DEK PE=1 SV=1	-1.19	2.45E-03
Methionine aminopeptidase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=METAP2 PE=1 SV=1	-1.19	3.90E-04
MICOS complex subunit MIC60 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IMMT PE=1 SV=1	-1.19	3.93E-02
Mitochondrial proton/calcium exchanger protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LETM1 PE=1 SV=1	-1.19	1.92E-02
60 kDa heat shock protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPD1 PE=1 SV=2	-1.19	1.04E-02
39S ribosomal protein L13_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MRPL13 PE=1 SV=1	-1.19	3.35E-02
26S proteasome regulatory subunit 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC2 PE=1 SV=3	-1.18	1.69E-02
Glucosidase 2 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRKCSH PE=1 SV=2	-1.18	4.32E-03
Far upstream element-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUBP1 PE=1 SV=3	-1.18	2.29E-02
Negative elongation factor B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NELFB PE=1 SV=1	-1.18	1.58E-03
Ras-related protein Rab-14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB14 PE=1 SV=4	-1.18	1.30E-03
Phosphate carrier protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A3 PE=1 SV=2	-1.18	6.90E-03
Protein flightless-1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLII PE=1 SV=2	-1.18	1.93E-03
Thioredoxin-related transmembrane protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMX1 PE=1 SV=1	-1.18	1.90E-03
Poly [ADP-ribose] polymerase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PARP1 PE=1 SV=4	-1.18	2.10E-04
Zinc finger protein 536 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF536 PE=1 SV=3	-1.18	3.52E-02
40S ribosomal protein S5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS5 PE=1 SV=4	-1.18	2.50E-02
60S ribosomal protein L9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL9 PE=1 SV=1	-1.17	1.03E-02
Ras-related protein Rab-8B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB8B PE=1 SV=2	-1.17	3.02E-02
Nicalin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NCLN PE=1 SV=2	-1.17	3.53E-03
Methylcytosine dioxygenase TET2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TET2 PE=1 SV=3	-1.17	4.77E-02
Ras-related protein Rab-11A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB11A PE=1 SV=3	-1.17	7.73E-03
Voltage-dependent anion-selective channel protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VDAC2 PE=1 SV=2	-1.17	1.10E-03
Ras-related protein Rab-1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB1A PE=1 SV=3	-1.17	1.38E-02
Zinc finger protein 860 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF860 PE=1 SV=3	-1.16	3.55E-03
Cytoskeleton-associated protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CKAP4 PE=1 SV=2	-1.16	3.70E-03
Delta(3_5)-Delta(2_4)-dienoyl-CoA isomerase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ECH1 PE=1 SV=2	-1.16	2.14E-04
Rho guanine nucleotide exchange factor 40 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGEF40 PE=1 SV=3	-1.16	1.88E-04
Kinetochore-associated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KNTC1 PE=1 SV=1	-1.16	7.60E-03
Nucleoside diphosphate kinase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NME2 PE=1 SV=1	-1.16	1.11E-02
Coiled-coil domain-containing protein 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC15 PE=2 SV=2	-1.16	1.13E-02
Integrin beta-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGB4 PE=1 SV=5	-1.16	6.07E-03
Polypyrimidine tract-binding protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTBP3 PE=1 SV=2	-1.15	1.18E-02
60S ribosomal protein L8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL8 PE=1 SV=2	-1.15	2.43E-02

60S ribosomal protein L3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL3 PE=1 SV=2	-1.15	2.81E-03
60S ribosomal protein L13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL13 PE=1 SV=4	-1.15	1.21E-02
Nucleolar protein 58 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NOP58 PE=1 SV=1	-1.15	4.22E-02
40S ribosomal protein S6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS6 PE=1 SV=1	-1.15	3.26E-03
Elongation factor 1-delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1D PE=1 SV=5	-1.15	5.43E-03
Ethylmalonyl-CoA decarboxylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ECHDC1 PE=1 SV=2	-1.15	3.25E-02
Interleukin enhancer-binding factor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ILF3 PE=1 SV=3	-1.15	4.88E-04
Dynein heavy chain 9_ axonemal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAH9 PE=1 SV=3	-1.15	1.56E-03
Leucine-rich PPR motif-containing protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRPPRC PE=1 SV=3	-1.15	1.73E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA3 PE=1 SV=2	-1.15	2.32E-05
Basigin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BSG PE=1 SV=2	-1.14	1.22E-02
Zinc finger protein 415 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF415 PE=1 SV=2	-1.14	3.12E-03
Myosin-7B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH7B PE=1 SV=4	-1.14	3.11E-03
40S ribosomal protein S3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3 PE=1 SV=2	-1.14	4.06E-03
RuvB-like 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RUVBL2 PE=1 SV=3	-1.14	3.76E-03
Far upstream element-binding protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KHSRP PE=1 SV=4	-1.14	1.53E-02
Integrin-linked protein kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ILK PE=1 SV=2	-1.14	1.42E-02
Sideroflexin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFXN1 PE=1 SV=4	-1.14	2.25E-04
Tubulin-folding cofactor B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TBCB PE=1 SV=2	-1.14	2.28E-02
Keratin_type II cytoskeletal 73 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT73 PE=1 SV=1	-1.14	1.31E-02
40S ribosomal protein S12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS12 PE=1 SV=3	-1.14	1.76E-03
Targeting protein for Xklp2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPX2 PE=1 SV=2	-1.14	3.21E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH1 PE=1 SV=4	-1.14	8.57E-03
Stress-70 protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA9 PE=1 SV=2	-1.14	1.34E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPD PE=1 SV=1	-1.13	1.17E-02
Ras-related protein Rab-7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB7A PE=1 SV=1	-1.13	9.94E-03
Lysine-specific demethylase 5C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KDM5C PE=1 SV=2	-1.13	1.30E-02
Lymphocyte antigen 75 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LY75 PE=1 SV=3	-1.13	4.13E-02
Poly(rC)-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP1 PE=1 SV=2	-1.13	3.53E-03
Cohesin subunit SA-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STAG1 PE=1 SV=3	-1.13	1.95E-03
Alpha-actinin-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN4 PE=1 SV=2	-1.12	9.69E-03
Thioredoxin domain-containing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TXNDC5 PE=1 SV=2	-1.12	6.22E-03
DNA mismatch repair protein Msh2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MSH2 PE=1 SV=1	-1.12	1.60E-03
Polyadenylate-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC1 PE=1 SV=2	-1.11	2.08E-02
Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACAT1 PE=1 SV=1	-1.11	3.44E-02
60S ribosomal protein L11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL11 PE=1 SV=2	-1.11	7.74E-03
Malate dehydrogenase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MDH2 PE=1 SV=3	-1.11	2.22E-02
Aspartate aminotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT2 PE=1 SV=3	-1.11	4.05E-02
Probable global transcription activator SNF2L1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMARCA1 PE=1 SV=2	-1.11	1.04E-02
Tubulin beta-2A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB2A PE=1 SV=1	-1.10	4.74E-03
Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS27A PE=1 SV=2	-1.10	1.09E-02
Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAC1 PE=1 SV=1	-1.10	6.30E-03
Fer-1-like protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FER1L4 PE=2 SV=1	-1.10	1.41E-02
Adenylosuccinate synthetase isozyme 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADSS PE=1 SV=3	-1.10	1.84E-02
Vacuolar protein sorting-associated protein 13A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS13A PE=1 SV=2	-1.10	2.26E-03
60S ribosomal protein L17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL17 PE=1 SV=3	-1.10	2.86E-02
Double-stranded RNA-specific adenosine deaminase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADAR PE=1 SV=4	-1.10	4.89E-02

Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A1 PE=1 SV=1	-1.10	2.91E-02
DNA replication licensing factor MCM3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MCM3 PE=1 SV=3	-1.10	4.66E-02
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX17 PE=1 SV=2	-1.09	3.79E-02
4F2 cell-surface antigen heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC3A2 PE=1 SV=3	-1.09	2.47E-02
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HPRT1 PE=1 SV=2	-1.09	4.89E-02
HLA class I histocompatibility antigen_ A-2 alpha chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HLA-A PE=1 SV=1	-1.09	6.42E-03
Protein SETSIP OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SETSIP PE=1 SV=1	-1.08	2.86E-03
Calnexin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CANX PE=1 SV=2	-1.07	3.37E-02
Serine hydroxymethyltransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SHMT2 PE=1 SV=3	-1.07	6.07E-03
Rootletin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CROCC PE=1 SV=1	-1.06	4.81E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH2 PE=1 SV=1	-1.05	4.59E-02

Legenda: OS: Espécie do organismo (Organism Species); OX: Referência cruzada da taxonomia do organismo (*Organism taxonomy cross-reference*) GN: nome do gene (*gene name*); PE: Existência da proteína (*Protein Existence*) (Apenas PE=1, existência a nível proteico); SV: Versão da sequência (*Sequence Version*), identificador específico para sequências de ácidos nucleicos.

Lista de proteínas diferencialmente expressas entre células AGS_rFUEV_72h x AGS_AGSEV_72h.

Descrição	FC	Valor p
ATP-dependent RNA helicase DDX3Y OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX3Y PE=1 SV=2	38.12	8.77E-03
Histone acetyltransferase KAT6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KAT6A PE=1 SV=2	22.40	9.02E-04
Tubulin alpha-3E chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA3E PE=1 SV=2	14.56	2.96E-06
Adenosylhomocysteinase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AHCYL2 PE=1 SV=1	5.69	4.66E-03
Keratin_type I cytoskeletal 16 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT16 PE=1 SV=4	5.11	1.30E-05
Fructose-bisphosphate aldolase C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOC PE=1 SV=2	4.81	3.32E-04
Cilia- and flagella-associated protein 58 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CFAP58 PE=1 SV=1	4.54	6.61E-03
Nicalin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NCLN PE=1 SV=2	3.25	1.61E-05
COP9 signalosome complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COPS2 PE=1 SV=1	2.82	4.21E-03
Beta-1_3-N-acetylglucosaminyltransferase manic fringe OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MFNG PE=1 SV=2	2.57	6.98E-05
Keratin_type I cuticular Ha6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT36 PE=2 SV=1	2.52	1.36E-04
Keratin_type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT2 PE=1 SV=2	2.44	5.14E-05
Importin subunit alpha-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KPNA3 PE=1 SV=2	2.34	3.91E-03
Fer-1-like protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FER1L4 PE=2 SV=1	2.30	1.23E-04
Serine palmitoyltransferase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTLC2 PE=1 SV=1	2.27	1.83E-03
Nicotinate phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAPRT PE=1 SV=2	2.17	3.51E-05
Keratin_type II cytoskeletal 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT1 PE=1 SV=6	2.08	2.78E-05
Interleukin-18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IL18 PE=1 SV=1	2.07	1.19E-03
MAX gene-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MGA PE=1 SV=3	2.06	2.34E-03
Actin_gamma-enteric smooth muscle OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTG2 PE=1 SV=1	2.04	2.67E-04
Nucleolar complex protein 2 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NOC2L PE=1 SV=4	1.99	7.98E-07
Probable helicase senataxin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SETX PE=1 SV=4	1.91	2.79E-02
Tropomodulin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMOD3 PE=1 SV=1	1.90	1.34E-04
Homeobox protein cut-like 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CUX2 PE=1 SV=4	1.90	1.03E-04
Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2S2 PE=1 SV=2	1.90	6.69E-06
40S ribosomal protein S13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS13 PE=1 SV=2	1.89	8.93E-06
Enolase-phosphatase E1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENOPH1 PE=1 SV=1	1.84	2.68E-06
Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 34 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=USP34 PE=1 SV=2	1.83	2.88E-04
Capping protein_Arp2/3 and myosin-I linker protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CARMIL2 PE=1 SV=2	1.82	5.76E-03
G protein-coupled receptor kinase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GRK4 PE=1 SV=3	1.80	6.10E-04
Maestro heat-like repeat-containing protein family member 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MROH6 PE=4 SV=2	1.77	5.76E-03
Testis-expressed protein 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TEX15 PE=1 SV=2	1.77	3.89E-04
Kinase D-interacting substrate of 220 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIDINS220 PE=1 SV=3	1.75	9.25E-05
Sterile alpha motif domain-containing protein 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SAMD9 PE=1 SV=1	1.74	5.20E-03
Heat shock protein HSP 90-alpha A2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AA2 PE=1 SV=2	1.71	7.51E-04
Codanin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDAN1 PE=1 SV=4	1.71	2.92E-02
Transcription elongation factor A protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TCEA1 PE=1 SV=2	1.70	7.22E-04
Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS27A PE=1 SV=2	1.68	1.81E-05
Protein tweety homolog 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TTYH2 PE=1 SV=3	1.67	2.16E-05
Complement factor H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CFH PE=1 SV=4	1.67	2.55E-03
WD repeat and FYVE domain-containing protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WDFY3 PE=1 SV=2	1.65	8.53E-03
Keratin_type II cytoskeletal 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT3 PE=1 SV=3	1.64	6.91E-04
Glial fibrillary acidic protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFAP PE=1 SV=1	1.62	7.17E-07
Electron transfer flavoprotein subunit alpha_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ETFA PE=1 SV=1	1.62	5.47E-03
HLA class I histocompatibility antigen_B-8 alpha chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HLA-B PE=1 SV=1	1.62	2.95E-03
Keratin_type II cuticular Hb4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT84 PE=2 SV=2	1.61	4.68E-03
Histone H2A type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2AJ PE=1 SV=3	1.61	3.40E-05
Asparagine synthetase [glutamine-hydrolyzing] OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ASNS PE=1 SV=4	1.61	1.30E-03
NEDD8-activating enzyme E1 regulatory subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAE1 PE=1 SV=1	1.60	7.68E-03

Multifunctional protein ADE2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PAICS PE=1 SV=3	1.59	3.33E-05
Rho guanine nucleotide exchange factor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGEF2 PE=1 SV=4	1.59	2.72E-04
Cytoplasmic dynein 2 heavy chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYNC2H1 PE=1 SV=4	1.58	8.32E-06
Calpain-2 catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPN2 PE=1 SV=6	1.57	4.94E-02
39S ribosomal protein L28_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MRPL28 PE=1 SV=4	1.56	2.75E-04
14-3-3 protein sigma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFN PE=1 SV=1	1.55	2.57E-03
Mitotic spindle assembly checkpoint protein MAD1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAD1L1 PE=1 SV=2	1.54	4.43E-02
ATP-binding cassette sub-family F member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCF1 PE=1 SV=2	1.54	1.12E-03
60S ribosomal protein L24 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL24 PE=1 SV=1	1.54	2.54E-05
LINE-1 type transposase domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=L1TD1 PE=1 SV=1	1.53	5.44E-04
Rab GDP dissociation inhibitor alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDI1 PE=1 SV=2	1.52	3.04E-05
Coatomer subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COPB1 PE=1 SV=3	1.52	1.19E-04
Keratin_type I cytoskeletal 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT14 PE=1 SV=4	1.51	4.50E-05
Protein MAK16 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAK16 PE=1 SV=2	1.51	1.00E-03
Complement component 1 Q subcomponent-binding protein_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=C1QBP PE=1 SV=1	1.50	2.53E-04
Tubulin beta chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB PE=1 SV=2	1.50	1.53E-05
E3 ubiquitin-protein ligase RNF213 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNF213 PE=1 SV=3	1.49	4.70E-03
E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HUWE1 PE=1 SV=3	1.49	4.16E-03
UMP-CMP kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CMPK1 PE=1 SV=3	1.49	6.62E-04
Ribosomal oxygenase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RIOX1 PE=1 SV=2	1.49	1.49E-03
60S ribosomal protein L13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL13 PE=1 SV=4	1.48	4.03E-05
Sister chromatid cohesion protein PDS5 homolog A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDS5A PE=1 SV=1	1.46	9.49E-03
60S ribosomal protein L19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL19 PE=1 SV=1	1.46	3.24E-02
Histone H1.5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1B PE=1 SV=3	1.46	2.31E-02
Coagulation factor V OS=Homo sapiens OX=9606 GN=F5 PE=1 SV=4	1.46	6.72E-04
Lamina-associated polypeptide 2_isoforms beta/gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMPO PE=1 SV=2	1.46	4.27E-04
Histone H4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H4A PE=1 SV=2	1.45	6.07E-04
Programmed cell death 6-interacting protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDCD6IP PE=1 SV=1	1.45	6.72E-03
Neuroblastoma-amplified sequence OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NBAS PE=1 SV=2	1.44	7.44E-04
Thyroglobulin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TG PE=1 SV=5	1.43	5.93E-04
ADP-ribosylation factor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARF1 PE=1 SV=2	1.42	2.40E-02
60S ribosomal protein L18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL18 PE=1 SV=2	1.42	2.19E-02
Saccharopine dehydrogenase-like oxidoreductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SCCPDH PE=1 SV=1	1.42	4.30E-03
Tubulin beta-2A chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB2A PE=1 SV=1	1.42	5.65E-03
26S proteasome regulatory subunit 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC5 PE=1 SV=1	1.41	5.91E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF4 PE=1 SV=2	1.41	8.14E-05
Rootletin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CROCC PE=1 SV=1	1.41	3.01E-02
60S ribosomal protein L17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL17 PE=1 SV=3	1.39	1.17E-02
RNA cytidine acetyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NAT10 PE=1 SV=2	1.39	6.44E-04
Tubulin alpha-3D chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA3D PE=1 SV=1	1.39	1.11E-03
Retroelement silencing factor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RESF1 PE=1 SV=3	1.38	4.31E-03
T-complex protein 1 subunit zeta-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTT6B PE=1 SV=5	1.38	1.18E-02
Protein fantom OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPGRIP1L PE=1 SV=2	1.38	9.03E-03
40S ribosomal protein S15a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS15A PE=1 SV=2	1.38	9.82E-05
Vacuolar protein sorting-associated protein 13B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS13B PE=1 SV=2	1.37	9.91E-03
Cadherin-23 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDH23 PE=1 SV=2	1.37	1.08E-03
Calponin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNN2 PE=1 SV=4	1.37	9.98E-04
Protein S100-A10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=S100A10 PE=1 SV=2	1.36	1.36E-03
Keratin_type I cytoskeletal 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT9 PE=1 SV=3	1.36	2.93E-04
Nucleophosmin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPM1 PE=1 SV=2	1.35	6.31E-04
Centrosomal protein of 152 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CEP152 PE=1 SV=4	1.34	8.70E-06
Keratin_type I cytoskeletal 17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT17 PE=1 SV=2	1.34	1.47E-03

Sister chromatid cohesion protein PDS5 homolog B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDS5B PE=1 SV=1	1.33	8.48E-04
CDK5 regulatory subunit-associated protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK5RAP2 PE=1 SV=5	1.33	3.82E-03
DnaJ homolog subfamily B member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAJB1 PE=1 SV=4	1.32	3.87E-03
Transgelin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN2 PE=1 SV=3	1.32	1.42E-05
Putative coiled-coil domain-containing protein 144C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC144CP PE=5 SV=3	1.32	2.00E-05
Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=G6PD PE=1 SV=4	1.32	1.29E-04
Histone H1.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1C PE=1 SV=2	1.31	2.71E-03
Histone H1.4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H1E PE=1 SV=2	1.31	2.71E-03
Heat shock protein beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPB1 PE=1 SV=2	1.30	3.22E-02
Protein FAM47A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAM47A PE=2 SV=3	1.30	3.96E-02
RNA-binding protein FUS OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUS PE=1 SV=1	1.30	7.60E-04
Keratin_type I cytoskeletal 13 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT13 PE=1 SV=4	1.30	5.05E-04
Microtubule-associated protein RP/EB family member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAPRE1 PE=1 SV=3	1.29	5.48E-03
Keratin_type I cytoskeletal 10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT10 PE=1 SV=6	1.29	5.00E-02
Histone H3.2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST2H3A PE=1 SV=3	1.29	2.69E-04
Guanylate-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GBP1 PE=1 SV=2	1.29	4.28E-04
Ventricular zone-expressed PH domain-containing protein homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VEPH1 PE=1 SV=1	1.27	4.74E-02
[F-actin]-monooxygenase MICAL2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MICAL2 PE=1 SV=1	1.26	1.23E-02
60S ribosomal protein L7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL7A PE=1 SV=2	1.26	3.97E-04
Lamin-B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LMNB1 PE=1 SV=2	1.26	1.32E-03
Cyclin-dependent kinase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDK3 PE=1 SV=1	1.25	3.81E-03
3'-5' RNA helicase YTHDC2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YTHDC2 PE=1 SV=2	1.25	5.32E-03
Coiled-coil domain-containing protein 136 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC136 PE=1 SV=3	1.25	1.06E-02
Coiled-coil domain-containing protein 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC18 PE=1 SV=1	1.24	4.96E-04
Keratin_type II cytoskeletal 1b OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT77 PE=2 SV=3	1.23	3.14E-04
FERM domain-containing protein 4B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FRMD4B PE=1 SV=4	1.23	2.24E-04
DnaJ homolog subfamily B member 11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAJB11 PE=1 SV=1	1.23	8.89E-03
Tubulin beta-4B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB4B PE=1 SV=1	1.22	6.93E-04
Tubulin beta-3 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB3 PE=1 SV=2	1.22	6.93E-04
UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGP2 PE=1 SV=5	1.22	5.98E-03
60S ribosomal protein L27a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL27A PE=1 SV=2	1.22	7.73E-04
Beta-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO3 PE=1 SV=5	1.22	5.49E-04
Keratin_type I cytoskeletal 18 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT18 PE=1 SV=2	1.22	3.64E-03
Niban-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAM129B PE=1 SV=3	1.22	8.77E-04
Transcription initiation factor TFIID subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAF1 PE=1 SV=2	1.22	1.12E-03
Thioredoxin-related transmembrane protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TMX1 PE=1 SV=1	1.21	2.79E-02
DnaJ homolog subfamily A member 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAJA2 PE=1 SV=1	1.21	1.55E-03
Ras-related protein Rab-2A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB2A PE=1 SV=1	1.21	2.55E-02
Oligoribonuclease_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=REXO2 PE=1 SV=3	1.21	3.89E-04
Histone-lysine N-methyltransferase 2C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KMT2C PE=1 SV=3	1.20	4.67E-03
Nuclear autoantigenic sperm protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NASP PE=1 SV=2	1.20	1.85E-03
GDP-mannose 4_6 dehydratase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GMD5 PE=1 SV=1	1.20	7.59E-04
Peroxiredoxin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX2 PE=1 SV=5	1.20	3.30E-04
Histone H2B type 1-C/E/F/G/I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BC PE=1 SV=4	1.20	2.95E-03
60S ribosomal protein L8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL8 PE=1 SV=2	1.19	2.77E-03
ATP-dependent Clp protease ATP-binding subunit clpX-like_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLPX PE=1 SV=2	1.19	4.64E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPA2B1 PE=1 SV=2	1.19	1.86E-02
60S ribosomal protein L26 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL26 PE=1 SV=1	1.19	2.07E-02
Transport and Golgi organization protein 1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MIA3 PE=1 SV=1	1.19	4.62E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPM PE=1 SV=3	1.19	2.33E-02
Tubulin alpha chain-like 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBAL3 PE=1 SV=2	1.18	1.72E-03
DNA-dependent protein kinase catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRKDC PE=1 SV=3	1.18	9.15E-03

Tropomyosin alpha-4 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPM4 PE=1 SV=3	1.18	4.17E-02
Aspartyl/asparaginyl beta-hydroxylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ASPH PE=1 SV=3	1.17	1.94E-02
40S ribosomal protein S12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS12 PE=1 SV=3	1.17	3.56E-02
Histone H2B type 1-J OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HIST1H2BJ PE=1 SV=3	1.17	1.04E-02
C-1-tetrahydrofolate synthase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MTHFD1 PE=1 SV=3	1.17	2.81E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPK PE=1 SV=1	1.17	2.39E-03
Fatty aldehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH3A2 PE=1 SV=1	1.16	2.61E-03
Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRPV5 PE=1 SV=2	1.16	1.64E-03
Keratin_type II cytoskeletal 6A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT6A PE=1 SV=3	1.16	1.97E-02
Mitochondrial proton/calcium exchanger protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LETM1 PE=1 SV=1	1.16	1.38E-04
Phosphoglycerate kinase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGK2 PE=1 SV=3	1.15	1.34E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPLL PE=1 SV=1	1.15	7.28E-03
Bifunctional purine biosynthesis protein PURH OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATIC PE=1 SV=3	1.14	3.96E-03
Y-box-binding protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YBX3 PE=1 SV=4	1.14	1.91E-03
Dihydropteridine reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=QDPR PE=1 SV=2	1.14	5.15E-03
Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOA PE=1 SV=2	1.14	3.76E-02
Nucleolar protein 56 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NOP56 PE=1 SV=4	1.14	1.78E-02
Kinectin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KTN1 PE=1 SV=1	1.13	9.11E-04
40S ribosomal protein S16 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS16 PE=1 SV=2	1.13	3.36E-02
40S ribosomal protein S2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS2 PE=1 SV=2	1.13	2.27E-02
Ezrin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EZR PE=1 SV=4	1.13	7.29E-03
60S ribosomal protein L6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL6 PE=1 SV=3	1.13	7.30E-04
40S ribosomal protein S7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS7 PE=1 SV=1	1.12	3.11E-03
Envoplakin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EVPL PE=1 SV=3	1.12	6.71E-03
Cell division control protein 42 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDC42 PE=1 SV=2	1.12	5.55E-04
Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADH PE=1 SV=3	1.12	9.12E-03
Pre-mRNA-processing-splicing factor 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRPF8 PE=1 SV=2	1.12	1.57E-03
Protein diaphanous homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DIAPH1 PE=1 SV=2	1.11	1.88E-02
Keratin_type I cytoskeletal 28 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT28 PE=1 SV=2	1.11	3.93E-02
Separin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ESPL1 PE=1 SV=3	1.11	8.25E-03
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD2 PE=1 SV=3	1.11	1.58E-02
40S ribosomal protein S8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS8 PE=1 SV=2	1.10	4.33E-03
Proteasome subunit beta type-7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMB7 PE=1 SV=1	1.10	3.92E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPF PE=1 SV=3	1.10	2.62E-03
Sideroflexin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFXN3 PE=1 SV=3	1.10	2.22E-02
Isoleucine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IARS PE=1 SV=2	1.10	1.47E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPL PE=1 SV=2	1.10	2.83E-02
Galectin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LGALS3 PE=1 SV=5	1.10	4.18E-03
ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARL6IP1 PE=1 SV=2	1.09	9.70E-04
Ras-related protein Rab-7a OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB7A PE=1 SV=1	1.09	8.29E-03
B-cell receptor-associated protein 31 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BCAP31 PE=1 SV=3	1.09	2.46E-02
UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGGT2 PE=1 SV=4	1.09	1.94E-02
Polyadenylate-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC1 PE=1 SV=2	1.08	3.09E-02
26S proteasome regulatory subunit 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC2 PE=1 SV=3	1.08	1.73E-02
Major vault protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MVP PE=1 SV=4	1.08	1.02E-03
Mitogen-activated protein kinase 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAPK3 PE=1 SV=4	1.08	1.98E-02
Malate dehydrogenase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MDH2 PE=1 SV=3	1.08	2.21E-02
Lysine-specific demethylase 5A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KDM5A PE=1 SV=3	1.08	3.79E-02
Gamma-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO2 PE=1 SV=3	1.08	7.75E-03
Actin-related protein 2/3 complex subunit 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARPC4 PE=1 SV=3	1.07	1.76E-02
Glycogen phosphorylase_brain form OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PYGB PE=1 SV=5	1.07	2.42E-02
Myosin-10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH10 PE=1 SV=3	1.07	3.68E-02
Msx2-interacting protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPEN PE=1 SV=1	1.07	2.22E-02
Myosin light chain 6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYL6B PE=1 SV=1	1.07	3.07E-02

40S ribosomal protein S5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS5 PE=1 SV=4	1.06	1.65E-02
rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillar OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FBL PE=1 SV=2	1.06	6.48E-03
Far upstream element-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUBP1 PE=1 SV=3	1.06	4.24E-04
Serpin H1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINH1 PE=1 SV=2	1.06	1.43E-05
60S ribosomal protein L3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL3 PE=1 SV=2	1.06	3.49E-02
Ras-related protein Rap-2b OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAP2B PE=1 SV=1	1.05	2.79E-02
Tubulin beta-8 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBB8 PE=1 SV=2	1.05	1.72E-02
N(G)_N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDAH1 PE=1 SV=3	1.05	3.23E-02
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPN1 PE=1 SV=1	1.05	3.14E-02
26S proteasome regulatory subunit 6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC4 PE=1 SV=2	1.04	4.39E-02
Voltage-dependent anion-selective channel protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VDAC2 PE=1 SV=2	1.02	4.04E-02
Protein mono-ADP-ribosyltransferase PARP8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PARP8 PE=1 SV=1	-18.45	2.77E-03
6-phosphogluconolactonase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGLS PE=1 SV=2	-8.14	1.33E-03
Glutamate decarboxylase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GAD1 PE=1 SV=1	-5.50	6.13E-04
SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMARCA5 PE=1 SV=1	-5.05	1.91E-05
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTPN12 PE=1 SV=3	-4.99	1.43E-04
Rho-associated protein kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ROCK1 PE=1 SV=1	-4.89	3.31E-06
Zinc finger protein 541 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF541 PE=1 SV=3	-3.21	4.89E-06
Conserved oligomeric Golgi complex subunit 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COG4 PE=1 SV=3	-3.19	1.84E-03
Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAC1 PE=1 SV=1	-3.08	3.83E-05
LIM domain only protein 7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LMO7 PE=1 SV=3	-2.76	7.89E-03
Bromodomain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BRD4 PE=1 SV=2	-2.66	4.37E-05
Keratin type II cytoskeletal 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT5 PE=1 SV=3	-2.53	1.39E-05
Thioredoxin-dependent peroxide reductase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX3 PE=1 SV=3	-2.36	1.01E-05
Filamin-B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLNB PE=1 SV=2	-2.26	8.23E-05
Flavin reductase (NADPH) OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BLVRB PE=1 SV=3	-2.24	8.21E-03
DNA ligase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LIG4 PE=1 SV=2	-2.24	1.02E-06
Nucleobindin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NUCB1 PE=1 SV=4	-2.18	2.11E-02
DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POLR1A PE=1 SV=2	-2.13	1.02E-02
NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NQO1 PE=1 SV=1	-2.11	1.59E-04
39S ribosomal protein L37_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MRPL37 PE=1 SV=2	-2.06	7.01E-03
Keratin type II cuticular Hb6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT86 PE=1 SV=1	-2.04	4.75E-05
Eukaryotic translation initiation factor 2A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2A PE=1 SV=3	-2.03	3.44E-05
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1B3 PE=1 SV=1	2.03	6.60E-06
Synaptosomal-associated protein 23 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SNAP23 PE=1 SV=1	-2.00	5.73E-03
ATP-binding cassette sub-family A member 9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ABCA9 PE=1 SV=1	-1.98	6.73E-03
Serum albumin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALB PE=1 SV=2	-1.96	1.13E-02
Girdin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC88A PE=1 SV=2	-1.93	1.47E-04
Annexin A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA1 PE=1 SV=2	-1.92	4.51E-05
Phospholipid-transporting ATPase 1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP8A1 PE=1 SV=1	-1.91	3.16E-05
Filamin-A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLNA PE=1 SV=4	-1.91	3.64E-06
Aspartyl aminopeptidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNPEP PE=1 SV=1	-1.90	2.19E-04
Adenine phosphoribosyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APRT PE=1 SV=2	-1.88	3.58E-04
Keratin type II cytoskeletal 2 oral OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT76 PE=1 SV=2	-1.87	1.86E-05
Cytochrome c1_ heme protein_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CYC1 PE=1 SV=3	-1.85	1.34E-03
PH and SEC7 domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSD4 PE=1 SV=2	-1.85	8.99E-04
Apoptosis regulator BAX OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BAX PE=1 SV=1	-1.84	1.74E-05
Nephrocystin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPHP3 PE=1 SV=1	-1.84	1.08E-03
Aminopeptidase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RNPEP PE=1 SV=2	1.84	4.27E-05
Calumenin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CALU PE=1 SV=2	-1.83	7.90E-03
Peroxisome protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX4 PE=1 SV=1	-1.82	1.94E-04
Proteasome subunit alpha type-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA4 PE=1 SV=1	-1.79	5.75E-06

G2 and S phase-expressed protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GTSE1 PE=1 SV=3	1.79	1.81E-02
Enhancer of mRNA-decapping protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EDC4 PE=1 SV=1	-1.78	1.69E-03
Beta-hexosaminidase subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HEXB PE=1 SV=3	-1.78	2.76E-06
Isoleucine--tRNA ligase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IARS2 PE=1 SV=2	-1.78	8.26E-06
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPUL2 PE=1 SV=1	-1.77	7.05E-06
Far upstream element-binding protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FUBP3 PE=1 SV=2	-1.75	2.12E-06
tRNA (cytosine(34)-C(5))-methyltransferase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NSUN2 PE=1 SV=2	-1.71	1.79E-05
Melanoma inhibitory activity protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MIA2 PE=1 SV=4	-1.71	2.76E-03
Lactoylglutathione lyase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GLO1 PE=1 SV=4	-1.70	1.39E-02
Protein piccolo OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCLO PE=1 SV=5	-1.70	6.36E-03
Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ETF1 PE=1 SV=3	-1.69	4.60E-06
ATP-dependent RNA helicase DDX55 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX55 PE=1 SV=3	-1.69	4.91E-04
Interleukin enhancer-binding factor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ILF3 PE=1 SV=3	-1.68	3.77E-05
Endoplasmic reticulum resident protein 29 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERP29 PE=1 SV=4	-1.66	5.45E-05
Leukotriene A-4 hydrolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LTA4H PE=1 SV=2	-1.65	6.80E-06
Glutathione S-transferase P OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSTP1 PE=1 SV=2	-1.65	4.82E-04
Spliceosome RNA helicase DDX39B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX39B PE=1 SV=1	-1.64	1.65E-06
Spermine synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMS PE=1 SV=2	-1.64	1.71E-04
PDZ domain-containing protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDZD2 PE=1 SV=4	-1.64	8.22E-04
Arginine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RARS PE=1 SV=2	-1.64	9.16E-04
Leucine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LARS PE=1 SV=2	-1.63	1.64E-04
DNA-directed RNA polymerase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=POLRMT PE=1 SV=2	-1.61	8.00E-04
Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CHD5 PE=1 SV=1	-1.61	7.92E-06
von Willebrand factor A domain-containing protein 3B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VWA3B PE=1 SV=3	-1.60	4.52E-04
Keratin_type I cuticular Ha1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT31 PE=1 SV=3	-1.60	1.89E-04
CASP8-associated protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CASP8AP2 PE=1 SV=1	-1.60	2.48E-04
Keratin_type II cytoskeletal 72 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT72 PE=1 SV=2	-1.59	3.90E-05
Epiplakin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EPPK1 PE=1 SV=3	-1.58	3.74E-05
Transaldolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TALDO1 PE=1 SV=2	-1.58	1.71E-03
Methylcytosine dioxygenase TET2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TET2 PE=1 SV=3	-1.58	2.65E-04
ATP-dependent RNA helicase DDX1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX1 PE=1 SV=2	-1.57	9.46E-04
Proteasome subunit alpha type-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA3 PE=1 SV=2	-1.55	1.66E-03
ATP synthase F(0) complex subunit B1_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5PB PE=1 SV=2	-1.54	3.49E-04
Glucose-6-phosphate isomerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GPI PE=1 SV=4	-1.53	1.24E-04
Probable phosphoglycerate mutase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGAM4 PE=3 SV=1	-1.53	1.25E-03
Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SND1 PE=1 SV=1	-1.53	8.96E-03
Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4G2 PE=1 SV=1	-1.52	9.63E-03
Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPN2 PE=1 SV=3	-1.52	9.26E-04
TBC1 domain family member 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TBC1D4 PE=1 SV=2	-1.52	1.30E-04
DNA topoisomerase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOP1 PE=1 SV=2	-1.52	3.11E-04
Splicing factor 3A subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SF3A1 PE=1 SV=1	-1.52	6.04E-03
60S acidic ribosomal protein P0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPLP0 PE=1 SV=1	-1.52	2.06E-04
Pyruvate kinase PKM OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PKM PE=1 SV=4	-1.51	1.79E-03
N(G)_N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDAH2 PE=1 SV=1	-1.51	1.39E-03
Cell cycle and apoptosis regulator protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCAR2 PE=1 SV=2	-1.51	3.07E-03
Protein unc-13 homolog B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UNC13B PE=1 SV=2	-1.50	4.25E-05
Serpin B6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPINB6 PE=1 SV=3	-1.49	6.59E-07
Proliferating cell nuclear antigen OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCNA PE=1 SV=1	-1.49	2.79E-04
Heat shock 70 kDa protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA4 PE=1 SV=4	-1.49	1.23E-04
Aldo-keto reductase family 1 member A1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AKR1A1 PE=1 SV=3	-1.48	5.32E-04
HEAT repeat-containing protein 5B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HEATR5B PE=1 SV=2	-1.47	1.37E-02
Exportin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XPO1 PE=1 SV=1	-1.47	2.51E-02

Polyadenylate-binding protein 1-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC1L PE=2 SV=1	-1.47	2.88E-03
Neutral amino acid transporter B(0) OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC1A5 PE=1 SV=2	--1.47	3.86E-04
Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MAP3K15 PE=1 SV=2	-1.46	4.25E-02
von Willebrand factor OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VWF PE=1 SV=4	-1.45	1.42E-03
Glutamine--tRNA ligase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=QARS PE=1 SV=1	-1.45	1.84E-03
Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBA1 PE=1 SV=3	-1.45	3.76E-05
Interferon-induced_ double-stranded RNA-activated protein kinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2AK2 PE=1 SV=2	-1.45	2.34E-02
Eukaryotic translation initiation factor 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF6 PE=1 SV=1	-1.45	1.17E-03
Clathrin heavy chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLTC PE=1 SV=5	-1.44	2.79E-04
ATP-citrate synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACLY PE=1 SV=3	-1.44	7.16E-04
FERM_ ARHGEF and pleckstrin domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FAFP1 PE=1 SV=1	-1.44	6.10E-04
Dihydrolipoyl dehydrogenase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DLD PE=1 SV=2	-1.44	1.65E-04
Ras-related protein Rab-8B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB8B PE=1 SV=2	-1.44	5.89E-03
40S ribosomal protein SA OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPSA PE=1 SV=4	-1.43	1.31E-03
Poly(rC)-binding protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP2 PE=1 SV=1	-1.43	8.00E-05
Vigilin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HDLBP PE=1 SV=2	-1.43	2.21E-03
Histone-lysine N-methyltransferase 2A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KMT2A PE=1 SV=5	-1.43	1.09E-02
Quinone oxidoreductase PIG3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TP53I3 PE=1 SV=2	-1.43	1.30E-03
Ferritin light chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FTL PE=1 SV=2	-1.43	1.14E-04
Ribosome-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RRBP1 PE=1 SV=5	-1.42	2.68E-03
Probable serine carboxypeptidase CPVL OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPVL PE=1 SV=2	-1.42	8.41E-05
Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANP32B PE=1 SV=1	-1.42	1.54E-04
Surfeit locus protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SURF4 PE=1 SV=3	-1.41	1.21E-03
Transcription intermediary factor 1-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRIM28 PE=1 SV=5	-1.41	9.32E-07
Glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GRHPR PE=1 SV=1	-1.41	3.09E-04
Receptor of activated protein C kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RACK1 PE=1 SV=3	-1.40	2.90E-04
Zinc finger protein 878 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF878 PE=3 SV=2	-1.40	3.78E-05
High affinity cAMP-specific and IBMX-insensitive 3' 5'-cyclic phosphodiesterase 8A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDE8A PE=1 SV=2	-1.39	2.15E-02
Putative Polycomb group protein ASXL3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ASXL3 PE=2 SV=3	-1.39	1.18E-02
Ryanodine receptor 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RYR3 PE=1 SV=3	-1.39	1.77E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPDL PE=1 SV=3	-1.39	1.44E-04
Inositol polyphosphate 5-phosphatase OCRL-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OCRL PE=1 SV=3	-1.38	8.18E-04
Solute carrier family 2_ facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC2A1 PE=1 SV=2	-1.38	6.27E-04
Calnexin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CANX PE=1 SV=2	-1.38	6.23E-04
Ubiquitin-conjugating enzyme E2 N OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBE2N PE=1 SV=1	-1.38	6.70E-04
Zinc finger MYM-type protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZMYM2 PE=1 SV=1	-1.38	3.24E-04
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1A3 PE=1 SV=3	-1.38	3.47E-05
ERO1-like protein alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERO1A PE=1 SV=2	-1.38	5.94E-05
ATP-dependent 6-phosphofructokinase_ platelet type OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PFKP PE=1 SV=2	-1.38	2.64E-04
Sorting nexin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SNX6 PE=1 SV=1	-1.37	2.92E-03
Alpha-actinin-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN3 PE=1 SV=2	-1.37	1.29E-03
DNA topoisomerase 2-beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOP2B PE=1 SV=3	-1.37	6.80E-03
Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANP32A PE=1 SV=1	-1.37	2.10E-04
Centriolin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CNTRL PE=1 SV=2	-1.37	1.60E-04
Importin subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KPNB1 PE=1 SV=2	-1.37	7.05E-05
Succinate dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur subunit_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SDHB PE=1 SV=3	-1.37	1.44E-02
Sorting and assembly machinery component 50 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SAMM50 PE=1 SV=3	-1.36	7.18E-03
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GAPDH PE=1 SV=3	1.36	3.55E-05

UDP-glucose 6-dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGDH PE=1 SV=1	-1.36	3.41E-04
Enoyl-CoA delta isomerase 1 mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EC11 PE=1 SV=1	-1.36	4.34E-04
Protein flightless-1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FLII PE=1 SV=2	-1.36	4.06E-03
Oral-facial-digital syndrome 1 protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OFD1 PE=1 SV=1	1.36	3.65E-04
Rho guanine nucleotide exchange factor 11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGEF11 PE=1 SV=1	-1.35	3.82E-03
Glutathione S-transferase Mu 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSTM3 PE=1 SV=3	-1.35	9.93E-04
Propionyl-CoA carboxylase alpha chain_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCCA PE=1 SV=4	-1.35	6.22E-04
Basigin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BSG PE=1 SV=2	-1.35	3.17E-03
Adenylate cyclase type 10 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADCY10 PE=1 SV=3	-1.35	3.10E-03
Centromere-associated protein E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CENPE PE=1 SV=2	-1.35	1.75E-02
60 kDa SS-A/Ro ribonucleoprotein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RO60 PE=1 SV=2	-1.35	4.91E-04
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPR PE=1 SV=1	-1.35	3.35E-04
Fascin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FSCN1 PE=1 SV=3	-1.34	1.59E-03
Collagen alpha-1(XXVIII) chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COL28A1 PE=2 SV=2	-1.34	1.23E-02
Rho GDP-dissociation inhibitor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARHGDI1 PE=1 SV=3	-1.34	1.19E-03
4F2 cell-surface antigen heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC3A2 PE=1 SV=3	-1.34	2.25E-03
Coronin-1B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CORO1B PE=1 SV=1	-1.34	9.37E-05
Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAC2 PE=1 SV=1	-1.34	3.08E-03
Heat shock 70 kDa protein 1A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA1A PE=1 SV=1	-1.34	1.70E-04
40S ribosomal protein S3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS3 PE=1 SV=2	-1.34	1.45E-05
Dihydropyrimidinase-related protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DPYSL3 PE=1 SV=1	-1.33	6.69E-05
Baculoviral IAP repeat-containing protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=BIRC6 PE=1 SV=2	-1.33	7.42E-03
Monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MTHFD1L PE=1 SV=1	-1.33	1.41E-02
Phosphatidylethanolamine-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PEBP1 PE=1 SV=3	-1.33	4.26E-04
RNA transcription_ translation and transport factor protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RTRAF PE=1 SV=1	-1.33	2.13E-03
Cathepsin D OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CTSD PE=1 SV=1	-1.32	1.96E-05
Alpha-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH7A1 PE=1 SV=5	-1.32	1.24E-03
RuvB-like 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RUVBL2 PE=1 SV=3	-1.32	6.62E-05
(E3-independent) E2 ubiquitin-conjugating enzyme OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBE2O PE=1 SV=3	-1.32	1.16E-02
Thioredoxin domain-containing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TXNDC5 PE=1 SV=2	-1.32	3.58E-04
Nestin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NES PE=1 SV=2	-1.32	2.86E-04
High mobility group protein B2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HMGB2 PE=1 SV=2	-1.31	2.27E-03
Serine/arginine-rich splicing factor 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF1 PE=1 SV=2	-1.31	1.47E-02
Tubulin alpha-1C chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUBA1C PE=1 SV=1	-1.31	1.65E-02
Small conductance calcium-activated potassium channel protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KCNN3 PE=2 SV=2	-1.31	4.54E-02
F-actin-capping protein subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPZB PE=1 SV=4	-1.31	5.59E-03
Inorganic pyrophosphatase 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPA2 PE=1 SV=2	-1.31	9.27E-03
Clathrin heavy chain 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CLTCL1 PE=1 SV=2	-1.31	5.92E-03
Short transient receptor potential channel 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRPC4 PE=1 SV=1	-1.31	3.86E-02
N-acetylglucosamine-6-sulfatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GNS PE=1 SV=3	-1.31	7.71E-03
Serpin B8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SERPIN8 PE=1 SV=2	-1.31	3.32E-03
Quinone oxidoreductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CRYZ PE=1 SV=1	-1.31	1.02E-03
Splicing factor_ proline- and glutamine-rich OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SFPQ PE=1 SV=2	-1.31	8.50E-04
Lon protease homolog_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LONP1 PE=1 SV=2	-1.30	3.60E-03
Myosin-7B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MYH7B PE=1 SV=4	-1.30	9.37E-03
Eukaryotic initiation factor 4A-II OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A2 PE=1 SV=2	-1.30	3.43E-03
Ankyrin repeat and KH domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANKHD1 PE=1 SV=1	-1.30	3.13E-03
Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2R1B PE=1 SV=3	-1.30	5.58E-04
Proteasome activator complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSME2 PE=1 SV=4	-1.30	3.82E-03
GMP synthase [glutamine-hydrolyzing] OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GMPS PE=1 SV=1	-1.30	2.30E-03
NLR family CARD domain-containing protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NLRC4 PE=1 SV=2	-1.30	5.11E-04
Dihydropyrimidinase-related protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DPYSL2 PE=1 SV=1	-1.30	1.41E-03

Translocon-associated protein subunit delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSR4 PE=1 SV=1	-1.30	1.44E-03
Spectrin alpha chain erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTA1 PE=1 SV=5	-1.30	1.56E-04
Glutathione S-transferase Mu 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GSTM4 PE=1 SV=3	-1.30	8.05E-04
Hsp90 co-chaperone Cdc37 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CDC37 PE=1 SV=1	-1.30	1.61E-03
Protein SETSIP OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SETSIP PE=1 SV=1	-1.30	7.67E-04
Serine/threonine-protein phosphatase PP1-beta catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP1CB PE=1 SV=3	-1.29	5.67E-04
Nucleoside diphosphate kinase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NME1 PE=1 SV=1	-1.29	2.71E-04
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APEX1 PE=1 SV=2	-1.29	1.66E-04
ATP-dependent RNA helicase DDX39A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX39A PE=1 SV=2	-1.29	1.88E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPU PE=1 SV=6	-1.28	3.00E-05
RuvB-like 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RUVBL1 PE=1 SV=1	-1.28	4.94E-03
Transketolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TKT PE=1 SV=3	-1.28	2.19E-03
Mitochondrial import inner membrane translocase subunit TIM44 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TIMM44 PE=1 SV=2	-1.28	2.84E-04
Aspartate--tRNA ligase cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DARS PE=1 SV=2	-1.28	1.72E-02
Coiled-coil domain-containing protein 158 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCDC158 PE=2 SV=2	-1.28	2.18E-03
Vacuolar protein sorting-associated protein 13C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VPS13C PE=1 SV=1	-1.28	1.83E-05
Peroxisome oxidoreductin-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX6 PE=1 SV=3	-1.27	8.33E-04
Calpain-1 catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPN1 PE=1 SV=1	-1.27	6.67E-03
Adipocyte plasma membrane-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=APMAP PE=1 SV=2	-1.27	3.16E-03
Elongation factor 1-alpha 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF1A1 PE=1 SV=1	-1.27	2.68E-04
Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GFPT1 PE=1 SV=3	-1.27	7.25E-04
Centrosomal protein of 135 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CEP135 PE=1 SV=2	-1.27	1.35E-03
60S ribosomal protein L5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL5 PE=1 SV=3	-1.27	1.03E-05
Kinesin-1 heavy chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIF5B PE=1 SV=1	-1.26	2.96E-03
Legumain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LGMN PE=1 SV=1	-1.26	1.78E-02
Adenylosuccinate synthetase isozyme 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ADSS PE=1 SV=3	-1.26	7.96E-03
Proteasome activator complex subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSME1 PE=1 SV=1	-1.26	2.91E-04
Stomatin-like protein 2 mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STOML2 PE=1 SV=1	-1.25	3.29E-03
Leucine-rich PPR motif-containing protein mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LRPPRC PE=1 SV=3	-1.25	7.78E-05
60S ribosomal protein L12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL12 PE=1 SV=1	-1.25	2.14E-04
26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMD14 PE=1 SV=1	-1.25	1.98E-03
Zinc finger protein 354C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ZNF354C PE=1 SV=1	-1.25	3.22E-02
Lupus La protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SSB PE=1 SV=2	-1.25	5.26E-03
Aldo-keto reductase family 1 member B1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AKR1B1 PE=1 SV=3	-1.25	2.13E-04
Phosphate carrier protein mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A3 PE=1 SV=2	-1.25	6.26E-04
Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IMPDH2 PE=1 SV=2	-1.25	1.19E-03
ATP-dependent RNA helicase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DHX9 PE=1 SV=4	-1.25	1.02E-02
Macrophage-capping protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CAPG PE=1 SV=2	-1.25	4.77E-06
Ras GTPase-activating protein-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=G3BP1 PE=1 SV=1	-1.25	8.15E-04
Terminal uridylyltransferase 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUT4 PE=1 SV=3	-1.25	3.52E-02
Tryptophan--tRNA ligase cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=WARS PE=1 SV=2	-1.25	1.78E-04
Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPP2CA PE=1 SV=1	-1.24	7.31E-04
Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IQGAP1 PE=1 SV=1	-1.24	1.00E-02
Alpha-enolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ENO1 PE=1 SV=2	-1.24	9.92E-04
Glycogen phosphorylase muscle form OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PYGM PE=1 SV=6	-1.24	1.05E-03
Spectrin beta chain non-erythrocytic 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTBN4 PE=1 SV=2	-1.24	1.05E-03
Trifunctional enzyme subunit alpha mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HADHA PE=1 SV=2	-1.24	8.96E-03
Hypoxia up-regulated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HYOU1 PE=1 SV=1	-1.24	2.41E-04
Heat shock cognate 71 kDa protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA8 PE=1 SV=1	-1.24	2.95E-04
Protein/nucleic acid deglycase DJ-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PARK7 PE=1 SV=2	-1.24	1.86E-03
Aspartate aminotransferase cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT1 PE=1 SV=3	-1.24	1.31E-02
Annexin A3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA3 PE=1 SV=3	-1.24	5.26E-05

Superoxide dismutase [Cu-Zn] OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SOD1 PE=1 SV=2	-1.23	4.69E-03
Nascent polypeptide-associated complex subunit alpha_ muscle-specific form OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NACA PE=1 SV=1	-1.23	1.92E-03
Protein DEK OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DEK PE=1 SV=1	-1.23	7.23E-03
Alpha-actinin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN2 PE=1 SV=1	-1.23	1.35E-02
Elongation factor Tu_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TUFM PE=1 SV=2	-1.23	2.05E-03
Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF2S1 PE=1 SV=3	-1.23	1.84E-03
Proteasome subunit beta type-6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMB6 PE=1 SV=4	-1.23	3.60E-04
Malate dehydrogenase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MDH1 PE=1 SV=4	-1.23	1.38E-03
Nucleoside diphosphate kinase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NME2 PE=1 SV=1	-1.22	3.22E-04
Procollagen-lysine_2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PLOD1 PE=1 SV=2	-1.22	9.82E-03
T-complex protein 1 subunit delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT4 PE=1 SV=4	-1.22	6.26E-04
Importin-5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=IPO5 PE=1 SV=4	-1.22	1.91E-05
Putative ciliary rootlet coiled-coil protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CROCC2 PE=5 SV=3	-1.22	1.47E-04
Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member E OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANP32E PE=1 SV=1	-1.22	1.12E-03
SEC14-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SEC14L1 PE=1 SV=2	-1.22	4.35E-02
Purine nucleoside phosphorylase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PNP PE=1 SV=2	-1.22	1.79E-03
Adenosylhomocysteinase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AHCY PE=1 SV=4	-1.22	1.98E-04
Talin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TLN1 PE=1 SV=3	-1.22	6.81E-03
Calreticulin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CALR PE=1 SV=1	-1.22	1.35E-03
Serine-threonine kinase receptor-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STRAP PE=1 SV=1	-1.22	2.43E-03
Probable global transcription activator SNF2L1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SMARCA1 PE=1 SV=2	-1.21	1.03E-02
26S proteasome regulatory subunit 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC1 PE=1 SV=1	-1.21	1.23E-02
Spectrin beta chain_ erythrocytic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTB PE=1 SV=5	-1.21	4.12E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH2 PE=1 SV=1	-1.21	3.93E-04
PRA1 family protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARL6IP5 PE=1 SV=1	-1.21	2.64E-03
Eukaryotic initiation factor 4A-I OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EIF4A1 PE=1 SV=1	-1.21	8.11E-04
Serine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SARS PE=1 SV=3	-1.21	3.47E-03
Transcriptional activator protein Pur-alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PURA PE=1 SV=2	-1.21	2.57E-02
Actin-related protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTR2 PE=1 SV=1	-1.21	2.76E-04
Endoplasmic reticulum chaperone protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90B1 PE=1 SV=1	-1.21	1.24E-03
Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CPOX PE=1 SV=3	-1.20	2.52E-04
Polypyrimidine tract-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTBP1 PE=1 SV=1	-1.20	9.76E-03
116 kDa U5 small nuclear ribonucleoprotein component OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EFTUD2 PE=1 SV=1	-1.20	7.46E-03
Sterol-4-alpha-carboxylate 3-dehydrogenase_ decarboxylating OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NSDHL PE=1 SV=2	-1.20	2.64E-03
Xin actin-binding repeat-containing protein 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XIRP2 PE=1 SV=2	-1.20	4.46E-02
Phosphoglycerate mutase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGAM1 PE=1 SV=2	-1.20	1.87E-02
Cytochrome c oxidase subunit 4 isoform 1_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=COX4I1 PE=1 SV=1	-1.20	3.39E-02
Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VCP PE=1 SV=4	-1.20	2.30E-03
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX17 PE=1 SV=2	-1.20	7.35E-04
Adenylate kinase 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AK2 PE=1 SV=2	-1.20	8.53E-03
Heat shock protein 105 kDa OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPH1 PE=1 SV=1	-1.20	1.00E-03
Vimentin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VIM PE=1 SV=4	-1.20	3.08E-03
60S ribosomal protein L10-like OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL10L PE=1 SV=3	-1.20	1.03E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPH1 PE=1 SV=4	-1.20	1.62E-03
NEDD8-conjugating enzyme Ubc12 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UBE2M PE=1 SV=1	-1.19	3.24E-03
Methylcytosine dioxygenase TET3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TET3 PE=1 SV=3	-1.19	3.84E-03
Spectrin alpha chain_ non-erythrocytic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPTAN1 PE=1 SV=3	-1.19	1.47E-04
Xylosyltransferase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XYLT1 PE=1 SV=1	-1.19	1.81E-02
Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VAT1 PE=1 SV=2	-1.19	1.22E-02
Elongation factor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EEF2 PE=1 SV=4	-1.19	2.14E-03

Phosphoglucosyltransferase-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGM1 PE=1 SV=3	-1.19	1.16E-02
UDP-glucuronosyltransferase 1-9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=UGT1A9 PE=1 SV=1	-1.19	4.91E-04
DNA repair protein REV1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=REV1 PE=1 SV=1	-1.19	3.52E-02
Prelamin-A/C OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LMNA PE=1 SV=1	-1.19	7.97E-04
ATP synthase subunit O_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5PO PE=1 SV=1	-1.19	3.39E-02
Paraspeckle component 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSPC1 PE=1 SV=1	-1.18	5.00E-03
Probable ATP-dependent RNA helicase DDX5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DDX5 PE=1 SV=1	-1.18	1.67E-04
60S ribosomal protein L15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL15 PE=1 SV=2	-1.18	8.44E-03
ATP synthase subunit beta_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP5F1B PE=1 SV=3	-1.18	1.28E-02
26S proteasome regulatory subunit 10B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMC6 PE=1 SV=1	-1.18	1.85E-03
6-phosphoglucuronate dehydrogenase_ decarboxylating OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGD PE=1 SV=3	-1.18	6.07E-03
Aspartate aminotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GOT2 PE=1 SV=3	-1.18	3.39E-02
Dysferlin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYSF PE=1 SV=1	-1.18	2.65E-02
Protein arginine N-methyltransferase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRMT1 PE=1 SV=3	-1.18	3.32E-02
Cytosolic carboxypeptidase 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AGBL4 PE=2 SV=3	-1.18	3.43E-02
Keratin_ type I cytoskeletal 15 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT15 PE=1 SV=3	-1.18	1.91E-05
Ras-related protein Rab-6B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB6B PE=1 SV=1	-1.18	1.95E-02
Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GDI2 PE=1 SV=2	-1.18	2.72E-04
14-3-3 protein epsilon OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAE PE=1 SV=1	-1.18	3.55E-03
Fructose-bisphosphate aldolase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDOB PE=1 SV=2	-1.18	3.25E-03
Nucleoprotein TPR OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPR PE=1 SV=3	-1.18	8.80E-03
NADP-dependent malic enzyme_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ME3 PE=2 SV=2	-1.17	1.00E-03
Transformation/transcription domain-associated protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRRAP PE=1 SV=3	-1.17	4.87E-02
Core histone macro-H2A.1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=H2AFY PE=1 SV=4	-1.17	2.07E-02
Prohibitin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PHB PE=1 SV=1	-1.17	1.14E-03
T-complex protein 1 subunit zeta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT6A PE=1 SV=3	-1.17	9.54E-03
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIA PE=1 SV=2	-1.17	1.99E-04
Transportin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TNPO1 PE=1 SV=2	-1.17	6.14E-03
Ornithine aminotransferase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=OAT PE=1 SV=1	-1.17	1.42E-02
Sepiapterin reductase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SPR PE=1 SV=1	-1.16	2.24E-02
X-ray repair cross-complementing protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XRCC6 PE=1 SV=2	-1.16	4.06E-03
Glucosidase 2 subunit beta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRKCSH PE=1 SV=2	-1.16	9.75E-04
Protein disulfide-isomerase A4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA4 PE=1 SV=2	-1.16	1.78E-03
Poly(rC)-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PCBP1 PE=1 SV=2	-1.16	6.06E-03
V-type proton ATPase catalytic subunit A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP6V1A PE=1 SV=2	-1.16	1.99E-03
Apoptosis inhibitor 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=API5 PE=1 SV=3	-1.16	1.18E-04
40S ribosomal protein S4_ X isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPS4X PE=1 SV=2	-1.16	1.36E-02
Ras-related protein Rab-11A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB11A PE=1 SV=3	-1.15	2.61E-03
MICAL C-terminal-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MICALCL PE=1 SV=3	-1.15	2.28E-02
14-3-3 protein zeta/delta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YWHAZ PE=1 SV=1	-1.15	2.53E-03
NADH dehydrogenase [ubiquinone] flavoprotein 2_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NDUFV2 PE=1 SV=2	-1.15	5.12E-03
Retinoic acid-induced protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAI1 PE=1 SV=2	-1.15	2.80E-02
Protein SGT1 homolog OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SUGT1 PE=1 SV=3	-1.15	1.60E-02
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPIB PE=1 SV=2	-1.15	8.38E-04
Heat shock 70 kDa protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA6 PE=1 SV=2	-1.15	1.69E-03
S-formylglutathione hydrolase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ESD PE=1 SV=2	-1.15	4.15E-02
Beta-galactosidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GLB1 PE=1 SV=2	-1.15	2.33E-03
T-complex protein 1 subunit gamma OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT3 PE=1 SV=4	-1.15	2.68E-02
HEAT repeat-containing protein 5A OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HEATR5A PE=1 SV=2	-1.15	1.55E-02
Actin_ cytoplasmic 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTB PE=1 SV=1	-1.15	7.97E-03
Peroxiredoxin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRDX1 PE=1 SV=1	-1.15	4.03E-03
Moesin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MSN PE=1 SV=3	-1.15	2.54E-03
Integrin beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ITGB1 PE=1 SV=2	-1.15	5.06E-05
Alanine--tRNA ligase_ cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=AARS PE=1 SV=2	-1.14	3.98E-03
Triosephosphate isomerase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPI1 PE=1 SV=3	-1.14	3.08E-06
Annexin A7 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA7 PE=1 SV=3	-1.14	3.73E-02

Stress-70 protein_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA9 PE=1 SV=2	-1.14	3.66E-03
Endoplasmic reticulum chaperone BIP OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA5 PE=1 SV=2	-1.14	5.50E-06
Negative elongation factor B OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NELFB PE=1 SV=1	-1.14	2.02E-02
Threonine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TARS PE=1 SV=3	-1.14	4.24E-02
Cofilin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CFL1 PE=1 SV=3	-1.14	3.89E-03
Fatty acid synthase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FASN PE=1 SV=3	-1.14	1.82E-05
Vinculin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VCL PE=1 SV=4	-1.14	4.01E-03
EH domain-containing protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=EHD1 PE=1 SV=2	-1.14	6.36E-03
60S ribosomal protein L14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL14 PE=1 SV=4	-1.13	3.04E-02
Heat shock protein 75 kDa_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TRAP1 PE=1 SV=3	-1.13	7.11E-03
Mitochondrial import receptor subunit TOM70 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TOMM70 PE=1 SV=1	-1.13	1.91E-04
Keratin_type II cytoskeletal 74 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT74 PE=1 SV=2	-1.13	4.78E-02
Dynein heavy chain 9_axonemal OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DNAH9 PE=1 SV=3	-1.13	8.41E-03
Phosphoglycerate kinase 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PGK1 PE=1 SV=3	-1.13	3.01E-03
Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MTHFD2 PE=1 SV=2	-1.13	4.41E-02
Aldehyde dehydrogenase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ALDH2 PE=1 SV=2	-1.13	6.12E-03
Interleukin enhancer-binding factor 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ILF2 PE=1 SV=2	-1.13	3.07E-02
X-ray repair cross-complementing protein 5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=XRCC5 PE=1 SV=3	-1.13	2.34E-02
Heat shock 70 kDa protein 4L OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSPA4L PE=1 SV=3	-1.12	2.87E-02
Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ARPC2 PE=1 SV=1	-1.12	1.22E-03
Putative heat shock protein HSP 90-beta-3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HSP90AB3P PE=5 SV=1	-1.12	4.10E-03
Teashirt homolog 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TSHZ1 PE=1 SV=2	-1.12	1.07E-02
Protein disulfide-isomerase A3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PDIA3 PE=1 SV=4	-1.12	2.98E-03
Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FKBP4 PE=1 SV=3	-1.12	4.42E-02
Tyrosine--tRNA ligase_cytoplasmic OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YARS PE=1 SV=4	-1.11	2.59E-02
Proteasome subunit alpha type-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PSMA2 PE=1 SV=2	-1.11	1.13E-03
Putative annexin A2-like protein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA2P2 PE=5 SV=2	-1.11	3.03E-02
Annexin A2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA2 PE=1 SV=2	-1.11	3.03E-02
Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAB3GAP2 PE=1 SV=1	-1.11	3.57E-02
Serine hydroxymethyltransferase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SHMT2 PE=1 SV=3	-1.11	6.19E-03
Endoplasmic reticulum resident protein 44 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERP44 PE=1 SV=1	-1.11	4.27E-02
Ankyrin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANK2 PE=1 SV=4	-1.11	3.78E-03
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPUL1 PE=1 SV=2	-1.11	1.05E-03
T-complex protein 1 subunit eta OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CCT7 PE=1 SV=2	-1.11	1.00E-02
Polyadenylate-binding protein 4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PABPC4 PE=1 SV=1	-1.10	3.16E-03
39S ribosomal protein L40_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MRPL40 PE=1 SV=1	-1.10	3.73E-02
60S ribosomal protein L9 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RPL9 PE=1 SV=1	-1.10	4.31E-03
Fer-1-like protein 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FER1L6 PE=2 SV=2	-1.10	2.56E-02
ADP/ATP translocase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SLC25A5 PE=1 SV=7	-1.10	1.17E-02
Keratin_type II cytoskeletal 75 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KRT75 PE=1 SV=2	-1.10	3.53E-02
GTP-binding nuclear protein Ran OS=Homo sapiens OX=9606 GN=RAN PE=1 SV=3	-1.09	4.43E-03
Uncharacterized protein KIAA2026 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KIAA2026 PE=2 SV=2	-1.09	3.99E-02
Actin-related protein 3 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTR3 PE=1 SV=3	-1.09	3.67E-02
Tropomyosin alpha-1 chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TPM1 PE=1 SV=2	-1.09	5.53E-04
Transgelin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TAGLN PE=1 SV=4	-1.09	2.48E-02
Inorganic pyrophosphatase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PPA1 PE=1 SV=2	-1.09	1.79E-03
Citrate synthase_mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CS PE=1 SV=2	-1.09	4.88E-02
Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=DYNC1H1 PE=1 SV=5	-1.09	4.60E-03
Kinetochores-associated protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=KNTC1 PE=1 SV=1	-1.09	1.35E-02
T-complex protein 1 subunit alpha OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TCP1 PE=1 SV=1	-1.09	4.99E-04
Ninein OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NIN PE=1 SV=4	-1.09	7.66E-03
Nuclease-sensitive element-binding protein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=YBX1 PE=1 SV=3	-1.08	1.34E-03
Alpha-actinin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ACTN1 PE=1 SV=2	-1.08	4.31E-02
Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP1B1 PE=1 SV=1	-1.08	2.60E-02

Putative protein FAM10A5 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ST13P5 PE=5 SV=1	-1.07	1.08E-02
Serine/arginine-rich splicing factor 8 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SRSF8 PE=1 SV=1	-1.07	1.77E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=HNRNPD PE=1 SV=1	-1.07	9.61E-03
L-lactate dehydrogenase B chain OS=Homo sapiens OX=9606 GN=LDHB PE=1 SV=2	-1.07	3.68E-02
Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ATP2A2 PE=1 SV=1	-1.06	2.58E-02
Stress-induced-phosphoprotein 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=STIP1 PE=1 SV=1	-1.06	7.35E-03
Pre-mRNA-processing factor 19 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PRPF19 PE=1 SV=1	-1.06	1.92E-02
Prohibitin-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PHB2 PE=1 SV=2	-1.06	2.54E-02
Fumarate hydratase_ mitochondrial OS=Homo sapiens OX=9606 GN=FB PE=1 SV=3	-1.05	2.03E-02
Annexin A11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ANXA11 PE=1 SV=1	-1.05	4.44E-02
Proliferation-associated protein 2G4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PA2G4 PE=1 SV=3	-1.05	3.93E-02
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SYNCRIP PE=1 SV=2	-1.03	4.93E-02

Legenda: OS: Espécie do organismo (*Organism Species*); OX: Referência cruzada da taxonomia do organismo (*Organism taxonomy cross-reference*) GN: nome do gene (*gene name*); PE: Existência da proteína (*Protein Existence*) (Apenas PE=1, existência a nível proteico); SV: Versão da sequência (*Sequence Version*), identificador específico para sequências de ácidos nucleicos.